



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 1 (518) січень 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Сергій Дубров

**Антибіотикотерапія
при COVID-19**



Член-кореспондент НАМН України
Наталія Горovenko

**Вірус проти хазяїна:
війна світів**



Доктор медичних наук, професор
Наталія Силівончик

**Рання діагностика хвороб печінки
в практиці сімейного лікаря**



Читайте в рубриці **Антибіотикотерапія**
на сторінці **31**

Читайте на сторінці **22**



Читайте в рубриці **Гепатологія**
на сторінці **17**

ПАНЖЕСТ[®]

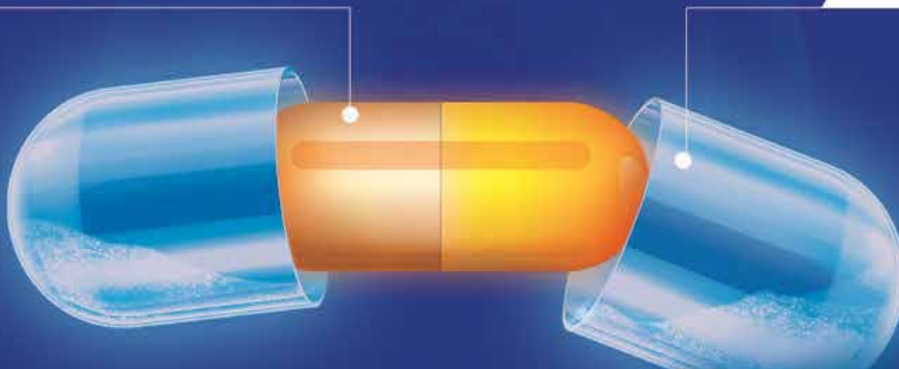
PANGEST

Фармак

Працює у
лужному рН*

Працює
у кислому рН*

КАПСУЛА В КАПСУЛІ*



Комплекс із 8 ферментів*

Ретельно підібрані з урахуванням
їх активності при різних значеннях
рН шлунково-кишкового тракту*

*Інструкція з використання дієтичної добавки Панжест.
Регістраційна заявка на ліки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у
галузі харчових продуктів від 04.08.2021. Виробник: AORA Health S.L. Іл'фіндлер 7, 28049 Мадрид, Іспанія/AORA HEALTH S.L.
C/Granada 7, 28049 Madrid, Spain для АТ «Фармак», Україна. УКТ/ПРОМ/12/2021/ДД/ПН/ДМ/002





ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA — перша та єдина в Україні вакцина проти грипу, показана для пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців²

Ваксігріп® Тетра — перша і єдина вакцина від грипу, що показана, зокрема, для:¹

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

Ваксігріп® Тетра також має показання для:¹

- Активної імунізації дорослих, зокрема вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців і старше

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 14.07.2017 №798 (зі змінами, Наказ МОЗ України від 18.08.2021 №1752)

2. Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=J07BB02>. Last accessed September 15, 2021

Інформація* про препарат ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA

Назва лікарського засобу. ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована. **Склад.** Influenza, inactivated, split virus; склад вакцини Ваксігріп® Тетра відповідає рекомендаціям B003 і рішенням Європейського Союзу стосовно складу вакцин проти грипу сезону 2021/2022 для Північної півкулі; 1 імунізуюча доза вакцини (0,5 мл) містить: діючі речовини: інактований спліт-вірус грипу таких штамів*: A/Victoria/2570/2019 (H1N1) rnp09 – подібний (A/Victoria/2570/2019, IIV-215) 15 мкг ГА** A/Cambodia/60826360/2020 (H3N2) – подібний (A/Tasmania/503/2020, IIV-221) 15 мкг ГА** B/Phuket/3073/2013 – подібний (B/Phuket/3073/2013, дикий тип) 15 мкг ГА** B/Washington/02/2019 – подібний (B/Washington/02/2019, дикий тип) 15 мкг ГА** (*Культуровані на курячих ембріонах здорових курей, **Геммаглініні). Допоміжні речовини: Буферний розчин (натрію хлорид, натрію гідрофосфат, дигідрат, калію дигідрофосфат, калію хлорид та вода для ін'єкцій). **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Вакцини проти грипу, інактовані, розщеплений вірус або поверхневий антиген. Код АТХ J07B B02. **Клінічні характеристики. Показання.** Вакцина Ваксігріп® Тетра показана для профілактики грипу, спричиненого двома підтипами вірусу грипу А та двома типами вірусу грипу В, які містяться в цій вакцині, для: активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців; пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності. Ваксігріп® Тетра слід використовувати відповідно до офіційних рекомендацій. При проведенні імунізації на території України стосовно схем імунізації, протипоказань та взаємодії з іншими медичними препаратами слід керуватися діючими наказами МОЗ України. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої речовини та допоміжної речовини (див. розділ «Склад») або до будь-якого компонента вакцини, що може бути присутнім у слідовій кількості, таких як компоненти курячих яєць (овальбумін, курячий білок), неоміцин, формальдегід та октоксинол-9. Вакцинацію слід відкласти у разі захворювання, що супроводжується помірним або значним підвищенням температури (вище 38,0°C), або гострого захворювання. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією після вакцинації, про яку повідомлялось у всіх популяціях, включаючи групу дітей віком від 6 до 35 місяців, був біль в місці ін'єкції (від 52,8% до 56,5% у дітей віком від 3 до 17 років та у дорослих, 26,8% у дітей віком від 6 до 35 місяців та 25,8% в осіб літнього віку). У субпопуляції дітей віком до 24 місяців найчастішою побічною реакцією була дратівливість (32,3%). У субпопуляції дітей віком від 24 до 35 місяців найчастіше повідомлялося про неухудшення (26,8%). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці з прикріпленою голкою або без голки №1 у картонній коробці. **Виробники.** Санофі Пастер, Франція. Санофі-Авентіс Прайвот Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції у м. Будапешт, Угорщина.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 14.07.2017 №798 (зі змінами, Наказ МОЗ України від 18.08.2021 №1752)

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

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

MAT-UA-2101347 дата першого застосування 24.09.2021

Грип: чому треба щеплюватися

Найкраща профілактика грипу – щорічна вакцинація. Це гасло пролунало від професора кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук Віктора Володимировича Маврутенкова 8 грудня на науково-практичній конференції «Академія сімейного лікаря». Доповідач розвінчав поширені міфи про імунізацію, які найбільше викликають страх у населення, та наголосив, що імунопрофілактика не ослабляє, а навпаки – посилює здатність організму протистояти грипу.

Грип є висококонтагіозним вірусним захворюванням із можливими тяжкими ускладненнями та ризиком смерті. Він має симптоми, подібні до ознак інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), зокрема коронавірусної хвороби (COVID-19), але є небезпечнішим за більшість із них.

Клінічні ознаки грипу:

- ✓ раптовий початок;
- ✓ головний біль;
- ✓ ломота в м'язах і суглобах;
- ✓ біль у горлі;
- ✓ підвищення температури тіла до $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- ✓ кашель;
- ✓ подколки – блівання й діарея.

Особливо загрозливим явищем у разі грипу є мікст-інфекція з іншими збудниками, оскільки це потребує негайної госпіталізації через неможливість прогнозування перебігу.

NB! Для оптимізації прийняття рішення щодо потреби в госпіталізації та призначенні протівірусних лікарських засобів варто робити експрес-тести на грип.

Що спільного між COVID-19 і грипом

Спільною є схожа клінічна картина. Це респіраторні захворювання з повітряно-краплинним шляхом передавання та різною тяжкістю перебігу.

Сучасний епідемічний процес, пов'язаний із SARS-CoV-2, ставить під загрозу здоров'я населення земної кулі, оскільки досить невідомо, як віраус організм на зараження збудником грипу після перенесеної COVID-19. Нині ця вірусна інтерференція викликає найбільше занепокоєння в лікарів.

Які препарати варто призначати для лікування грипу, а від яких краще відмовитися

У зв'язку зі стурбованістю МОЗ України через поширену практику надмірного та необгрунтованого призначення безрецептурних медикаментів для симптоматичного лікування неускладнених ГРВІ в дітей на основі сучасних доказових клінічних протоколів було розроблено рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з ознаками вірусних інфекцій із наведеним переліком необхідних і небажаних для призначення препаратів. На жаль, ситуація, що склалася з пандемією COVID-19, продемонструвала нехтування цими настановами, адже на амбулаторному рівні майже 75% пацієнтів отримують антибіотики, які є неефективними для терапії інфекцій вірусної етіології. До того ж ці препарати часто призводять до реакцій гіперчутливості, а їх неконтрольоване вживання спричиняє значну поширеність резистентних форм бактерій. Отже, потрібно обмежувати використання антибіотиків за вірусних інфекцій у разі відсутності приєднання бактеріальної флори.

Насамперед етіотропна терапія грипу передбачає призначення протівірусних препаратів, до яких належить озельтамівір. Натомість застосування імуномодуляторів й інтерферонів є небажаним через слабку доказову базу та ризик розвитку віддалених наслідків (зокрема онкологічного процесу).

Таблиця. Рекомендації МОЗ України щодо призначення препаратів для лікування ГРВІ	
Група препаратів	Застосування при ГРВІ
Антибіотики	Не рекомендовані
Протівірусні препарати	Не рекомендовані (крім озельтамівіру та занамівіру за показаннями)
Імуномодулятори	Не рекомендовані. Можуть бути шкідливими
Інтерферони	Не рекомендовані. Ефективність зівставна з такою плацебо

Захворюваність на грип та інші ГРВІ в Україні
За даними центру громадського здоров'я, протягом 15-21 листопада 2021 року на ГРВІ захворіли 228 894 людини, з них 32,9% – діти віком до 17 років. Інтенсивний показник захворюваності становить 605,5 на 100 тис. населення, що відповідає середній інтенсивності епідемічного процесу. За результатами лабораторного дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції в жодному зразку матеріалів не визначено вірусу грипу, що свідчить про відсутність циркуляції цього збудника. З огляду на це найближчий час є найоптимальнішим періодом для активної імунізації проти грипу, особливо дітей перших 8 років життя, котрим жодного разу не робили щеплення. Саме в цей час ризик інфікування вірусом грипу після вакцинації є найменшим.

Ситуація з імунопрофілактикою грипу в Україні та чинники, які на неї впливають

За тиждень проти грипу вакцинувалися 6949 людей, а від початку епідемічного сезону – 48 621. На жаль, в Україні показник імунізації проти цієї інфекції становить <1%, що спричиняє загрозу її значного поширення, поєднання з COVID-19, а також збільшує ймовірність розвитку тяжких форм і госпіталізацій. Виникає запитання: з чим пов'язана така мала кількість проімунованого населення, якщо інфекція справді загрозлива? Найперше це зумовлено існуванням трьох головних міфів про протигрипозну вакцинацію, що маніпулює ставленням людей до імунопрофілактики.

Міф 1. Вакцинація неефективна, бо не відповідає циркулювальним (епідемічним) штамам вірусу.

Міф 2. Вакцина сама може призвести до захворювання.

Міф 3. Політика вакцинації проти грипу – це змова фармацевтичних компаній для отримання надприбутків. Щоби спростувати хибне твердження про неефективність імунізації, В.В. Маврутенков наголосив: для кожного епідемічного сезону розробляють нові вакцини. Глобальні лабораторні дослідження стосовно штаму вірусу, що циркулює в цей період, визначають набір антигенів, які входять до складу імунізаційних препаратів. Завдяки цим випробуванням спрогнозовано, що у 2021-2022 роках домінуючими штамами для Північної півкулі стануть A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 і A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2). Відповідно, розроблено нові ефективні вакцини.

РЕАЛЬНОСТІ: вакцина проти грипу виявляє високу імуногенність і захищає від інфікування, оскільки завжди відповідає штаму вірусу, який домінує в цьому сезоні.

Для спростування другого міфу варто згадати, що вакцина проти грипу не містить генетичного матеріалу збудника (РНК), а складається з поверхневих антигенів – гемаглютининів (рис.). Саме на ці ключові структури виробляється імунна відповідь. З огляду на безпечність компонентів вакцини майже немає пацієнтів, яким щеплення є протипоказаним. Виняток становлять лише діти перших 6 місяців життя.

РЕАЛЬНОСТІ: виникнення хвороби після активної імунізації не пов'язане з уведенням препарату. Розвиток цього процесу можливий лише при інфікуванні збудником перед вакцинацією, особливо в період епідемії. Проте навіть у разі післявакцинального зараження перебіг захворювання завжди легкий і не потребує проведення інтенсивної терапії в реанімаційному відділенні.



Рис. Схема будови віріона вірусу грипу А:
1 – нуклеокапсид (РНК); 2 – суперкапсид із шипами;
3 – гемаглютинін; 4 – нейрамінідаза

Рекомендації ВООЗ щодо імунізації населення в умовах пандемії COVID-19

1. Новонароджених потрібно вакцинувати згідно з календарем профілактичних щеплень.
2. Варто продовжувати імунізацію осіб із груп ризику рекомендованими вакцинами проти сезонного грипу.
3. На період карантинних обмежень рутинну вакцинацію людей з ознаками ГРВІ не здійснювати до моменту одужання.
4. Рутинну імунізацію людей, які перебували на самоізоляції через COVID-19 або були контактними, потрібно здійснювати після завершення періоду обсервації за відсутності симптомів респіраторної інфекції.



В.В. Маврутенков

NB! У період пандемії COVID-19 вакцинація проти грипу й інших інфекцій рекомендується всім клінічним групам населення за умови уникнення великого скупчення людей у пунктах щеплення.

Переваги активної імунізації населення для лікаря

Згідно з рекомендаціями МОЗ України медичний персонал має відвідувати пацієнтів, які захворіли на грип, удома. Під час епідемії це створює значне навантаження на сімейного лікаря, котрий окрім виконання основних обов'язків у центрі первинної допомоги повинен за несприятливих погодних умов в осінньо-зимовий період обійти й обстежити велику кількість людей. Зважаючи на це, що вищим буде показник вакцинації проти грипу, то меншим буде тягар на первинну ланку.

Групи ризику розвитку ускладнень / смерті від грипу

Найчастіше лікарі працюють із контингентом населення, для котрих небезпечні будь-які інфекційні захворювання у зв'язку з великою ймовірністю тяжкого перебігу та летального результату. З огляду на це рекомендувати вакцинацію проти грипу потрібно таким когортам осіб:

- ✓ діти віком від 6 місяців до 5 років;
- ✓ дорослі віком понад 65 років;
- ✓ хворі на бронхіальну астму й інші хронічні захворювання легень;
- ✓ пацієнти з хронічними хворобами серця, нирок та ендокринної системи;
- ✓ особи з імуносупресією або ті, які отримують імуносупресивну терапію;
- ✓ ВІЛ-інфіковані;
- ✓ хворі на гемофілію;
- ✓ пацієнти, які приймають ацетилсаліцилову кислоту;
- ✓ пацієнти з нервово-м'язовими порушеннями, епілепсією та когнітивною дисфункцією;
- ✓ вагітні.

Необхідність проведення імунізації проти грипу обгрунтована системністю ураження за цієї інфекції, що значно ускладнюватиме перебіг хронічної патології.

Особливості перебігу грипу в немовлят

На відміну від дорослих, у яких під час грипу переважає інтоксикаційний синдром, пов'язаний із цитокіновим штормом, у немовлят превалюють катаральні явища у вигляді риніту. Утім, у дітей грип є небезпечнішим через розвиток пневмонії та смерті унаслідок ускладнень. До того ж не завжди вдається спрогнозувати перебіг інфекції через відсутність специфічної симптоматики, що утруднює ранню діагностику. У немовлят грип починається поступово з незначної лихоманки, при цьому відзначаються сонливість, блідість шкіри, покашлювання, закладеність носа та сопіння. Нежить, який погіршує грудне вигодовування, призводить до відмови від їжі та виснаження, що ще більше погіршує стан дитини.

«Вакцинальний кокон» – ключова стратегія захисту немовлят

Імунізація вагітної має важливе значення, оскільки одразу захищає й жінку, яка належить до групи ризику тяжкого перебігу грипу, й дитину, яка завдяки материнським антитілам упродовж 6 місяців до нового епідемічного сезону матиме пасивний імунітет. Із метою створення оптимальних умов для новонародженого також потрібно щеплювати людей із близького оточення, котрі потенційно можуть стати джерелом зараження. Для формування «вакцинального кокона» варто розглянути імуногенні можливості Ваксигрипу® Тетра – інактивованої чотиривалентної спліт-вакцини для профілактики грипу, спричиненого підтипами вірусу А та В. Цей препарат показаний для активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних, і дітей віком понад 6 місяців, а також для пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності. Також щеплення Ваксигрипу® Тетра варто виконати дітям, яких до 9-річного віку жодного разу не вакцинували проти цієї інфекції. Для цієї вікової групи передбачено дворазове введення препарату з інтервалом 28 днів.

Ваксигрипу® Тетра – єдина в Україні вакцина для пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності.

Підготувала **Олеся Андронік**

КЕТАНОВ®

кеторолаку трометамін

ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ³



10



8



6



4

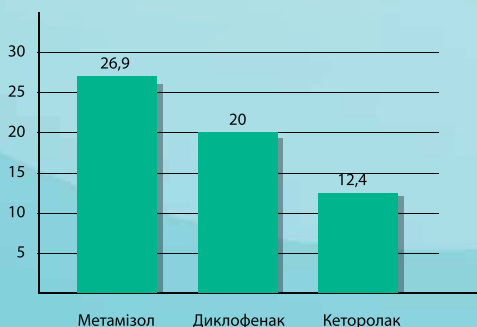


2



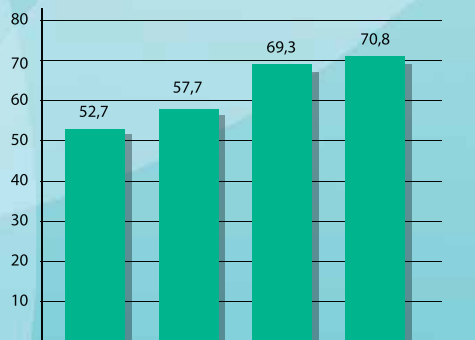
0

ШВИДКІСТЬ ДІЇ



Час розвитку суттєвого знеболюючого ефекту після внутрішньом'язового введення препаратів, хв.¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ



Динаміка інтенсивності больового синдрому через 20 хвилин після введення різних НПЗП при використанні ВАШ (середня різниця показників)²

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу³

Склад: діюча речовина: ketorolac tromethamine; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Знеболювальний засіб кеторолаку трометамін – ненаркологічний анагетик. Це нестероїдний протизапальний засіб, що проявляє сильну анагетичну, протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. Максимальна тривалість лікування – 5 днів. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки бажано приймати під час або після їди. Побічні реакції можна мінімізувати, використовуючи найнижчу ефективну дозу за найкоротший період, необхідний для контролю симптомів. Загальна тривалість лікування (парентеральне введення з подальшим пероральним прийомом) не повинна перевищувати 5 днів. **Дорослі.** Звичайна рекомендована доза становить 10 мг кожні 4 або 6 годин. Не рекомендується вводити кількість, що перевищує 40 мг на добу. Для пацієнтів, які отримували кеторолак парентерально, а потім застосовували пероральний прийом, комбінована доза кеторолаку не повинна перевищувати 90 мг у дорослих та 60 мг у літніх пацієнтів з порушенням функції нирок та пацієнтів із вагою нижче 50 кг. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування препарату якомога раніше. **Діти.** Не застосовувати дітям віком до 16 років. **Побічні реакції.** **З боку травного тракту:** пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), нудота, сухість в роті, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, спазм або печіння в епігастральній ділянці, блювання з домішками крові, гастрит, езофагіт, діарея, віджика, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, стоматит, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороби Крона. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, еозинофілія. **З боку імунної системи (гіперчутливість):** повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілактичні реакції, такі як анафілаксія, реактивність респіраторного тракту, включаючи астму, погіршення перебігу астми, бронхоспазм, набряк гортані або задиху, а також різні порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, приливи, пурпуру, ангіоневротичний набряк, гіпотензію та у поодиноких випадках – експлозійний та бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхіоспазматична реактивність (наприклад, астма та поліпи в носі).

Література:
1. Каша В.П., Легенський О.Г. Оптимізація анагетичної і протизапальної терапії в амбулаторній травматологічній практиці/Біль. Суставам. Позвоночник. – (5)2012.
2. Вертин А.Л., Тополянський А.В., Бовк Е.Л., Наумов А.В. Место кеторолака в терапії острих болевих синдромов на догоспитальном етапі // Consilium medicum. 2006. Т.8. № 2.
3. Інструкція для медичного використання препарату Кетанов таблетки.



Анафілактичні реакції можуть мати летальний наслідок. Метаболічні порушення та розлади харчування: гіпонатріємія, гіперкаліємія, анорексія. **З боку центральної нервової системи та психіатричні розлади:** запаморочення, головний біль, гіперкнезія, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судороги, неадекватність сконцентруватися, безсоння, нездування, тривожність, сонливість, підвищена втомлюваність, збудження, незвичайні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, дисгевзія, асептичний менингіт з відповідною симптоматикою (ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, лихоманка або дезорієнтація), психотичні реакції, порушення мислення. **З боку органів зору:** порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, неврит зорового нерва. **З боку органів слуху:** втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго. **З боку серцево-судинної системи:** приливи жару, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗП, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при застосуванні кеторолаку такі реакції не спостерігалися, проте, неможливо виключити ризик їх виникнення. **З боку органів дихання:** задихання, астма, набряк легень. **З боку гепатобіліарної системи:** порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність, гепатомегалія, порушення функціональних лабораторних показників. **З боку шкіри:** свербіж, кропив'янка, пітливість, фоточутливість шкіри, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), експлозійний дерматит, макулопапульозні висипання. **Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини:** міалгія, функціональні розлади. **З боку сечовидільної системи:** підвищена частота сечовипускання, олігурія, гостра ниркова недостатність, гемолітичний уремичний синдром, біль у боці (з/без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, ниркова недостатність. **З боку репродуктивної системи:** жіноче безпліддя. **Інші:** післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астена, нездування, анорексія, збільшення маси тіла, набряки, підвищення температури тіла, підвищена, посилена спрага. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КК Терапія АТ, Румунія. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Бул. Фабриції, 124, 400632, м. Клуж-Напока, округ Клуж, Румунія.

Р.П. № UA/2596/01/01 (Наказ МОЗ України від 25.03.2020 р. № 707).
Відпускється за рецептом. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25° С, у недоступному для дітей місці.

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем!

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінка – відповідно до тарифів Вашого оператора).

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна»

(група компаній «САН ФАРМА»).

02121, м. Київ, Харківське шосе, 175, оф. 14



Полегшення болю в онкологічних пацієнтів: роль лікарів первинної ланки та можливості кеторолаку

У країнах високого рівня достатку рак як причина смерті випередив серцево-судинні захворювання (Mahase E., 2019). Відповідно до прогнозів, до 2040 р. загальний тягар раку в світі зросте на 47% (Sung H. et al., 2021). Однак, незважаючи на ці приголомшливі показники, виживаність пацієнтів із раком у розвинених країнах зросла до 70% переважно внаслідок раннього виявлення хвороб та удосконалення лікування (Viale P.N., 2020).

Однією із провідних проблем в онкологічних пацієнтів, які отримують активну терапію чи перебувають у ремісії (ОПАТР, в англійській термінології – cancer survivors), є хронічний біль (Van den Beuken-van Everdingen M.H. et al., 2016). За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP), хронічний біль – це біль, який утримується або рецидивує упродовж >3 міс. Хронічний біль в ОПАТР є наслідком ушкоджень, завданих первинною пухлиною, її метастазами чи її лікуванням; може включати вторинні больові синдроми на кшталт м'язово-скелетних та нейропатичних болів (Bennett M.I. et al., 2019). Стійкий біль, який не полегшується, має значний несприятливий вплив на життя онкологічних пацієнтів; і навпаки, забезпечення оптимального знеболення покращує їхній психологічний, фізичний та соціоекономічний стан (Van den Beuken-van Everdingen M.H. et al., 2016). Понад 75 пацієнтів описують пов'язаний з онкологічними захворюваннями біль як вагомий чинник стресу, який перешкоджає щоденним рутинним справам, а >1/2 вважає його нестерпимим. 32% зауважують, що біль такий сильний, що спричиняє бажання померти (Breivik H. et al., 2009). Незважаючи на наявність рекомендацій щодо лікування болю в цьому контингенті хворих, хронічний біль в ОПАТР залишається недостатньо діагностованим і недостатньо лікованим: ≈1/3 хворих не отримують належної знеболювальної терапії (Pachman D.R. et al., 2012; Greko M.T. et al., 2014). Вагомими причинами цього є те, що пацієнти вважають такий біль неминучим і неконтрольованим, у зв'язку із чим навіть не повідомляють про нього лікарю, а також те, що лікарі недостатньо обізнані з методами оцінки та контролю болю (Sun V. et al., 2008).

Огляд літератури A. Lahousse та співавторів (2022) містить доказову базу знеболення в ОПАТР, наявну в базах даних PubMed і Web of Science. Авторі зауважили, що для усунення больового синдрому слід модифікувати спосіб життя, запобігаючи розвитку ожиріння, підвищуючи рівень фізичної активності та відмовляючись від шкідливих звичок. Важливе значення мають також психотерапія та освіта пацієнтів. Загалом на біль в ОПАТР слід впливати на когнітивному, поведінковому, сенсорному й емоційному рівнях, а всі втручання мають бути мультидисциплінарними та персоналізованими.

За мірою зростання кількості ОПАТР і збільшення їхньої очікуваної тривалості життя зростає кількість таких пацієнтів у повсякденній роботі лікарів загальної практики. Провідні фахові товариства вже неодноразово наголошували на важливості ролі сімейного лікаря у веденні ОПАТР та інтеграції первинної ланки медичної допомоги в континуум контролю ракових захворювань (Hewitt M.E. et al., 2006; Rubin G. et al., 2015; Cohen E.E. et al., 2016; Skolarus T.A. et al., 2014; Earle C.S. et al., 2006).

Аналіз опитувань 38 лікарів первинної ланки в США, проведений V.F. Crabtree та співавторів (2020), виявив, що, на жаль, частка фахівців загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) вважає ведення ОПАТР відповідальністю онкологів. Окремою проблемою також виявилось те, що значна частка лікарів ЗПСМ не обізнана щодо довготривалих побічних ефектів хіміотерапії, а вузькоспецифічні рекомендації щодо цього питання відсутні. Однак сімейні лікарі можуть проводити базовий моніторинг стану таких пацієнтів, відстежувати рецидиви, допомагати в усуненні психосоціальних проблем, а за потреби – скеровувати хворих до онколога. На думку авторів, необхідно подолати розрив між вузькоспеціалізованим онкологічним лікуванням і веденням ОПАТР на етапі первинної ланки. На жаль, у процесі фахової підготовки лікарів ЗПСМ присвячують мало часу вивченню особливостей ведення ОПАТР (на відміну від вивчення ведення пацієнтів із серцевою недостатністю чи цукровим діабетом, що зумовлює відчуття власної некомпетентності в цій сфері).

Під час обрання оптимального знеболення для ОПАТР вітчизняним лікарям, у т. ч. лікарям ЗПСМ, слід орієнтуватися на Уніфікований клінічний протокол паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 311 від 25.04.2012 р. Відповідно до протоколу, при контакті з пацієнтом, який страждає на хронічний больовий синдром, необхідно оцінити загальний фізичний стан та анамнез хворого, його функціональні можливості,

а також з'ясувати біологічні механізми болю (необхідно пам'ятати, що біль може бути багаточинним). Для оцінки болю в паліативній медицині рекомендовано використовувати 5-бальну шкалу вербальних оцінок інтенсивності хронічного болю, а також візуальну аналогову шкалу. Для детальнішої оцінки больового синдрому та якості життя застосовується комплекс критеріїв, який передбачає урахування соціальної активності людини, професійної діяльності, духовності, сексуальних функцій, задоволення лікуванням. Спеціальні тести для оцінки болю та реакції організму пацієнта на анальгетичну дію медикаментів (сенсометрія, електроенцефалографія, спірографія, визначення рівнів у плазмі показників стресу – кортизолу, соматотропного гормону, глюкози тощо) проводяться рідко.

Для контролю хронічного болю використовуються немедикаментозні та медикаментозні методи. Загальні клінічні підходи до лікування хронічного больового синдрому передбачають етіотропну терапію (фармакологічну, хірургічну, променеву), системну фармакотерапію (переважно неінвазивну (оральну, сублінгвальну, ректальну, трансдермальну), але й парентеральну), місцеву фармакотерапію (епідуральне, інтратекальне, інтравентрикулярне введення анальгетиків), блокаду нервів, нейролізис, кріоаналгезію, електростимуляційну аналгезію, деструктивну нейрохірургію, психотерапію та допоміжні засоби (корсети, протези, протипролежневі пристрої).

Фармакологічне знеболення побудоване на застосуванні таких класів лікарських засобів, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ненаркотичні анальгетики, наркотичні (опіоїдні) анальгетики, допоміжні (ад'ювантні) препарати. Сучасна концепція фармакотерапії хронічного болю в онкології передбачає три основні рівні (етапи) знеболення. На 1-му рівні призначають ненаркотичні анальгетики та НПЗП із анальгетичною дією, на 2-му рівні до препаратів 1-го рівня додають слабкі наркотичні (опіоїдні) анальгетики, а на 3-му рівні – потужні опіоїдні анальгетики групи морфіну. На кожному етапі можуть застосовуватися допоміжні (симптоматичні) лікарські засоби. До НПЗП, здатних ефективно усувати больовий синдром, належить, зокрема, кеторолак.

Кеторолак являє собою НПЗП із анальгетичною дією, який широко застосовується для лікування болю і пригнічує синтез простагландинів за рахунок конкурентного блокування ферменту циклооксигенази (ЦОГ), що спричиняє зменшення болю, гарячки та запалення (National Center for Biotechnology Information, 2020). Кеторолак успішно застосовується при різних видах болю, асоційованого з онкологічними захворюваннями: соматичному, вісцеральному та нейропатичному (Ripamonti C. et al., 1996).

За умови призначення в поєднанні з опіоїдами кеторолак зменшує потребу в останніх. Опіоїд-зберігальний ефект кеторолаку описаний у декількох дослідженнях (Cepeda M.S. et al., 2005; Chen J.Y. et al., 2009; Gillies G. et al., 1987; Green C. et al., 1996). Цей ефект є досить потужним. Наприклад, пацієнти, котрі отримували кеторолак у післяопераційному періоді, потребували на 6,5 мг менше морфіну, ніж ті, які приймали лише морфін (Cepeda M.S. et al., 2005). В іншому дослідженні пацієнти після коларектальних хірургічних втручань за прийому кеторолаку потребували на 18,3% менше морфіну, ніж хворі, які його не приймали (Chen J.Y. et al., 2009). Зменшення кількості вжитих опіоїдів забезпечує зменшення асоційованих із цими препаратами побічних ефектів (Benjamin R. et al., 2008).

B. Butcher і співавторів (2021) провели аналіз баз даних Cochrane Library, Embase, MEDLINE, MEDLINE Daily Update, PreMEDLINE та CareSearch із січня 1990 р. по грудень 2018 р. і з'ясували, що додавання кеторолаку до комплексного плану лікування покращує контроль болю в багатьох пацієнтів, а також зменшує ймовірність побічних явищ, спричинених опіоїдами (закреп, нудота, блювання), внаслідок зниження потреби в останніх.

L.G. Hudson і співавторів (2019) опублікували масштабний огляд переваг періопераційного застосування кеторолаку в онкологічних пацієнтів та потенційних механізмів його протипухлинної дії. Цікаво, що застосування НПЗП після встановлення діагнозу раку яєчників сприяє покращенню хворобоспецифічної виживаності порівняно із жінками, які ніколи не приймали НПЗП (Merit M.A. et al., 2018; Webb P.M., 2018). L.G. Hudson і співавторів (2019)

зауважують, що більшість НПЗП представлені у вигляді винятково S-енантіомеру; натомість кеторолак являє собою рацемічну суміш R- та S-енантіомерів у співвідношенні 1:1, причому S-форми мають інгібіторну активність щодо ЦОГ, а R-форми – специфічну дію на остаточно не вивчені нециклооксигеназні мішені.

В дослідженні за участю жінок із раком грудей пацієнтам, котрі отримували кеторолак, був притаманний менший ризик рецидиву, ніж жінкам, які його не отримували (відношення ризиків 0,4; 95% довірчий інтервал 0,1-0,8). Для інших анальгетиків, у т. ч. кетаміну, такої переваги виявлено не було. В одному із центрів дослідження застосування кеторолаку та диклофенаку також було потужним предиктором безрецидивної виживаності. Протягом 60 міс спостереження рецидиви раку відбулися в 6,9% учасниць, котрі приймали НПЗП, а також у 29,6% учасниць, які їх не приймали (p<0,001). Смертність також була меншою в групі НПЗП: 5,5 проти 20,7% (Forget P. et al., 2010).

Оцінка виживаності пацієнтів із раком яєчників залежно від періопераційного застосування кеторолаку виявила, що кеторолак мав сприятливий вплив на виживання після стандартизації груп порівняння за віком, стадією раку, завершеним планованою хіміотерапією та отриманням ад'ювантної хіміотерапії (Hudson L.G. et al., 2019; Guo Y. et al., 2015).

Застосування кеторолаку також сприяло зменшенню смертності в пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (Forget P. et al., 2013). Порівняння застосування кеторолаку із використанням целококсибу та ібупрофену продемонструвало, що кеторолак (на відміну від останніх) сприяв кращій загальній виживаності пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (Choi J.E. et al., 2015).

На думку L.G. Hudson і співавторів (2019), періопераційний період, хоча і є нетривалим, але має велике значення для подальшого перебігу та наслідків раку. Протягом цього періоду можуть розвиватися метастази, оскільки цьому сприяють такі періопераційні фактори, як психологічний і механічний стрес, зростання концентрації нейроендокринних / паракринних факторів (катехоламінів, простагландинів), зміна функціонування імунної системи, модуляція ангіогенних факторів, факторів росту (Horowitz M. et al., 2015; Hiller J.G. et al., 2018). Саме тому точковий нетривалий медикаментозний вплив у цьому періоді має потенціал запобігання метастазуванню, отже, покращення перебігу хвороби в подальшому. Ймовірно, кеторолак реалізує цю функцію через неконкурентне інгібування його R-формою білків Rac1 та Cdc42, які є регуляторами розвитку, прогресування, метастазування пухлини, а також їхньої резистентності до хіміотерапії. Такі властивості виявлені лише для деяких енантіомерів окремих НПЗП і не є класовим ефектом усіх цих препаратів (Orega T.I. et al., 2015). Промедірованою здатністю R-кеторолаку пригнічувати Rac1-залежні функції клітин пухлини в клітинних лініях раку яєчників, у т. ч. запобігати утворенню філоподій та інвадоподій, адресі клітин до фібронектину / колагену типу I, міграції пухлинних клітин. Виявлені інгібіторні впливи R-кеторолаку істотно з ефектом речовин, відомих як селективні інгібітори Rac1 та Cdc42 (Guo Y. et al., 2015; Hong L. et al., 2013). Доклінічні дослідження демонструють, що введення R-кеторолаку підвищує виживаність лабораторних мишей, яким було проведено трансплантацію клітин раку яєчників (OVCAR8).

Рацемічний кеторолак, який включає S- та R-енантіомери, представлений в ін'єкційній, а також пероральній формах. Відповідно до сучасних літературних даних, призначення кеторолаку для усунення больового синдрому в ОПАТР надає можливість не лише ліквідувати біль за рахунок ЦОГ-залежної дії, а й, ймовірно, покращити перебіг онкологічного захворювання завдяки Rac1/Cdc42-інгібіторній активності. Безумовно, протирактова дія кеторолаку потребує подальшого вивчення, але результати наявних наразі експериментальних досліджень є багатообіцяючими: так, застосування кеторолаку перед резекцією підшкірних пухлин у мишей зумовлює зменшення ймовірності метастазування, а також збільшення виживаності. Індометацин, аспірин, ібупрофен, диклофенак і целококсиб виявилися неактивними як значно менш активними в цьому аспекті (Panigrahy D. et al., 2019).

Отже, в своїй практиці лікарі ЗПСМ усе частіше мають справу з ОПАТР; перед ними постає проблема контролю больового синдрому. З огляду на високу анальгетичну ефективність, опіоїд-зберігальний ефект і потенційну протипухлинну дію (запобігання метастазуванню, збільшення виживаності) в цьому контингенті пацієнтів доцільним є використання кеторолаку.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Респиро Миртол: нова ідеологія лікування респіраторних захворювань

Інфекції дихальної системи є надзвичайно поширеними, тому їхня діагностика та лікування мають велику клінічну важливість. Ці інфекції спричиняють не лише безпосередні витрати на лікування, а й соціально-економічні втрати внаслідок тимчасової непрацездатності хворих [1, 2]. У більшості випадків причина респіраторних інфекцій – віруси, однак згодом може приєднатися бактерійна суперінфекція, яка ускладнює медикаментозне лікування [2, 3]. Для лікування інфекцій дихальної системи можуть застосовуватися різні групи етіотропних, патогенетичних та симптоматичних засобів, у т. ч. рослинного походження.

Миртол, відомий також під назвою ELOM-080, являє собою дистилат суміші чотирьох ректифікованих ефірних олій: олії евкаліпта, олії солодкого апельсина, олії мирта та олії лимона. Основними хімічними складниками цієї суміші є монотерпени 1,8-цинеол, (+)-лімонен та (+)- α -пінен, однак увесь спектр фармакологічно активних інгредієнтів миртолу не обмежується вищезазначеними речовинами [7, 8].

Єдиний препарат миртолу в Україні – це Респиро Миртол, який не має аналогів на вітчизняному фармацевтичному ринку. Респиро Миртол показаний для лікування синуситів, а також гострого та хронічного бронхіту. Препарат застосовується по 2 капсули 4-5 р/день при гострому процесі та 3 р/день при хронічному. Респиро Миртол чинить секретомоторну та секретолітичну дію, забезпечуючи розрідження мокротиння, активацію мукоциліарного епітелію та полегшення відходження мокротиння.

Миртол добре вивчений як засіб для лікування гострих та хронічних запальних захворювань дихальної системи, в т. ч. бронхітів і синуситів; йому притаманна секретолітична, муколітична, секретомоторна, проти-запальна, антиоксидантна, антимікробна, бронхоспазмолітична дія [7, 9, 10-14]. Клінічна ефективність та безпека миртолу були підтверджені за допомогою проспективних масштабних багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень, спланованих, проведених та опублікованих відповідно до рекомендацій Хорошої клінічної практики (GCP). Миртол внесено до німецьких та міжнародних рекомендацій з лікування респіраторних інфекцій, у тому числі до європейських консенсусів із лікування риносинуситу та назальних поліпів ЕРОС 2012 та 2020 [15-21, 56, 57]. Окрім того, цей препарат отримав позитивний відгук Кокранівської колаборації [22-24].

R. Fürst і співавт. (2019) провели аналіз, до якого було включено низку досліджень, присвячених застосуванню миртолу при різних хворобах дихальної системи. Вибрані дослідження наведено нижче.

Захворювання верхніх дихальних шляхів

У дослідженні за участю 62 дітей віком 6-14 років із хронічним синуситом включення до стандартного лікування миртолу в дозі 120 мг 3 р/добу також забезпечувало більшу ефективність щодо клінічних симптомів хвороби (погіршення носового дихання, надмірне виділення назального слизу, гіпосмія, гіперемія та набряк слизової оболонки носа): 90,6 проти 66,7% у групі контролю [27]. В іншому дослідженні за участю 85 дітей віком 6-12 років із хронічним синуситом, підтвердженням за допомогою комп'ютерної томографії, додавання миртолу (120 мг 3 р/добу) до базисного лікування (азитроміцин, назальний спрей флутиказону, назальний спрей оксиметазоліну) через 4 тиж забезпечувало вищу ефективність лікування (95,3%), ніж у групі контролю (78,6%) [28]. Ще два дослідження, які передбачали додавання миртолу до терапії азитроміцином при хронічному синуситі в дітей, також довели достовірні переваги комплексної терапії [29, 30]. Якщо ж базовим лікуванням синуситу були антигістамінний препарат (хлорфенірамін) і назальні краплі ефедрину, миртол підвищував загальну ефективність лікування приблизно удвічі: 78,1 проти 39,3%. Невдача лікування спостерігалася в 2,4% випадків групи миртолу та в 17,9% випадків групи хлорфеніраміну [31].

Продемонстровано також ефективність миртолу при асоційованому із синуситом синдромі постназального стікання. Базисним лікуванням були антибактерійні засоби, різноманітні топічні препарати та промивання приносівих пауз. Ефективність базисного лікування склала 68,4%, базисного лікування, підсиленого миртолом, – 90,0% [32].

Захворювання нижніх дихальних шляхів

Більшість досліджень миртолу при хворобах нижніх дихальних шляхів стосувалися його застосування в разі гострого та хронічного бронхіту, а також за хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). В одному з метааналізів з'ясувалося, що застосування миртолу при хронічному бронхіті та ХОЗЛ забезпечує вищу частку видужання або покращення стану порівняно з відсутністю лікування чи стандартним лікуванням [51].

У дослідженні S. Li та співавт. (2004) 63 дітей віком 4-12 років із гострим або астматичним бронхітом було рандомізовано до груп миртолу (4-6 років – 120 мг 2 р/добу, 7-12 років – 120 мг 3 р/добу) та карбоцистеїну (30 мг/кг маси тіла 3 р/добу). Через 5-7 днів лікування зменшення кашлю, відхаркування та хрипів спостерігалася в 97% групи миртолу та у 80% групи активного контролю. Крім того, в групі миртолу швидше зникла гарячка та нормалізувався рівень лейкоцитів [34].

В іншому дослідженні 66 дітей віком 4-10 років із рецидивуючим бронхітом піддавали лікуванню миртолом або бромгексином протягом 1 міс. У групі миртолу швидше зникла гарячка (через 2,29 $\pm$ 0,84 дня порівняно із 3,84 $\pm$ 1,08 дня в групі бромгексину), а загальна ефективність лікування через 1 рік спостереження була в 1,67 раза вищою (73,5 проти 43,8%) [35].

Порівняння миртолу та бромгексину проводилося також у дослідженні за участю дорослих пацієнтів із загостреними хронічним бронхітом. Базисне лікування учасників передбачало застосування антибіотиків, бронхоспазмолітиків і кисневу терапію. Крім того, половина учасників отримувала миртол, а інша половина – бромгексин. У групі миртолу кількість мокротиння суттєво зменшилася через 3,0 $\pm$ 1,3 дня, а в групі бромгексину – через 5,7 $\pm$ 0,7 дня. Авторі також оцінили результат лікування за кумулятивним показником, який містив кашель, відхаркування, кількість, властивості мокротиння. Після курсу лікування цей показник покращився в 95,1% пацієнтів групи миртолу та в 78,6% хворих контрольної групи. Крім того, на тлі застосування миртолу (на відміну від бромгексину) покращилися параметри газового складу крові (парціальний тиск O_2 та CO_2): парціальний тиск O_2 зріс із 50,50 $\pm$ 3,23 до 60,4 $\pm$ 2,35 мм рт. ст., а парціальний тиск CO_2 знизився із 55,21 $\pm$ 2,14 до 48,12 $\pm$ 1,12 мм рт. ст. [36].

Покращення перебігу загострень хронічного бронхіту на тлі застосування миртолу спостерігалася і в хворих похилого віку (65-70 років). Включення миртолу до рутинного лікування забезпечило вищу загальну ефективність терапії (93,3 проти 76,7% у групі стандартного лікування). Форсована життєва ємність легень у групі миртолу зросла із 2,04 $\pm$ 0,72 л на початку лікування до 2,34 $\pm$ 0,73 л під час його завершення. В групі контролю ці зміни були менш вираженими (2,13 $\pm$ 0,66 л, 2,32 $\pm$ 0,74 л). Співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 с і форсованої життєвої ємності легень у групі миртолу зросло із 38,58 $\pm$ 15,96% до 44,36 $\pm$ 15,37%, а в групі контролю залишилося практично незмінним (34,36 $\pm$ 13,8%, 36,72 $\pm$ 12,7%) [37].

Два метааналізи довели, що миртол ефективно зменшує симптоматику ХОЗЛ, сприяє відновленню функції легень, отже, нормалізує газовий склад крові [52, 54]. В одному із включених до метааналізів досліджень миртол продемонстрував перевагу над амброксолом гідрохлоридом в аспекті зменшення кашлю та виділення мокротиння при загостреннях ХОЗЛ, а також впливу на газовий склад крові. Через 2 тиж застосування симптоми ХОЗЛ було усунуто в 97,4% пацієнтів групи миртолу та в 73,7% хворих групи амброксолом. На тлі прийому миртолу парціальний тиск O_2 у учасників зріс із 68,0 $\pm$ 11,8 до 82,5 $\pm$ 12,0 мм рт. ст., а в групі амброксолом залишився на попередньому рівні (69,6 $\pm$ 12,2; 70,0 $\pm$ 12,8 мм рт. ст.).

Водночас парціальний тиск CO_2 знизився в групі миртолу із 48,5 $\pm$ 9,8 до 41,0 $\pm$ 9,06 мм рт. ст. і не змінився в групі амброксолом (47,8 $\pm$ 9,5; 46,2 $\pm$ 10,0 мм рт. ст.) [38]. Схожі результати було отримано і в іншому двотижневому дослідженні [39].

В дітей з бронхіальною астмою, які у фоновому режимі інгалювали сальбутамол і беклометазон, включення миртолу до комплексної терапії не впливало на кількість загострень, але скорочувало період часу до зникнення задихки із 5,8 до 4,1 дня та до зникнення свистячих хрипів із 7,3 до 4,5 дня [40].

Безпека застосування

Загалом за тривалості застосування від 2 тиж до 3 міс миртол у формі капсул добре переноситься. Більшість наявних наразі досліджень свідчать про відсутність несприятливих побічних реакцій на тлі застосування миртолу чи про наявність незначної частки легких побічних ефектів переважно шлунково-кишкового профілю (нудота, біль / дискомфорт у животі, блювання, зміни смаку, погіршення апетиту).

Механізм дії миртолу

Миртол покращує мукоциліарний кліренс, що було продемонстровано *in vitro* та *in vivo* [7, 9, 25, 55-57].

Здатність миртолу збільшувати частоту рухів ворсинок клітин назального епітелію була доведена на клітинах, отриманих у здорових осіб, пацієнтів із ХОЗЛ і з бронхоекстатичною хворобою [57]. Цікаво, що миртол демонструє цей ефект лише при нанесенні на базолатеральні, а не на апікальні ділянки клітин, що в клінічних умовах є дуже важливим, оскільки відображає тематогенне поширення миртолу [25, 55].

Ефективність миртолу в експериментах була найбільшою при шворенні температури та вологості, котрі відповідають параметрам середовища дихальних шляхів [59, 60].

Окрім підвищення частоти рухів ворсинок епітелію, миртол є потужним стимулятором секреції епітеліальних рідин дихальної системи [25]; внаслідок цього ефекту він сприяє зволоженню слизу та полегшенню його відходження. Продемонстровано, що миртол збільшує продукцію слизу келихоподібними клітинами та сприяє диференціації ворсинчастих клітин назального епітелію [56].

Термін «мукоциліарний кліренс» є інтегративним, що включає частоту рухів ворсинок респіраторного епітелію та секрецію рідини. Доведено, що миртол має стійкий сприятливий вплив на мукоциліарний кліренс [7]. У дослідженні R. Fürst і співавт. (2019) після 10 днів застосування миртолу пацієнтам з ринітом швидкість мукоциліарного транспорту зросла, що було підтверджено результатами сахаринового тесту, час якого скоротився із 12,8 $\pm$ 4,5 до 9,3 $\pm$ 3,8 хв [55]. Схожі результати отримали й автори іншого клінічного дослідження [58], а також дослідники, які обробили миртолом культуру клітин і виявили пришвидшення мукоциліарного кліренсу на 46 $\pm$ 16% порівняно із необробленим зразком [25].

Отже, миртол має значний терапевтичний потенціал у лікуванні різноманітних хвороб дихальної системи; його додавання навіть до таких потужних медикаментів, як антибіотики чи кортикостероїди дозволяє досягти додаткового покращення результатів лікування через сприятливий вплив миртолу на мукоциліарний кліренс. Висока безпечність робить застосування цього препарату відмінною фітотерапевтичною стратегією лікування респіраторних захворювань.

Нещодавно завершилося багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження COVARI, проведене за участю госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19), у якому миртол вивчався як додатковий компонент терапії COVID-19. Метою дослідження була перевірка гіпотези, що миртол, підтримуючи чи відновлюючи мукоциліарний кліренс, здатен покращити транспортування повітря до глибоких відділів дихальних шляхів, зменшуючи вираженість симптоматики. Результати дослідження наразі на стадії статистичної оцінки та фінальної обробки і невдовзі будуть опубліковані.

Підготувала Лариса Стільчук



ЗМІСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ



ГЕПАТОЛОГІЯ

Сучасні можливості замісної терапії за допомогою травних ферментів мікробного походження О.Є. Гріднев	12-16
Рання діагностика хвороб печінки в практиці сімейного лікаря Н.М. Силівончик	17
Ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки під час пандемії COVID-19 С.В. Косинська	18-19
Ураження кишечника в умовах пандемії COVID-19 А.Е. Дорофєєв	20

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Грип: чому треба щеплюватися В.В. Маврутенков	3
Респіро Миртол: нова ідеологія лікування респіраторних захворювань	6

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Полегшення болю в онкологічних пацієнтів: роль лікарів первинної ланки та можливості кеторолаку	5
---	---

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Як виглядає сучасна українська фармацевтика? Віртуальна екскурсія виробництвом «Фармак»	8
Новини МОЗ	19
Новини світової медицини	37, 41

КАРДІОЛОГІЯ

Моксонідин: «центральный гравець» у веденні артеріальної гіпертензії	10-11
--	-------

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Залізодефіцит і залізодефіцитна анемія: можливості профілактики та лікування Н.В. Хомяк, С.П. Кайдаш	21
Діагностика та лікування сезонного афективного розладу, або Як подолати «зимовий блюз»	55-56

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Скринінг і ведення предіабету: роль лікарів первинної ланки та оновлення стандартів ADA 2022	65-66
--	-------

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Сірчаний корок у практиці лікаря первинної ланки Ф.Б. Юрочко, Д.Б. Копанська	68-69
---	-------

УРОЛОГІЯ

Можливості фітотерапії у лікуванні циститу та сечосольового діатезу	72
---	----

«Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

К.М. Амосов , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак , д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
Г.М. Бутенко , д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцківський , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
Ю.В. Вороненко , д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
І.І. Горпинченко , д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Зболотний , д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов , д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.М. Коваленко , д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачев , д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Б.М. Мельниковський , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой , д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Пеньків , д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пряхменко , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Печеніков , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
І.М. Третьяков , д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько , д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Феценко , д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Хрещенко , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалик , д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
В.П. Черних , д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272

Представлені в базі даних «Науковий періодичний Український індекс» Google Scholar
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

Відповідальний за редакційну частину
В'ячеслав Килимчук
Григорій Терхун
Зоя Імєскул

Літературний редактор / коректор:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Філісова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузов

Контактні телефони

Редкація +380 (44) 521-86-86
Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93

Відділ передплати +380 (44) 364-40-28

Адреса для листування

40123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Група видань не в ТОВ «Глянці»,
м. Київ, вул. Олександрівська, 3.
Підписано до друку січень 2022 р.
Засновник № 861205. Тираж 33 000 прим.

Редкація може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів.

Застосовуються фінансові, цитати, імена, географічні назви та інші відомості відповідно до вимог.

Передрук матеріалів можливий лише за дозволом редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж 15.08.2014 тираж 10 000 електронних версій (додаток до держреєстрації від 02.01.2012).

Як виглядає сучасна українська фармацевтика?



Віртуальна екскурсія виробництвом «Фармак»

Зазвичай споживачі майже нічого не знають про виробництво товарів, які купують. Особливо це стосується ліків, котрі є в аптечках кожного українця. Тому компанія «Фармак» – лідер фармацевтичного ринку України* – вирішила змінити цю ситуацію та ознайомити споживачів з усіма етапами виготовлення якісних лікарських засобів.

«Фармак» презентує віртуальну екскурсію виробництвом. Під час перегляду ви зможете простежити повний цикл створення препаратів – від отримання сировини до моменту, коли готова продукція опиняється на складі.



Разом із героєм ви будете переодягатися в спеціальні комбінезони та отримаєте секретні окуляри доповненої реальності, щоб потрапити в стерильні блоки виробництва з найвищим рівнем захисту, куди доступ стороннім суворо заборонено. Ви зможете роздивлятися все навколо, дізнаєтеся, як фахівці працюють із діючою речовиною в ізоляторних системах і як відбувається процес виготовлення лікарського засобу в реакторі.



Оскільки виробництво «Фармак» максимально автоматизоване, оператори запускають рецепти лікарських засобів у роботу на touch-панелях, а майстри цехів контролюють процес виробництва зі свого комп'ютера без фізичної присутності в певному блоці.

«Фармак» досяг такого рівня інноваційності виробництва завдяки постійним інвестиціям у розвиток, які сягають 90% річного прибутку компанії. У продуктовому портфелі підприємства понад 400 складнокомпонентних сучасних лікарських засобів. Серед основних напрямів – ендокринологічні, гастроентерологічні, кардіологічні, неврологічні, протизастудні та інші препарати. Багато українських ліків, виготовлених на заводі «Фармак», відправляють на експорт у країни ЄС, Центральної та Південної Америки, СНД, Близького Сходу та Азії.



Не будемо розкривати вам усіх цікавинок екскурсії, натомість радимо не гаяти час, а переходити за QR-кодом і вирушати в мандрівку інноваційним світом української фармацевтики. Для ефекту повного занурення в екскурсію виберіть у налаштуваннях перегляд відео у найвищій якості 4K.



Переходьте на YouTube-канал Фармак-Farmak та насолоджуйтеся екскурсією виробництвом.

* За обсягами продажу лікарських засобів у грошовому вираженні, за даними Proxima Research.

ЗМІСТ



АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Вторинна інфекція в пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до відділень реанімації та інтенсивної терапії	
О.А. Лоскутов	24-25

Антимікробна резистентність: шляхи вирішення проблеми	
Г.О. Леженко, В.І. Березняков, Р.В. Марушко та ін.	26-27

Антибіотикотерапія при COVID-19	
С.О. Дубров	31

Проблема антибіотикорезистентності під час пандемії COVID-19: акцент на цефіксим	33
--	----

Антибіотикотерапія в умовах пандемії COVID-19: більше не означає краще	
М.М. Пилипенко	36-37

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Вірус проти хазяїна: війна світів	
Н.Г. Горovenko	22

Зрошення носа сольовими розчинами при COVID-19: огляд досліджень	38-39
--	-------

COVID-19 і гібернація міокарда: як розбудити «сплячі» клітини?	
А.І. Витриховський	43

Регданвімаб – інноваційний засіб на основі моноклональних антитіл для лікування COVID-19, який пройшов авторизацію EMA. Коли препарат стане доступним в Україні?	44-45
--	-------

Особливості ведення пацієнтів із постковідним синдромом: у фокусі – патогенетична терапія	
Е.М. Ходощ, Л.М. Борзенкова	47-49

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

SARS-CoV-2, особистісна тривожність та мікробіом	
P. Büttiker, S. Weissenberger, G.B. Stefano та ін.	51-52

Психотерапія дітей та підлітків: проблеми і вирішення	
Д.В. Русланов	53, 56

Лікування пацієнтів з облітеруючими захворюваннями судин нижніх кінцівок: результати нового рандомізованого дослідження APOLLO	
Г.В. Зайченко, І.М. Гудз, М.В. Свиридов	58-59

Досвід застосування ін'єкційних міорелаксантів із центральним механізмом дії при неспецифічному болю в спині та МФБС	
Н.К. Свиридова	61

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язу 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: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 733,90 грн,

на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 500,16 грн,

на півріччя – 252,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 739,00 грн,

на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 501,00 грн,

на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 495,88 грн,

на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

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

МОКСОНІДИН: «центральный гравець» у веденні артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною більшої кількості смертей, ніж COVID-19, а в доковідні роки – ніж усі інфекційні хвороби разом [1]. Отже, на сьогодні людство програє боротьбу з АГ – «вбивцею» № 1 у світі. І це попри наявність чітких міжнародних і національних настанов і великої кількості антигіпертензивних препаратів (АГП) різних класів.

У світі загалом і в Україні зокрема діагностика, належне лікування й контроль АГ залишаються незадовільними (рис. 1) [2]. Цьому сприяють недостатня обізнаність щодо важливості контролю артеріального тиску (АТ) і шляхів його досягнення, клінічна інертність, низька прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії й змін способу життя, побічні ефекти чи недостатня ефективність АГП тощо [3].

Згідно з чинними рекомендаціями, АГП першого ряду вважають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), бета-блокатори (ББ), блокатори кальцевих каналів (БКК) та тіазидні й тіазидоподібні діуретики. Усі ці класи АГП діють лише на периферичні механізми регуляції АТ, чого може бути недостатньо для ефективного контролю АГ. За неоптимального ефекту цих АГП, а також у багатьох інших клінічних ситуаціях доцільним може бути призначення моксонідину – препарату центральної дії з унікальними фармакодинамічними властивостями.

Моксонідин – селективний агоніст I_1 -імідазолінових рецепторів другого покоління. Ці рецептори знаходяться переважно в ростральному відділі вентролатеральної частини довгастого мозку – ділянці, що відіграє важливу роль у центральному контролі симпатичної нервової системи (СНС). Ефектом такої взаємодії з імідазоліновими рецепторами є зміна активності СНС та зниження АТ [4].

Моксонідин має дозозалежну антигіпертензивну дію в діапазоні доз 0,2–0,6 мг [5], проявляє корисні ефекти за ожиріння і метаболічного синдрому [6], захищає органи-мішені, як-от серце і нирки [7]. У найбільшому британському дослідженні TOPIC моксонідин продемонстрував високу антигіпертензивну ефективність й частоту досягнення контролю АГ при застосуванні в монотерапії та в комбінації з іншими АГП (БКК, ІАПФ або діуретиком) [8].

При лікуванні АГ визначальним фактором покращення прогнозу є зниження АТ. Метааналіз показав, що зниження систолічного АТ на 10 мм рт. ст. зменшує ризик великих кардіоваскулярних подій на 20%, ішемічної хвороби серця – на 17%, інсульту – на 27%, серцевої недостатності – на 28%, смерті від усіх причин – на 13% [9]. За умов монотерапії моксонідин, як порівняти з п'ятьма основними класами АГП, забезпечував найбільший ступінь зниження систолічного й діастолічного АТ (рис. 2) [8, 10].

В основі будь-якої успішної лікувальної стратегії є правильне визначення цілей терапії (у випадку АГ – досягнення оптимальних рівнів АТ за мінімальної кількості небажаних ефектів), а також основних «портретів пацієнтів» – груп осіб, які отримають максимальну користь від лікування. Розглянемо приклади застосування моксонідину на клінічних портретах, які часто зустрічаються в реальній практиці.

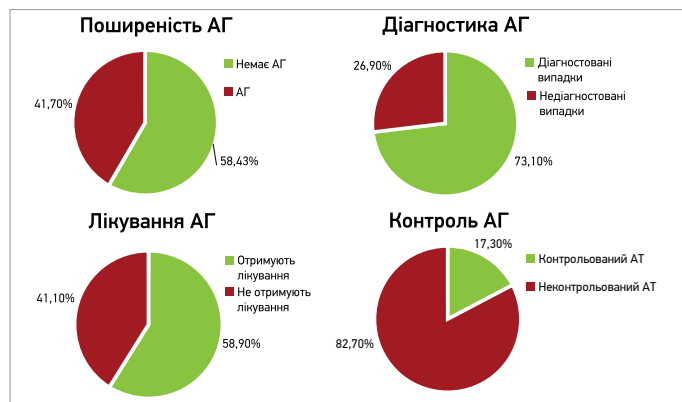


Рис. 1. Стандартизовані за віком поширеність АГ, частка пацієнтів із діагностованою АГ, хворих на АГ, котрі отримують лікування, та пацієнтів з АГ, у яких АТ ефективно контролюється на тлі лікування, в Україні станом на 2019 рік [2]

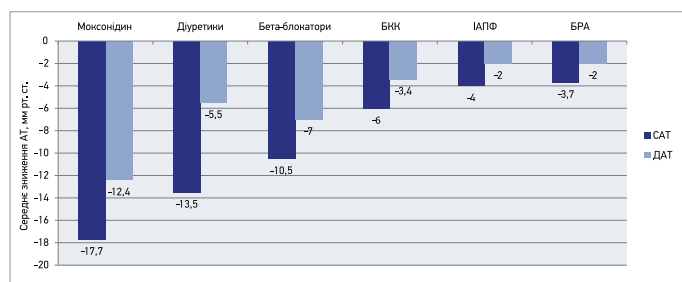


Рис. 2. Середнє зниження АТ у пацієнтів з АГ при монотерапії моксонідином та іншими класами АГП [8, 10]

* За даними дослідження РКД TOPIC із моксонідином (Water J. і співавт., 1999) та огляду РКД інших АГП (Thamopoulos C. et al., 2015).

Клінічний портрет 1



Пацієнт Т., 49 років, менеджер з продажів

Скарги:

- Частий головний біль у потилиці, переважно зранку.
- Періодичні запаморочення, шум у вухах.
- Підвищена тривожність, яку пов'язує з постійними стресами на роботі.

Об'єктивно:

АТ 165/101 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) 85 уд./хв, індекс маси тіла (ІМТ) 22,1 кг/м².

Швидкість клубочкової фільтрації 80 мл/хв/1,73 м², білок сечі 57 мг/л (мікроальбумінурія).

Ознак гіпертензивного ураження інших органів-мішеней немає.

Додаткові дані: діагноз АГ був встановлений 3 роки тому, після гіпертензивного кризу (АТ 187/122 мм рт. ст.). Отримував фіксовану комбінацію амлодипіну/валсартану (спочатку 5/80 мг, потім 10/160 мг), згодом через неоптимальний контроль АТ – фіксовану комбінацію амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду 10/16/12,5 мг. Спіронолактон й еплеренон протипоказані через гіперчутливість.

Діагноз: резистентна АГ, хронічна хвороба нирок (ХХН) 2 стадії.

Рекомендовано: амлодипін/валсартан 10/160 мг 1 р/добу, ксипамід (Ксипогама) 10 мг 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу.

Коментар

За визначенням настанов Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) та британського Національного інституту здоров'я і адосконалення допомоги (NICE), резистентна гіпертензія (РГ) – це офісний АТ >140/90 мм рт. ст. попри одночасне застосування ≥ 3 АГП, один із яких є діуретиком [11, 12]. У нещодавньому глобальному дослідженні було продемонстровано, що серед пацієнтів з діагностованою АГ поширеність справжньої РГ становить 10,3%, а серед пацієнтів із ХХН і хворих похилого віку – 22,9 та 12,3% відповідно [13]. За рекомендаціями ESC/ESH (2018), у пацієнтів, у яких АТ не контролюється поточною антигіпертензивною терапією препаратами першого ряду, можливі опції посилення лікування включають препарати центральної дії (як-от клонідин, моксонідин), спіронолактон у низькій дозі, високодозову терапію діуретиками, ББ, альфа-блокатори [11]. Препарати центральної дії також рекомендовані для лікування РГ іншими сучасними настановами з ведення АГ (ACC/AHA, 2017; ISH, 2020) [14, 15].

У пацієнта Т. спостерігали непереносимість спіронолактону, тож посилення терапії моксонідином є обґрунтованим. У клінічних дослідженнях додаткове призначення моксонідину пацієнтам із РГ, які вже отримували 2-3 АГП, забезпечувало значне зниження офісного й 24-годинного амбулаторного систолічного й діастолічного АТ, водночас антигіпертензивний ефект моксонідину був значно більшим, ніж такий кардіоселективного ББ бисопрололу [16, 17].

Важливо, що порівняно з клонідином, іншим препаратом центральної дії, моксонідин значно краще переноситься [18]. Крім того, включення моксонідину в схему лікування в пацієнтів з АГ і ХХН зменшує кількість випадків термінальної стадії ниркової недостатності та є фармакоеконімічно вигідним [19].

➔ Заміна гідрохлортіазиду (ГХТЗ) на ксипамід зумовлена наявністю в пацієнта ХХН, за якої ГХТЗ може бути менш ефективним через переважно нирковий шлях елімінації (95%). Натомість ксипамід має подвійний шлях елімінації (30–40% нирки, 60–70% кишечник) і є ефективним навіть у випадках термінальної ниркової недостатності [46].

Клінічний портрет 2



Пацієнт П., 55 років, керівник мережі закладів харчування

Скарги: відсутні.

Об'єктивно:

- АТ 145/87 мм рт. ст., ЧСС 83 уд./хв, ІМТ 31,0 кг/м².
- Біохімічний аналіз крові: глюкоза натще 135 мг/дл, глікований гемоглобін (HbA1c) 6,7%, загальний холестерин 255 мг/дл, холестерин ліпопротеїнів низької щільності 171 мг/дл.

Додаткові дані: курить, алкоголем не зловживає. Спроби змінити спосіб життя за допомогою дієти, фізичних навантажень та відмови від куріння виявилися невдачливими. Протягом останнього року отримує антигіпертензивну терапію у вигляді фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну 10/10 мг.

Діагноз: АГ, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія.

Рекомендовано: метформін (Метфогама) 500 мг 3 р/добу під час прийому їжі, аторвастатин 20 мг, 10 мг 1 р/добу, раміприл/амлодипін 10/10 мг 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу.

Коментар

Метаболічний синдром (МС) і його компоненти, а також ЦД 2 типу є частими супутниками АГ [20, 21]. Спільним патогенетичним механізмом МС та АГ є гіперактивація СНС [22]. Активація I_1 -імідазолінових рецепторів під дією моксонідину знижує активність симпатичних нервів, завдяки чому послаблюються викид норадреналіну з адренергічних нейронів і виділення адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз [23]. Водночас моксонідин підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну й зменшує інсулінорезистентність, яка лежить в основі МС [24]. Зрештою, унікальною серед усіх АГП особливістю моксонідину є здатність зменшувати масу тіла.

Отже, в пацієнта П., який страждає на АГ, ожиріння, ЦД 2 типу й дисліпідемію, призначення моксонідину сприятиме контролю АГ і діабету, а також покращенню основних кардіометаболічних параметрів.

Клінічний портрет 3



Пацієнт С., 33 роки, науковий працівник
Скарги: періодичні біль у оніміння стоп, переважно вночі.

Об'єктивно:

- АТ 144/96 мм рт. ст., ЧСС 65 уд./хв, ІМТ 20,5 кг/м².
- Неврологічне обстеження: периферична нейропатія.
- Калій плазми 3,6 мЕкв/л.

Додаткові дані: із 12 років страждає на ЦД 1 типу, перебуває на інсулінотерапії. АГ діагностована 6 міс тому, призначено раміпріл. Протягом останніх 2 міс спостерігалися два епізоди набряку язика зі свербежем у ротовій порожнині. Під час другого епізоду потребував госпіталізації з уведенням адреналіну й глюкокортикоїдів; лабораторне дослідження показало нормальні рівні СІ-естерази й еозинофілів. Замість раміпрілу пацієнту призначили амлодипін, який погано переносився (непокоїли сильний головний біль і набряки нижніх кінцівок).

Діагноз: АГ, ЦД 1 типу, ІАПФ-індукований ангіоневротичний набряк в анамнезі.

Рекомендовано: тіоктова кислота (Тіогама) по 1 таблетці 600 мг 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу.

Коментар

ІАПФ, як і БРА, зазвичай добре переносяться, проте можуть зумовлювати таку небезпечну реакцію, як ангіоневротичний набряк (до 0,7% пацієнтів) [25]. Тіазидні й тіазидоподібні діуретики, як-от ГХТЗ та індапамід, спричиняють підвищену екскрецію калію з можливим розвитком гіпокаліємії [26, 27]. Менш тяжкими, але такими, що часто призводять до припинення лікування, побічними ефектами основних АГП є сухий кашель (ІАПФ) [28], головний біль й периферичні набряки (недигідропіридинової БКК) [29-31], астения й еректильна дисфункція (ББ) [32, 33].

У пацієнта С. застосування ІАПФ/БРА може бути небезпечним через ІАПФ-індукований ангіоневротичний набряк в анамнезі, амлодипін погано переносився, а використання тіазидних й тіазидоподібних діуретиків є небезпечним через плазмовий рівень калію на нижній межі норми (імовірно, внаслідок інсулінотерапії – інсулін сприяє входу К⁺ у клітини скелетних м'язів і печінки шляхом підвищення активності Na-K-помпи [34]), так само як і ББ з огляду на молодий вік.

Водночас моксонідин є розумним вибором для антигіпертензивної терапії, оскільки цей препарат зазвичай добре переноситься (основні побічні ефекти – сухість у роті й седація в <10% хворих [35]), а також, як було продемонстровано в дослідженні Pihla & Kaaja (2003), може суб'єктивно й об'єктивно покращувати еректильну функцію [36].

➔ Тіоктову кислоту пацієнту С. призначили для зменшення проявів периферичної нейропатії й профілактики її подальшого прогресування [47].

Клінічний портрет 4



Пацієнт М., 51 рік, вантажник

Скарги: біль у правому підбер'ї та епігастрії з іррадіацією в спину після епізодів надмірного вживання алкоголю, загальна слабкість, поганий апетит, диспепсія.

Об'єктивно:

- АТ 151/92 мм рт. ст., ЧСС 77 уд./хв., ІМТ 21,5 кг/м².

• Загальний білірубін 3,2 мг/дл, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 115 МО/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 258 МО/л, співвідношення АСТ/АЛТ 2,2.

- Амілаза сироватки 140 од./л, ліпаза сироватки 186 од./л.
- УЗД: підвищена ехогенність печінки й підшлункової залози.
- ЕКГ: початкові ознаки кардіомопатії.

Додаткові дані: не курить, зловживає алкоголем протягом останніх 10 років.

Діагноз: АГ, алкогольна хвороба печінки, хронічний панкреатит.

Рекомендовано: бенфотіамін (Бенфогамма 300) 1 таблетка 1 р/добу, моксонідин (Моксогама) 0,2 мг 1 р/добу на тлі повної відмови вживання алкоголю.

Коментар

У хворих із тяжким гепатитом і цирозом зазвичай спостерігають нижчі рівні АТ, що пов'язано з вазодилатаційним станом [37]. Утім, хронічна хвороба печінки початкових стадій та АГ є частотою коморбідністю [38]. Більшість АГП першого ряду метаболізуються в печінці, що за наявності печінкової недостатності підвищує ризик небажаних реакцій або унеможливає призначення цих препаратів через протипоказання. Приміром, у пацієнтів із порушенням функції печінки підвищується період напіввиведення та параметри АУС амлодипіну [29], а біодоступність телмісартану зростає до 100% [39]. Описані випадки, коли у хворих із печінковою недостатністю на тлі прийому ІАПФ розвивається синдром, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує у швидкоплинний некроз печінки й іноді смерть [40]. Застосування тіазидоподібних діуретиків у пацієнтів із дисфункцією печінки може спричинити печінкову енцефалопатію, особливо при порушеннях електролітного балансу [41]. У подібних ситуаціях, коли застосування АГП першого ряду може бути небезпечним або протипоказане, призначення моксонідину в монотерапії є раціональним вибором.

➔ Крім моксонідину, пацієнту М. призначили бенфотіамін (жиророзчинний аналог тіаміну – вітаміну В₁) для профілактики наслідків дефіциту тіаміну, який спостерігають за зловживання алкоголем [48].

Клінічний портрет 5



Пацієнтка О., 65 років, пенсіонерка

Скарги: задишка, вранішня скутість і біль у суглобах.

Об'єктивно:

- АТ 153/101 мм рт. ст., ЧСС 82 уд./хв, ІМТ 24 кг/м².
- Систолічна функція в нормі.

Додаткові дані: має супутні захворювання – остеоартрит (ОА; 10 років), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ; 6 років). Отримує ібупрофен 200 мг 4-6 р/добу під час загострень ОА, тіотропій/олодатерол як підтримувальну терапію ХОЗЛ, раміпріл 10 мг/добу, амлодипін 10 мг/добу, спіронолактон 25 мг/добу.

Діагноз: АГ, ХОЗЛ, остеоартрит.

Рекомендовано: продовжувати лікування ОА та ХОЗЛ, як раніше призначено; раміпріл 10 мг 1 р/добу, амлодипін 10 мг 1 р/добу, спіронолактон 25 мг 1 р/добу, моксонідин 0,2 мг 1 р/добу.

Коментар

Хворі на АГ похилого віку часто мають коморбідність й отримують низку супутніх препаратів, що зумовлює ризик небажаних лікарських взаємодій [42]. Так, пацієнтка О. страждає на ОА, під час загострення якого приймає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При одночасному застосуванні ІАПФ або БРА з НПЗП може виникнути ослаблення антигіпертензивного ефекту [43, 44]. Тіазидні й тіазидоподібні діуретики можуть підвищувати ризик гіпокаліємії – потенційного побічного ефекту олодатеролу [45]. Своєю чергою, додаткове призначення ББ може послаблювати ефекти олодатеролу й протидіяти йому [45].

Важливою перевагою моксонідину є вигідний профіль лікарських взаємодій – несприятливі взаємодії відзначені лише для трициклічних антидепресантів центральної дії, транквілізаторів, седативних і снодійних засобів, лорезепаму [4]. Тому для нормалізації АГ обґрунтованим буде додаткове призначення моксонідину 0,2 мг 1 р/добу на ніч.

➔ У нещодавньому рандомізованому дослідженні Eruslanova і співавт. (2021) за участі жінок з АГ (середній вік 63 роки) було встановлено, що моксонідин, крім значного зниження АТ, чинить позитивну дію на активність теломераз, а отже, забезпечує геропротекторний ефект [49]. Це відкриття є додатковим аргументом на користь призначення моксонідину пацієнтам з АГ старшого віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

Моксогама®

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

ВАЖЛИВА СКЛАДОВА
У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ¹

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



Wörwag
PHARMA

Представителю компанії «Фарма Фарма ГмбХ» (Ко.ГХ). Нимеччина: 04112, Кель, ауд. Діттерсхау, 62. E-mail: info@worgpharma.de, www.worgpharma.de.

О.Є. Гріднев, д.м.н., провідний науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з НІЗ ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Сучасні можливості замісної терапії за допомогою травних ферментів мікробного походження



О.Є. Гріднев

Належне травлення є важливим фактором здоров'я та добробуту людини. Оскільки великі частинки їжі не можуть потрапити до клітин, процес травлення готує їжу для використання клітинами, розщеплюючи її на поживні речовини, які можуть усмоктуватися в кров і потрапляти до клітин. Ефективне травлення – це складний та багатоетапний процес, що включає механічне і ферментативне розщеплення їжі. Механічне травлення – фізичне розщеплення харчових речовин на дрібніші частинки для ефективнішого хімічного. Роль хімічного травлення полягає у подальшому спрощенні травними ферментами молекулярної структури харчових субстратів, основними з котрих є жири, складні вуглеводи та протеїни.

Травлення розпочинається безпосередньо в ротовій порожнині з застосуванням як механічного, так і хімічного компонента. Хімічне травлення в роті незначне – в слині містяться альфа-амілаза та ліпаза, які перетравлюють крохмаль у мальтозу й мальтотріозу, а також гідролізують складноєфірні зв'язки в тригліцеридах з утворенням діацил- і моноацилгліцеринів відповідно [53]. Під час потрапляння до шлунка харчова грудка (хімус) так само піддається механічному та хімічному впливу – за рахунок соляної кислоти й ферментів, які перетравлюють білки. Особливо слід звернути увагу, що в нормі антральний відділ шлунка виконує функцію подрібнення і тільки частинки діаметром <2 мм можуть проходити через воротар у дванадцятипалу кишку. Решта харчової грудки виштовхується назад у тіло шлунка для подальшого механічного та хімічного травлення; цей процес повторюватиметься доти, доки частинки їжі не стануть достатньо маленькими для проходження через воротар у дванадцятипалу кишку. Однак найбільша частина процесів хімічного травлення відбувається в тонкому кишечнику. В дванадцятипалій кишці хімус поєднується із секретом підшлункової залози та дванадцятипалої кишки. Підшлункова залоза – основний продуцент травних ферментів, включаючи амілазу, ліпазу, трипсиноген, хімотрипсиноген, прокарбоксіпептидазу та проеластазу [69], які оптимізовано функціонують саме в середовищі тонкої кишки, де рН коливається від 6 до 7 через бікарбонат, що також виділяється підшлунковою залозою. Бікарбонат необхідний для розрідження секрету ферментів, підлугування середовища та нейтралізації шлункової кислоти, коли «закислений» шлунковою кислотою хімус досягає просвіту дванадцятипалої кишки. Амілаза підшлункової залози сприяє перетворенню крохмалю на мальтозу та мальтотріозу, панкреатична ліпаза (спільно з коліпазою) спричиняє гідроліз складноєфірних зв'язків у тригліцеридах з утворенням діацилгліцеролів та моноацилгліцеролів. Трипсиноген, хімотрипсиноген, прокарбоксіпептидаза та проеластаза – попередники активних пептидаз; підшлункова залоза не секретує активну форму пептидаз – вони перетворюються на активні трипсин, хімотрипсин, карбоксіпептидази й еластази тільки в просвіті дванадцятипалої кишки для запобігання автолізу залози. Якщо йдеться про травлення в тонкому кишечнику, не можна залишити без уваги жовч, що є його

важливим компонентом, адже вона емульгує гідрофобні ліпіди в тонкому кишечнику, а це необхідно для доступу та дії панкреатичної ліпази [69].

Дефекти як у механічному, так і в хімічному травленні сприятимуть нездатності засвоювати певні поживні речовини, що зумовить їхній дефіцит з подальшим розвитком клінічної симптоматики; в цьому аспекті особливої уваги потребує саме підшлункова залоза як центральний орган, екзокринна секрція якого необхідна для ефективного травлення і засвоєння їжі (насамперед ліпідів), адже її недостатній вплив на протеїни та вуглеводи може бути частково компенсований за рахунок ферментів на попередніх етапах травлення.

Недостатнє надходження ферментів підшлункової залози до дванадцятипалої кишки зумовлює розвиток т. зв. екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ), яка на сьогодні є достатньо недооціненою проблемою сучасної гастроентерології. Під ЕНПЗ розуміють недостатню секрецію ферментів підшлункової залози та/або бікарбонату натрію (коли є порушення ацинарної та/або протокової функції підшлункової залози). Легка ЕНПЗ визначається як знижена секреція одного чи декількох ферментів при збереженні нормальних концентрацій бікарбонату в дванадцятипалій кишці й екскреції жиру з фекаліями. За помірної ЕНПЗ спостерігається зниження продукції як ферментів, так і бікарбонату, але нормальна екскреція жиру з фекаліями зберігається. В разі тяжкої ЕНПЗ (при скороченні функціонального резерву підшлункової залози на $\geq 90\%$) знижується продукція ферментів і бікарбонату, а також з'являється стеаторея – патологічне підвищення вмісту жирів у калі [55]. Внаслідок значної резервної ємності підшлункової залози легка та помірна екзокринна недостатність може бути компенсованою і явна стеаторея не розвивається, але ці пацієнти також мають підвищений ризик дефіциту поживних речовин (наприклад, жиророзчинних вітамінів із відповідними клінічними наслідками).

На жаль, клінічні симптоми ЕНПЗ не є специфічними та можуть бути схожими на прояви інших поширених захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Зазвичай вони спостерігаються за стеатореї, недостатнього харчування, дефіциту мікроелементів і вітамінів (насамперед жиророзчинних), дискомфорту в животі, здуття живота, метаболічних захворювань кісток; це спричиняє значне зниження якості життя [73, 102].

Порушення травлення і всмоктування жиру, ймовірно, є найбільш клінічно значимим у пацієнтів з ЕНПЗ унаслідок низки причин, включаючи сприйнятливості ліпази до інактивації через зміну рН, а також наявність альтернативних механізмів перетравлення білків та вуглеводів. Основні механізми, що зумовлюють ЕНПЗ [37]: зниження продукції / секреції панкреатичної ліпази чи її підвищена деструкція (наприклад, за кислого рН), непрохідність протоків підшлункової залози, зниження стимуляції продукції ліпази (наприклад, при целіакії, хворобі Крона, синдромі Швахмана – Даймонда), порушення моторики верхніх відділів ШКТ (наприклад, спороження шлунка або швидкий транзит тонкої кишки), стриктури внаслідок хірургічних втручань.

Мальабсорбція жиру, що триває, спричиняє дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) поряд з можливим дефіцитом кальцію, фолієвої кислоти, магнію, тіаміну та цинку. Так, у результаті зниження всмоктування вітаміну D пацієнти з ЕНПЗ мають високий ризик розвитку остеопенії або остеопорозу через зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що може ускладнюватися нетравматичними переломами [75, 92]. Дефіцит вітаміну К сприяє порушенню в системі згортання крові; вітаміну Е – атаксії, а також периферійній невропатії; вітаміну А – порушенню нічного зору та ксерофтальмії. Пацієнти скаржаться на втрату маси тіла, збільшення об'єму калу, який буде «жирним» навіть візуально, але слід пам'ятати, що хворі з ЕНПЗ часто змінюють свій раціон, щоб зменшити споживання продуктів, котрі складно засвоюються, унаслідок чого симптоми мальабсорбції можуть не виявлятися постійно [12].

Найчастішою причиною ЕНПЗ є хронічний панкреатит (ХП) [35, 54], який характеризується хронічним патологічним запаленням підшлункової залози, що спричиняє її фіброз із втратою ацинарно-острівцевої структури, отже, додатково втрачається як екзокринна, так і ендокринна функція. ЕНПЗ найчастіше розвивається після 5–10 років перебігу ХП, для чого потрібне значне зниження (на $\approx 90\%$) ендогенної секреції ферментів підшлункової залози [38]. Ризик розвитку ЕНПЗ значно збільшується в осіб із хронічним вживанням алкоголю [5], що дуже негативно впливає на підшлункову залозу (алкоголь є дуже токсичним для ацинарних клітин) [37]. Куріння також негативно впливає на розвиток ХП; імовірність

ЕНПЗ зростає, коли вплив тютюну поєднується з алкоголем [57, 81]. Так, у багатоцентровому дослідженні виявлено, що зловживання алкоголем у дозі ≥ 5 стандартних напоїв на день було пов'язано з понад 3-кратним збільшенням ризику розвитку ХП. Окрім того, серед осіб, які зловживали алкоголем і курили, ризик був вищим у 13 разів порівняно з тими, хто лише зловживав алкоголем та не кував ($p < 0,01$) [103]. Нещодавнє перехресне дослідження довело, що в курців (навіть без захворювань підшлункової залози) спостерігається вища частота виявлення помірного (18%) та тяжкого (10%) зниження еластази калу (асоційованої з ЕНПЗ) порівняно з контролем [81]. Утримання від тютюну та алкоголю сповільнює розвиток ХП і пов'язаних з ним ускладнень, отже, й ЕНПЗ. Деякі генетичні причини ХП (мутації PRSS1, що зумовлюють спадковий панкреатит) також пов'язані з ЕНПЗ. Поширеність загальної остеопатії (остеопенія та остеопороз) становить $>60\%$ у пацієнтів із ХП [34].

ЕНПЗ можуть зумовлювати й інші етіологічні причини (як панкреатичні, так і позапанкреатичні): гострий панкреатит, муковісцидоз, рак підшлункової залози, цукровий діабет, целіакія, запальні захворювання кишечника, операції на ШКТ та підшлунковій залозі, ВІЛ, генетичні, а також вроджені фактори тощо [4, 19, 40, 43, 46, 47, 50, 55, 71, 74, 79, 99].

Після тяжкого гострого панкреатиту ЕНПЗ може з'явитися внаслідок втрати паренхіми підшлункової залози та/або її функціональної здатності через значний панкреонекроз, зниження вивільнення ферментів з ацинарних клітин, обструкції проток [88]. Метааналіз, що протягом 36 міс оцінював ЕНПЗ після гострого панкреатиту, продемонстрував, що вона розвинулася в 27% пацієнтів [46].

Муковісцидоз (англ. cystic fibrosis, CF) – автосомно-рецесивне захворювання, що характеризується мутацією в гені CF-регулятора трансмембранної провідності, який в нормі експресується в протокових клітинах підшлункової залози, відповідальних за перенесення рідини й аніонів у просвіт протоків для розрідження секрету підшлункової залози, а також забезпечення його проходження до дванадцятипалої кишки. Ця зміна експресії генів спричиняє осадження білкових виділень, які перешкоджають відтоку (секрет підшлункової залози стає надзвичайно в'язким і закупорює її протоки), та руйнують ацинарні клітини [67], що у 85% пацієнтів зумовлює розвиток ЕНПЗ [16, 100]. Отже, в просвіті тонкої кишки порушується травлення білків, жирів і вуглеводів та з'являється передчасна активація травних ферментів підшлункової залози, спричиняючи автоліз, а також запалення.

О.Є. Гріднєв, д.м.н., провідний науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з НІЗ ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Сучасні можливості замісної терапії за допомогою травних ферментів мікробного походження

Продовження. Початок на стор. 12.

найімовірніше, пов'язані з ЕНПЗ, хоча ще більш низькі рівні є специфічними; водночас високі його значення (>500 мкг/г) дозволяють клініцисту виключити це ускладнення. Слід урахувати ймовірність хибнопозитивних результатів (із їхнім заниженням) унаслідок «розбавлення» випорожнень у пацієнтів із діареєю [55], тому важливо не вимірювати рівні еластази в рідких випорожненнях. Допускається вимірювання трипсину в сироватці крові – рівні <20 нг/мл зазвичай спостерігаються в пацієнтів з ЕНПЗ [11, 51].

В арсеналі лікаря для підтвердження стеатореї та діагностики ЕНПЗ існує т. зв. золотий стандарт – 72-годинний аналіз умісту жиру в калі під час дієти з високим умістом жиру, що дає можливість врахувати коефіцієнт поглинання жиру, але він є складним у проведенні, тому застосовується переважно під час клінічних випробувань. Крім того, він має певні обмеження з погляду специфічності – за мальабсорбції жиру, не пов'язаної з підшлунковою залозою.

У клінічних умовах можливо провести неінвазивний функціональний дихальний C13-тест (¹³C-MTG-BT) для оцінки ЕНПЗ і відповіді на лікування ферментними препаратами підшлункової залози, що є альтернативою 72-годинному тесту, за допомогою якого можна визначити ЕНПЗ легкого та помірного ступенів. На жаль, він також має обмеження з погляду специфічності – можливі хибнопозитивні результати за мальабсорбції жиру, не пов'язаної з підшлунковою залозою; крім того, такий тест не є широко доступним.

Варто враховувати, що лише прямі тести зі збиранням соку дванадцятипалої кишки після гормонального стимулу (аналогами секретину чи холецистокініну або прийом їжі) дозволяють кількісно оцінити екзокринну секрецію підшлункової залози та надійно виявити екзокринну недостатність легкого і середнього ступенів. Саме тому вони прийнятні за еталонний стандарт. Однак це обстеження є інвазивним, складним, дороговартісним і проводиться лише у високоспеціалізованих центрах.

Кореляція між ЕНПЗ і хронічним недоїданням, що з'являється внаслідок дефіциту поживних речовин та мальабсорбції жиру, має бути в центрі уваги лікарів через ризик довгострокових ускладнень. Недостатнє харчування знижує імункомпетентність пацієнтів і збільшує ризик негативних серцево-судинних подій [37]. ЕНПЗ – фактор серцево-судинного ризику, незалежний від інших відомих факторів (артеріальна гіпертензія, діабет, тютюн, ожиріння) [23]. Подальші наслідки ЕНПЗ можуть включати гіпероксалурію, ниркову недостатність, порушення когнітивних функцій, отже, й зниження працездатності та якості життя [55]. Наявність супутніх захворювань збільшує захворюваність та смертність пацієнтів з ЕНПЗ [30]. Окрім того, в хворих, котрі мають рак підшлункової залози, розвиток ЕНПЗ є фактором поганого прогнозу; його лікування незалежно покращує результати виживання [8, 70]. З огляду на це дуже важливо

своєчасно діагностувати ЕНПЗ; її слід запідозрити, діагностувати та лікувати на ранній стадії у пацієнтів зі станами, пов'язаними з її наявністю та симптомами, як-от здуття живота, дискомфорт у животі, інші незрозумілі дефекти харчування [93]. З урахуванням зазначених ризиків, пов'язаних з недоїданням [95], пацієнтам з діагнозом ЕНПЗ необхідно застосовувати терапію, спрямовану на зменшення основного дефіциту екзокринних ферментів або його заміну за допомогою призначення замісної терапії ферментами підшлункової залози (ЗТФПЗ).

Показанням до ЗТФПЗ є стеаторея з екскрецією жиру з калом >15 г/добу. З огляду на те, що кількісні вимірювання фекального жиру не є широко доступними показаннями можуть бути результати вищезазначених тестів у поєднанні з клінічними ознаками мальабсорбції або антропометричними та/або біохімічними ознаками недостатнього харчування. Аномально низькі харчові маркери, пов'язані з ЕНПЗ і ЗТФПЗ, також включають жиророзчинні вітаміни, преальбумін, протеїн-зв'язувальний ретинол, магній. ЗТФПЗ може бути корисною як пробна терапія протягом 4-6 тиж, якщо симптоми є незрозумілими. Саме тому вихідні вимірювання та втручання, які необхідно враховувати до початку ЗТФПЗ, передбачають антропометрію (індекс маси тіла, м'язова маса / сила, комп'ютерна томографія поперекового м'яза на рівні L3, сила захоплення), рівні альбуміну, преальбуміну, ретинол-зв'язувального протеїну, вітамінів D, A, E, B і фолієвої кислоти, глікозильованого гемоглобіну, а також визначення показника міжнародного нормалізованого співвідношення. Водночас слід оцінити параметри способу життя, які можуть збільшити ризик остеопорозу (фізична активність тощо).

Пацієнтам з ЕНПЗ рекомендується вживати більше страв меншими порціями, щоб полегшити травлення та відмовитися від куріння й алкоголю [55, 85]. Рацион таких хворих має бути збалансованим (без необхідності дотримуватися дієти з обмеженим умістом жирів або вживати продукти, збагачені клітковиною).

Принципи ЗТФПЗ полягають у забезпеченні рівня ферментів, достатнього для сприяння адекватному перетравленню та засвоєнню жирів і жиророзчинних вітамінів, що зумовлює покращення ознак, а також симптомів, пов'язаних з панкреатичною недостатністю [39].

Дозу ЗТФПЗ слід підбирати індивідуально відповідно до тяжкості стану пацієнтів та їхніх потреб [31]. З огляду на складність, пов'язану з оптимальним дозуванням ЗТФПЗ, і через варіабельність як умісту жиру в їжі людини, так і залишкової функції підшлункової залози серед медичних працівників все ще зберігається непослідовність щодо оптимального введення і потенційної користі. На жаль, доволі часто тих, кому навіть встановлено правильний діагноз, не лікують відповідними дозуваннями ЗТФПЗ. При лікуванні ЕНПЗ необхідно забезпечити наявність в адекватній

кількості в просвіті дванадцятипалої кишки активованих панкреатичних ферментів у прандіальний та постпрандіальний періоди. З огляду на першочергову важливість ліпідізу розрахунок дозування ферментних препаратів для ЗТФПЗ заснований на активності ліпази, хоча ферментні препарати включають й інші ферменти підшлункової залози. Активність ферментів у різних ферментних препаратах розраховується відповідно до процедур Міжнародної фармацевтичної федерації (FIP), Європейської фармакопеї (PhEur) або Фармакопеї США (USP). Еквівалентність між різними одиницями є такою: для ліпази – 1 од. FIP/PhEur = 1 од. USP; для амілази – 1 од. FIP/PhEur = 4,15 од. USP, для протеази – 1 од. FIP/PhEur = 62,5 од. USP [55], тобто еквіваленти для ліпази є рівнозначними за всіма зазначеними системами оцінки (їх можна порівнювати).

За оцінками, підшлункова залоза в здорових осіб секретує не менше 300 000 МО ліпази з кожним прийомом їжі [55]; ця кількість значно більша за необхідну для нормального перетравлення жирів; за оцінками, лише ~10% цієї кількості потрібно для адекватного перетравлення поживних речовин, тобто 30 000 МО. Однак при призначенні «зовнішньої» ліпази така кількість може не знадобитися, адже в багатьох хворих зберігається деяка залишкова секреція власної ліпази підшлункової залози. Крім того, може спостерігатися компенсаторне збільшення секреції шлункової ліпази різного ступеня, що може забезпечити деяке поліпшення травлення.

Незважаючи на ці міркування, рекомендується мінімальна початкова доза не менше 40 000-50 000 од. ліпази PhU з кожним основним прийомом їжі, а також половиною дози під час перекусів [55]. Останні рандомізовані клінічні дослідження (РКД) довели ефективність ЗТФПЗ із мікросферами з кишковорозчинним покриттям у дозі від 40 000 до 80 000 PhU ліпази для основного прийому їжі та половини цієї дози для легкої закуски [55]. Якщо існують побоювання щодо неадекватної відповіді, дозування можна скоригувати до 90 000 PhU з кожним прийомом їжі (за потреби) [55]. Ферментні добавки слід вводити під час їжі, адже їхня ефективність передбачає змішування з їмусом. Типовий режим полягає у тому, щоб розділити капсули/таблетки так, щоб хворий їх приймав як на початку, так і наприкінці прийому їжі (наприклад, половина таблеток вживається після декількох укусів, інші – за мірою ковтання останніх кількох укусів).

Клінічна ефективність ЗТФПЗ може визначатися демонстрацією поліпшення стану за стеатореї – зникає видима стеаторея, покращуються рівень жиророзчинних вітамінів, харчові показники (наприклад, ретинолзв'язувальний протеїн), м'язова сила та якість життя, але вони є сурогатними показниками успіху. В метааналізі, проведеному D. de la Iglesia-García та співавт. [22], лікування ЗТФПЗ у пацієнтів із ХП покращило засвоєння як жиру, так і білка. Крім того, помічено, що ЗТФПЗ покращує

симптоми болю в животі, метеоризму та консистенції випорожнень. У великому проспективному когортному дослідженні в хворих із ХП було доведено, що ЕНПЗ є незалежним фактором ризику смертності [24] – аналіз пацієнтів із ХП, які отримували ЗТФПЗ після операції на підшлунковій залозі, продемонстрував поліпшення виживання. Водночас так само покращені результати виживання були продемонстровані під час численних великих когортних досліджень у пацієнтів, котрі використовували ЗТФПЗ після операції з видалення раку підшлункової залози [32, 82, 87]; час виживання збільшився >2 рази [83]. Завдяки перевагам лікування ЕНПЗ отримано практичні рекомендації щодо застосування ЗТФПЗ у пацієнтів з раком підшлункової залози та хірургією підшлункової залози [85]. На жаль, аналіз ситуації з цією категорією хворих доводить, що більшість пацієнтів або не проходять лікування, або отримують неадекватні дози. В європейському дослідженні, проведеному серед осіб з ЕНПЗ через ХП або рак підшлункової залози, ¼ пацієнтів приймали ≤3 капсул/день; >½ хворих повідомляли про симптоми стеатореї, що тривають [91].

Якість життя було оцінено у відкритому 51-тижневому дослідженні на продовження попереднього подвійного сліпого РКД ЗТФПЗ при лікуванні ЕНПЖ – вона значно покращилася порівняно з вихідним рівнем [80]. Належне впровадження ЗТФПЗ покращує якість життя цих пацієнтів, контролюючи їхні симптоми, а також знижує ризик захворюваності та смертності за рахунок покращення їхнього харчового статусу [26, 55].

Хоча зникнення клінічних ознак мальабсорбції вважається важливим критерієм успіху ЗТФПЗ, для оцінки ефективності такої терапії не завжди достатньо підтвердити нормалізацію параметрів харчування та покращення симптоматики, адже відсутність симптомів не виключає залишкової ЕНПЗ. Для якіснішої оцінки ефективності лікування рекомендуються функціональні тести (дихальний C13-тест (C-MTG-BT) і кількісне вимірювання фекального жиру) [55], особливо якщо симптоми не реагують або лише частково реагують. Це може бути пов'язано з іншими механізмами та потребує диференційної діагностики з інших механізмів появи мальабсорбції. Визначення ще одного маркера (фекального хімотрипсину) хоча й не надає достовірної інформації щодо впливу ЗТФПЗ на травлення та всмоктування поживних речовин, але його можна використовувати для перевірки відповідності прийому призначеної терапії – низькі значення відповідатимуть непослідовному прийому ЗТФПЗ, при цьому необхідно пам'ятати, що успіх замісної терапії не може бути оцінений шляхом визначення концентрації еластази в калі, адже цим методом можливо визначити лише людський фермент, а не введений зовнішній аналог.

У випадку незадовільної клінічної відповіді [55] дозу ферменту необхідно збільшити (вдвічі чи втричі) або додати кислотосупресивну терапію (інгібітор протонної помпи або H2-блокатор). Невідомо, який з цих варіантів є ефективнішим, але обидві стратегії варто розглядати як відповідні. Якщо вони виявляються неефективними, слід шукати інші причини порушення травлення.

В разі призначення ЗТФПЗ необхідно враховувати, що її ефективність залежить від низки факторів, а насамперед від кислотності кімусу, який

потрапив до дванадцятипалої кишки. Отже, постає запитання щодо того, яким ферментним препаратом надати перевагу? Згідно з рекомендаціями [55], мікросфери з кишковорозчинним покриттям або мінімікросфери є найкориснішими. Ці pH-чутливі мінімікросфери захищають ферменти від руйнувальної дії кислотності шлунка та дозволяють їм швидко вивільнятися при pH 5,5 в дванадцятипалій кишці: після прийому кишковорозчинна оболонка захищає ферменти при проходженні через шлунок, під час потрапляння до дванадцятипалої кишки pH-чутлива оболонка руйнується, виділяючи панкреатичні ферменти [7]. Ефективність pH-чутливих мінімікросфер із кишковорозчинним покриттям у пацієнтів із ХП продемонстрована в декількох дослідженнях; доведено, що препарати з кишковорозчинним покриттям є ефективнішими, ніж без нього [55]. Продемонстровано, що мінімікросфери діаметром 1,0-1,2 мм пов'язані з вищою терапевтичною ефективністю (порівняно із засобами діаметром 1,8-2,0 мм) [55]. Окрім того, мікро- чи мінітаблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними, хоча наукові дані щодо їхньої ефективності в контексті ХП є обмеженими [55]. Саме тому під час призначення ЗТФПЗ слід пам'ятати, що в деяких людей неадекватна реакція на ЗТФПЗ також може бути спричинена інактивацією ліпази шлунковою кислотою, а це особливо важливо за застосування перорального препарату ЗТФПЗ без кишкового покриття, що потребує одночасного прийому кислоторедукувальних агентів [55, 98].

Окрім того, в тих, хто не відповідає на ЗТФПЗ та/або втрачає масу тіла, слід розглянути альтернативні діагнози, включаючи надмірне зростання бактерій тонкого кишечника [27, 55, 65], розвиток вторинної злоякісної пухлини підшлункової залози чи не пов'язаної з нею хвороби, як-от целіакія.

Традиційно при порушеннях з боку підшлункової залози використовують ферменти тваринного походження, але вони мають низку особливостей під час застосування – насамперед такі ферменти інактивуються кислим pH шлунка за використання без кишковорозчинної оболонки, яка, до речі, в пацієнтів з вираженим порушенням секреції бікарбонатів в кишечнику (в зв'язку з неможливістю достатнього залуження середовища дванадцятипалої кишки, отже, й з незабезпеченням оптимальних умов для вивільнення) може затримати вивільнення кишковорозчинних ферментів, тому воно відбувається в іншому місці [98]. В цьому аспекті використання ферментів мікробного походження, які є кислотостійкими та стабільнішими, – ефективне рішення. Переваги мікробних ферментів полягають у тому, що їх можна застосовувати в нижчих дозах, вони мають ширший діапазон активності pH і вищу стабільність, ніж аналоги тваринного походження [84]. Їхня ефективність у поліпшенні травлення була оцінена в клінічних дослідженнях, результати яких свідчать про те, що вони є досить ефективними та безпечними [13, 52, 94]. Такі ферменти можна застосовувати в тих осіб, котрі мають непереносимість тваринних ферментів або гіперчутливість до них.

Одним із представників засобів, склад яких базується на ферментах мікробного походження, є Панжест, що має оригінальну структуру та містить різноманітні ферменти для травлення як у шлунку, так і в дванадцятипалій кишці (табл. 2).

Фермент	Зовнішня капсула	Внутрішня капсула	Разом
Ліпаза	3200 FIP	4500 FIP	7700 FIP
Амілаза	1720 DU	2250 DU	3970 DU
Глюкоамілаза	11,2 AGU	6 AGU	17,2 AGU
Протеаза 4,5	2496 HUT	500 HUT	2996 HUT
Протеаза 3,0	12 SAPU	-	12 SAPU
Протеаза 6,0	-	1500 HUT	1500 HUT
Нейтральна бактеріальна протеаза	-	1500 PC	1500 PC
Альфа-галактозидаза	-	62,5 GalU	62,5 GalU

Підтримка гомеостазу організму людини потребує достатнього споживання жирів, зокрема тригліцеридів, холестерину, фосфоліпідів, а також їхнього нормального засвоєння. Це відбувається завдяки балансу травних ліпаз, котрі секретуються в травному тракту людини, однак ліпази виробляються не лише в людей і тварин, а й різними рослинами та мікроорганізмами. Мікробні ліпази заслуговують на особливу увагу через свою здатність залишатися активними при екстремальних значеннях температури та pH. Серед мікроорганізмів гриби визнані одними з найкращих джерел ліпаз. Грибні ліпази сьогодні привернули значну увагу промисловості завдяки специфічності та стабільності субстрату в різних хімічних і фізичних умовах [41]. Ліпази Панжесту отримують із грибів, а біотехнологія виробництва стандартизована для забезпечення активності в широкому діапазоні значень pH, що дозволяє досягати піку специфічної активності в кислих і більш лужних умовах шлунка й тонкого кишечника.

Для життєдіяльності організму людини задля правильного росту, розвитку, відновлення та інших функцій організму також необхідно перетравлювати білки. Розмітати та складати дієтичних білків і вирішальна роль амінокислот у функції організму відображені в тому факті, що майже 80% панкреатичних ферментів становлять протеази [68, 101]. Панжест містить 3 різні протеази, 2 з яких є грибами, які також стандартизовані на широкий діапазон активності pH з оптимальним значенням pH при більш кислих умовах (у шлунку). Нейтральні та лужні протеази є дуже стабільними в екстремальних умовах pH і температури [21, 63, 90].

Оскільки кишковий епітелій поглинає лише моносахариди, харчові вуглеводи мають гідролізуватися до глюкози під дією α -амілази [101]. Продукти перетравлювання α -амілази – декстрини, суміш мальтози, мальтотріози та розгалужених олігосахаридів. Ферменти щіткової облямівки кишечника – глюкоамілаза-мальтаза, а також сахаразо-ізомальтаза – завершують перетравлення декстринів [60, 101]. Проте мікробними джерелами α -амілази є привушні залози та підшлункова залоза. Мікробні α -амілази – хороше та безпечне джерело амілаз.

Основне застосування глюкоамілаз полягає в оцукрюванні частково переробленого крохмалю до глюкози. Ниткоподібні гриби традиційно використовуються для продукування глюкоамілази [44], а її застосування допоможе засвоювати частково перероблений крохмаль, що надходить із клітковини харчових продуктів, для покращення якості травлення. Оскільки ці димери й олігосахариди погано перетравлюються, вони можуть ферментуватися кишковими бактеріями та спричиняти кишкові розлади внаслідок газоутворення [78].

Альфа-галактозидаза каталізує гідроліз кінцевих α -галактозильних фрагментів олігосахаридів, а також полісахаридів [3]. Людина, більшість тварин з однокамерним шлунком не можуть синтезувати достатню кількість α -галактозидази в ШКТ, аби цілком засвоїти ці галактосахариди. Це порушення травлення може спричинити різні негативні наслідки. Існують різноманітні стратегії, які сприяють зменшенню кишкових газів. Однак у більшості випадків результати є не надто задовільними. Харчовий фермент (альфа-галактозидаза в складі Панжесту) діє у ШКТ, розщеплюючи специфічні та незасвоєні олігосахариди перед тим, як вони метаболізуються бактеріями товстого кишечника. Крім того, прийом травного ферменту альфа-галактозидази зменшує утворення кишкових газів після вживання їжі з високим умістом клітковини [29]. Отже, цей засіб може бути корисним для зменшення кількості ферментованих субстратів у товстому кишечнику та запобігання надмірному газоутворенню, пов'язаному з харчуванням [28].

Біотехнологія виробництва амілази, глюкоамілази й альфа-галактозидази у складі Панжесту стандартизована для забезпечення активності в широкому діапазоні значень pH, а це забезпечує стабільність при значеннях pH шлунка та тонкого кишечника.

Мікробні ферменти, які входять до складу Панжесту, ретельно відібрані та чинять активність при різних значеннях pH ШКТ. Всі вони мають давню історію безпечного використання в людей та тварин у харчовій промисловості та визнані безпечними (мають статус GRAS) Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування

та лікарських засобів США (без негативного впливу на людину й інші форми життя) [10, 17, 25, 66].

Крім функціонально підібраного складу ферментів, засіб має нову оригінальну систему їхньої доставки – «капсула в капсулі»; із внутрішньої та зовнішньої капсул, в які розподілені компоненти, активні речовини потрапляють до певних ділянок ШКТ залежно від pH середовища.

Зовнішня капсула розпадається після потрапляння до шлунка, а травні ферменти (обрані для вивільнення в шлунку) розщеплюють їжу на менш складні поживні речовини, зберігаючи активність та стабільність в умовах кислого pH шлунка; попереднє перетравлювання їжі в шлунку запобігає розвитку його розладів і відчуття переповнення. Це може бути корисним за інших порушень з боку травного тракту, як-от диспепсія. Диспепсія охоплює сукупність симптомів з боку верхніх відділів ШКТ, у т. ч. дискомфорт у животі, відчуття швидкого насичення тощо; щорічна частота її виникнення становить $\approx 25\%$ [2]. Тимчасовий дефіцит травних ферментів може бути одним із факторів, що сприяють проявам функціональної диспепсії, тому застосування травних ферментів з метою поліпшення травлення під час диспепсії зменшує такі симптоми, як переповнення шлунка та постпрандіальний дистрес, відрижка, а також метеоризм, здуття живота [52, 97].

Внутрішня капсула виготовлена з рослинного полімеру; його унікальні властивості чинять опір кислим умовам шлунка, захищаючи внутрішню капсулу від розпаду та вивільнення її умісту на цій ділянці; вона розчиняється лише в тонкому кишечнику, де ферменти сприяють перетравленню їжі замість панкреатичних ферментів.

Результати доклінічних і клінічних досліджень обґрунтовують застосування цих ферментів як дієтичної добавки для людей з розладами травлення та ендокринними порушеннями підшлункової залози.

На базі Політехнічного університету Валенсії (La Universidad Politécnica de Valencia, Іспанія) в 2016 році проведено дослідження *in vitro*, де оцінювали гідролітичну активність Панжесту. Методологія базувалася на перетравленні *in vitro* стандартної порції їжі (55,6 г згідно з Minekeus et al., 2014), що містить жир, вуглеводи, білки та клітковину. З цією метою використовувалася стандартизована система відтворення травлення в шлунку та кишечнику. Такий підхід дозволив підтвердити повний розпад зовнішньої капсули в кислих умовах шлунка, а також внутрішньої капсули при більш лужному pH кишечника. Крім того, в цьому дослідженні порівнювали ефективність травлення під впливом Панжесту і лікарського засобу на основі панкреатину тваринного походження, що мав галенову форму кишковорозчинних гранул (10000 од. PhEur, 8000 од. PhEur амілази та 600 од. PhEur протеази).

Суміш мікробних ферментів виявилася ефективнішою за панкреатин тваринного походження в індукції ліполізу (рис. 1) в умовах шлунка, а також протягом 1-ї год надходження до дванадцятипалої кишки. Тваринний панкреатин виявився неактивним за таких значень pH у шлунку, оскільки його доставка відбувається в кишковорозчинних гранулах задля уникнення інактивації кислотою. Крім того, посилення ліполізу на вході до дванадцятипалої

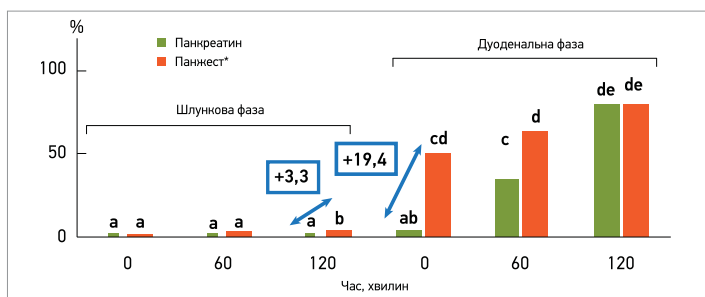


Рис. 1. Вплив на процеси ліполізу при застосуванні Панжесту і лікарського засобу на основі панкреатину тваринного походження

Продовження на стор. 16.

О.Є. Гріднєв, д.м.н., провідний науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з НІЗ ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Сучасні можливості замісної терапії за допомогою травних ферментів мікробного походження

Продовження. Початок на стор. 12.

Таблиця 3. Результати досліджень на тваринах та людях з вивчення ефективності використання мікробних травних ферментів для коригування недостатності підшлункової залози		
Дослідження	Цілі	Результати
Порівняльне 3-тижневе дослідження на собаках, яким видалили підшлункову залозу	Порівняння впливу грибної ліпази та панкреатину тваринного походження на стеаторею	Між тваринами, які отримували панкреатин і грибну ліпазу, не спостерігалось значної різниці в масі фекалій та екскреції фекального жиру, однак при цьому використовували менше одиниць грибної ліпази
Порівняльне дослідження на свинях з ЕНПЗ протягом 7 днів [77]	Оцінка впливу мікробних ферментів на засвоєння жиру й азоту та параметри, пов'язані з засвоєнням поживних речовин і станом здоров'я	Після лікування ферментами постпрандальний ліпідний профіль крові в свиней з ЕНПЗ був нормальним (схожим на такий у здорових тварин). Мікробні ферменти підтримували соматичний ріст і нормалізували постпрандальний ліпідний профіль
Порівняльне дослідження за участю 17 пацієнтів із ХП та ЕНПЗ	Порівняння впливу стандартного панкреатину, кишчоворозчинного панкреатину та кислотостійких мікробних ферментів у лікуванні тяжкої панкреатогенної стеатореї	Зменшення частоти стеатореї при застосуванні замісної терапії трьома різними типами ферментів було здебільшого еквівалентним, але при цьому мікробні ферменти використовували в дозі, що становила лише ¼ від дози стандартного панкреатину
Дослідження II фази в 117 пацієнтів з муковісцидозом і ЕНПЗ, які отримували мікробні ферменти протягом 14 днів	Оцінка ефективності та безпеки мікробних ферментів (ліпази, протеази, амілази) для лікування ЕНПЗ у пацієнтів з муковісцидозом	Вихідні значення коефіцієнта засвоєння жиру й азоту (CFA та CNA відповідно) визначали без замісної терапії панкреатичними ферментами. Під час 1-місячного застосування мікробних ферментів спостерігалось значне збільшення засвоєння жиру й азоту порівняно з вихідними значеннями
Рандомізоване плацебо-контрольоване випробування III фази в паралельних групах за участю 138 пацієнтів з ЕНПЗ і муковісцидозом (тривалість фази лікування складала 31 день)	Оцінка ефективності та безпеки мікробних ферментів (ліпази, протеази, амілази) для лікування ЕНПЗ у пацієнтів з муковісцидозом	Препарат мікробних ферментів добре переносився та значно збільшив засвоєння жиру, а також білків; значно зменшив масу фекалій

кишки (у 19 разів) свідчить про те, що мікробні ліпази є високоефективними та стабільними в цих умовах травлення; імовірно, це допоможе запобігти розладу травлення після надходження їжі до кишечника.

Що стосується перетравлювання вуглеводів, то амілази та глюкоамілази також продемонстрували активність у кислих умовах шлунка – тваринний панкреатин був малоактивним за цих значень рН (рис. 2). Гліколіз, індукований Панжестом, розпочався через 20 хв після початку процесу травлення, а через 2 год в шлунку він був ефективнішим у 7 разів, ніж при застосуванні панкреатину тваринного походження. Це підтверджує факт стабільності ферментів у кишечнику; швидкість травлення зберігалася протягом 2 год перебування в кишечнику і була ефективнішою, ніж у тваринного панкреатину.

Ефективність протеолізу під впливом Панжесту також була очевидно ефективнішою після 2 год травлення в шлунку (рис. 3); крім того, ферменти зберігали протеолітичну активність протягом 2 год у кишечнику.

Вищезазначені результати випробування свідчать про можливі ефекти Панжесту для перетравлення їжі в людей з порушеннями травлення та/або ЕНПЗ. Крім того, підсилення перетравлення їжі в шлунку забезпечить добре перетравлений хімус у дванадцятипалій кишці, що запобігатиме відчуттю розладу шлунка та його переповнення.

З огляду на такі дані було проведено низку досліджень щодо використання мікробних ферментів у тварин і в пацієнтів з диспепсичними проявами (табл. 3).

З метою оцінки ефективності та переносимості мультиферментного комплексу було проведено післяреєстраційне спостережне дослідження тривалістю 14 днів із залученням 2125 пацієнтів, які мали функціональну диспепсію або інші розлади травлення; в результаті виявлено полегшення частоти та ступеня тяжкості загальних симптомів функціональної диспепсії (відрижки, диспепсії, відчуття переповнення шлунка, дискомфорту

в животі, втрати апетиту, а також метеоризму й здуття живота) [52]. Аналогічні результати отримали інші дослідники в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в паралельних групах за участю 40 пацієнтів із функціональною диспепсією, котрі отримували травний мультиферментний комплекс мікробного походження або плацебо протягом 60 днів [58]. Застосування мікробних ферментів було ефективним і безпечним у лікуванні клінічних симптомів у хворих із функціональною диспепсією.

Також цікавим виявився результат подвійного плацебо-контрольованого перехресного дослідження за участю 16 здорових волонтерів. Метою випробування стало вивчення впливу мікробної ліпази на відчуття переповнення шлунка при споживанні їжі з високим умістом жирів. Застосування мікробної

ліпази достовірно зменшувало відчуття переповнення шлунка після вживання жирної їжі в здоровій особі порівняно із плацебо [36].

Водночас було проведено подвійне плацебо-контрольоване дослідження, учасники якого отримували 300 або 1200 GalU альфа-галактозидази в провокаційному тесті з використанням 420 г варених бобів, білого хліба, оливкової олії, солі та води [29]. Застосування альфа-галактозидази зменшило газотворення після провокаційного прийому їжі – фермент знизив респіраторну екскрецію водню та ступінь тяжкості метеоризму, а також усі супутні симптоми. В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні [42] було продемонстровано, що використання пероральної мікробної альфа-галактозидази при симптомах, зумовлених раціоном харчування

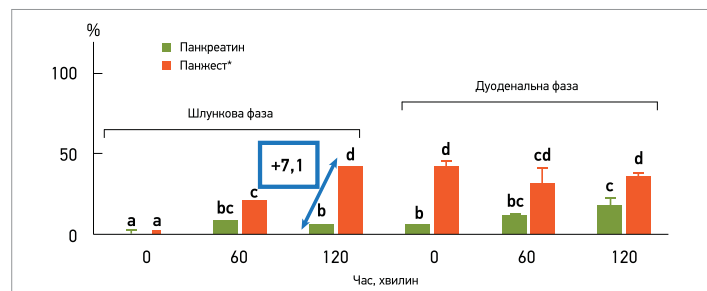


Рис. 2. Вплив на процеси гліколізу при застосуванні Панжесту і лікарського засобу на основі панкреатину тваринного походження

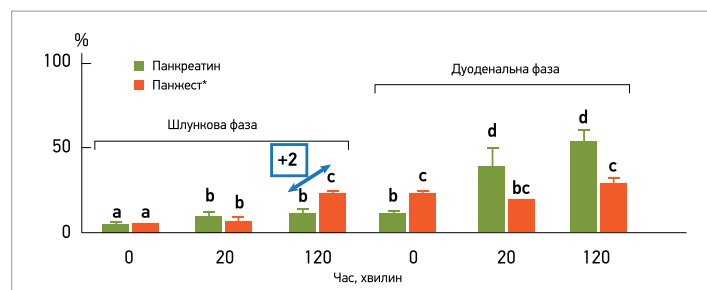


Рис. 3. Вплив на процеси протеолізу при застосуванні Панжесту і лікарського засобу на основі панкреатину тваринного походження

з високим умістом клітковини, зумовлює достовірне зниження випадків (порівняно із плацебо) метеоризму.

Дослідження на тваринах та за участю людей також підтверджують ефективність використання мікробних травних ферментів задля коригування недостатності підшлункової залози.

Дослідження на тваринах і випробування за участю людей демонструють таке: мікробні ферменти потужніші й ефективніші за панкреатин тваринного походження, тому менша кількість одиниць мікробних ферментів дозволяє досягти еквівалентних результатів (порівняно з панкреатичним ферментом тваринного походження) [1, 84, 89, 94]. Згідно з результатами вищезазначених досліджень було встановлено, що застосування цих ферментів збільшує засвоєння жиру та білків, яке має значимий вплив на соматичний ріст і ліпідний профіль. Ці мікробні ферменти оцінювали в клінічних випробуваннях II та III фази в пацієнтів з ЕНПЗ і муковісцидозом [14, 15, 89]. Отже, з огляду на цю інформацію, а також результати вичерпного огляду літератури, виконаного Roxas і співавт. (2008) [84], можна дійти висновку про те, що застосування мікробних ферментних препаратів є безпечним варіантом сприяння травленню в людини.

Ферменти в складі Панжесту сприяють повноцінному травленню жирів, вуглеводів, білків, які містяться в щоденному раціоні людей, при функціональних порушеннях травлення через дефіцит або дисбаланс травних ферментів, як-от диспепсія, дискомфорт після прийому їжі, відчуття переповнення шлунка, а також зменшують газоутворення під час перетравлення їжі. Панжест може бути рекомендований при станах, що супроводжуються недостатністю панкреатичних ферментів, як-от муковісцидоз, хронічний панкреатит, хірургічні втручання у верхніх відділах ШКТ. Застосування Панжесту зазвичай добре переноситься і не спричиняє значних побічних ефектів.

Отже, Панжест – відмінне рішення для поліпшення травлення в пацієнтів із функціональною диспепсією (розладом травлення) та ЕНПЗ насамперед за рахунок двох важливих переваг. По-перше, вона містить мікробні ферменти, що мають більшу ефективність і стабільність та ширший діапазон активності рН, а це надає змогу обирати одні ферменти для рН шлунка, інші – для рН кишечника (це неможливо для панкреатину свинячого походження). По-друге, нова технологія «капсула в капсулі» дозволяє доставляти мікробні ферменти за певних значень рН, зокрема в шлунку та кишечнику, щоб гарантувати травлення в ШКТ. Попереднє перетравлення їжі в шлунку запобігає розвитку його розладів і відчуттю переповнення, оскільки добре засвоєний хімус доставлятиметься до тонкого кишечника. Водночас застосування травних ферментів мікробного походження збільшує засвоєння жиру та запобігає порушенню засвоєння поживних речовин у пацієнтів з розладами ендокринної функції підшлункової залози [36, 52, 84]. Крім того, завдяки походженню від грибів Панжест являє собою безпечніший варіант для людей, які мають алергію на білки чи речовини тваринного походження.

* Торговельна назва у ЕС – Enzimax від компанії AORA Health.

Список літератури знаходиться в редакції.



Рання діагностика хвороб печінки в практиці сімейного лікаря

Восени минулого року відбувся міжнародний конгрес «Людина та ліки» (Дніпро – Київ – Мінськ). Насичена наукова програма форуму охопила найактуальніші питання внутрішньої медицини. Чимала увага була присвячена проблемним питанням своєчасної діагностики та лікування захворювань печінки. Професор кафедри загальної лікарської практики Білоруської медичної академії післядипломної освіти (м. Мінськ), доктор медичних наук Наталія Миколаївна Силівончик присвятила свою доповідь аспектам ранньої діагностики патології печінки.



Н.М. Силівончик

Розпочинаючи виступ, доповідачка зазначила, що хвороби печінки нерідко відрізняються своєю тяжкістю, мають прогресивний перебіг і серйозний прогноз. Вони можуть довго протікати безсимптомно або неспецифічно, що суттєво утруднює їх діагностику, призводить до затримки лікування та несприятливих наслідків.

Прогресування патології печінки поступово призводить до зменшення маси функціональної тканини печінки, розвитку портальної гіпертензії, які й визначають подальший прогноз пацієнта.

Одним із найнесприятливіших наслідків захворювань печінки є цироз, природний перебіг якого характеризується тривалою безсимптомною компенсованою фазою, що надалі переходить у фазу декомпенсації. Остання характеризується розвитком явних клінічних ознак, найчастішими з яких є асцит, кровотеча, енцефалопатія та жовтяниця.

Після декомпенсації цироз набуває характеру мульти-органного/системного захворювання. Особливу проблему становлять такі зміни, як порушення гемодинаміки (системної та ниркової), циротична кардіоміопатія, адренергічна недостатність, гостре пошкодження нирок, гепатопульмональний синдром. На цьому етапі пацієнти є надзвичайно сприйнятливими до розвитку бактеріальних інфекцій.

За даними Д.А. Гавриленка та співавт. (2019), із 308 випадків цирозу печінки виявлялися такі бактеріальні інфекції: пневмонія – 37 випадків, інфекція сечових шляхів – 14, спонтанні бактеріальні перитоніти – 3, абсцеси (піддіафрагмальний, підпечінковий, паравезикальний, паратонзиллярний, параназальний, карбункул нирки) – 16, емпієми плеври – 2, апостематозний нефрит – 2, флегмонозний тифліт – 1, флегмонозний холецистит – 1, гострий гнійний полісинусит – 1, бешіа – 4, остеомієліт – 1, актиномікоз шкіри – 1, туберкульоз – 3, сепсис – 12.

Бактеріальні інфекції в пацієнтів із цирозом печінки зазвичай мають дуже тяжкий перебіг і часто є причиною смерті. За даними Є.Г. Малаєва та співавт., показник тривалого виживання пацієнтів із цирозом печінки становить лише 32%. За даними інших авторів, щорічна летальність пацієнтів із цирозом печінки становить від 1 до 57% залежно від його стадії (Tsochatzis E.A., Bosch J., Burroughs A.K., 2014).

У 2018 р. вийшла оновлена настанова Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) щодо менеджменту пацієнтів із декомпенсованим цирозом. У передмові автори акцентують увагу лікарів на таких моментах:

- терапія декомпенсованого цирозу печінки нерідко є балансуванням між різними обмеженнями, ігнорування котрих може погіршувати стан пацієнтів;
- нерідко ведення хворого на цироз печінки здійснюється з помилками, що є поширеним явищем у всіх країнах.
- У рекомендаціях EASL (2018) наголошується на провідній ролі діагностики захворювань печінки на ранніх стадіях. У кожному окремому випадку варто прагнути встановити етіологічний чинник захворювання. На ранніх стадіях лікувальні заходи вважаються найефективнішими.
- Зазвичай пацієнт із початковими неспецифічними симптомами захворювань печінки звертається до лікаря загальної практики, на якого й лягає відповідальність запідозрити їхній зв'язок з ураженням печінки. З цією метою рекомендується керуватися такими положеннями:
- не ігнорувати будь-які відхилення лабораторних тестів та інструментальні знахідки;
- зв'язати на чинники ризику захворювань печінки;
- враховувати, що поширені захворювання трапляються часто;
- пам'ятати, що рідкісні раніше причини сьогодні вважаються не такими вже й рідкісними;
- певні захворювання пов'язані з демографічними чинниками;
- негативний результат тесту не завжди є абсолютною точністю свідчить про відсутність захворювання.

Насамперед варто звертати увагу на біомаркери ураження печінки: білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, у-глутамілтрансфераза. При найменшому відхиленні від норми будь-якого з цих показників слід поглиблено дослідити пацієнта та продовжити подальше спостереження за ним.

Клінічний випадок 1

Жінка 42 років скаржиться на загальну слабкість. Під час лабораторного дослідження виявлено незначне підвищення АЛТ (42 Од/л). Надалі встановлено підвищений у 5 разів рівень лужної фосфатази. Попередній діагноз: первинний біліарний холангіт (цироз)?

Клінічний випадок 2

Підліток 16 років звернувся у зв'язку з іктеричністю склер. Загальний білірубін – 15 ммоль/л, незначне підвищення рівня лужної фосфатази. Зазначені зміни в межах норми.

Клінічний випадок 3

Хлопець 19 років. За виконання УЗД органів черевної порожнини випадково виявлено збільшення судинного малюнка печінки. При лабораторному дослідженні виявлено HBsAg. Діагноз: вірусний гепатит В.

Клінічний випадок 4

Жінка 48 років. За виконання ендоскопії виявлено розширену вену стравоходу. При ретельному лабораторно-інструментальному дослідженні патології печінки не виявлено. Розширення вени стравоходу було класифіковано як випадкову знахідку.

Чинники ризику захворювань печінки

До факторів ризику захворювань печінки належать уживання алкоголю, метаболічні чинники, фактори ризику інфікування вірусами гепатитів, застосування лікарських засобів, харчових добавок, препаратів для нарощування м'язової маси.

В окремому групі слід виділити чинники ризику неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Розрізняють встановлені (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, метаболічний синдром) і передбачувані (синдром полікістозних яєчників, гіпотиреоз, обструктивне нічне апноє, гіпопитуїтаризм, гіпогонадизм, панкреатодуоденальна резекція) фактори ризику НАЖХП. Пацієнтів із наявністю перелічених чинників рекомендують прищиплювати на виявлення захворювань печінки.

Найпоширеніші захворювання печінки

Найчастіше трапляються алкогольна хвороба печінки, НАЖХП, хронічні вірусні інфекції печінки, токсичні, в тому числі медикаментозно-індуковані, ураження печінки. НАЖХП здебільшого є раннім проявом метаболічного синдрому (печінкова маніфестація метаболічного синдрому).

Рідкісні захворювання печінки

До рідкісних захворювань печінки традиційно належать автоімунні (автоімунний гепатит, первинний біліарний холангіт (первинний біліарний цироз), первинний склерозувальний холангіт, IgG4-асоційований холангіт, overlap-синдром). Однак підвищення доступності генетичних досліджень наочні демонструє, що спадковий захворювання печінки насправді не такі вже й рідкісні. За даними низки дослідників, сумарна частота носіїв генотипів ризику спадкового гемохроматозу в Білорусі становить близько 4,5% (зокрема, середня частота мутації C282Y становить 3,7%, частота генотипу C282Y/C282Y – 0,7-0,8%, середня частота мутації H63D – 15,7%, частота генотипу H63D/H63D – до 3%).

Варто враховувати, що ознаки навантаження залізом часто трапляються не тільки при спадковому гемохроматозі, але й у разі НАЖХП. За даними Л.С. Богши і співавт. (2009), частота підвищення коефіцієнта насичення трансферину в пацієнтів із НАЖХП становить 3,3%, частота підвищення сироваткового феритину – 16,6%, частота гемохроматозу печінки – 33,5%.

Поширеність хвороби Вільсона – Коновалова в Республіці Білорусь становить 1:11 080, а гетерозиготне носійство мутації АТР7B – 1:53.

Клінічне припущення лікаря про автоімунне або спадкове захворювання печінки має ключове значення в установленні діагнозу. У зв'язку з цим доцільно викремити цільові групи осіб, що мають підвищений ризик розвитку цих захворювань. Зокрема, спадковий гемохроматоз слід запідозрити в таких випадках:

- симптоми захворювання печінки неуточної етіології або ймовірно відомою причиною зі змінами сироваткових маркерів заліза;
- цукровий діабет, особливо в поєднанні з гепатопатією, патологією серця або передчасною сексуальною дисфункцією;

- артропатія, кардіоміопатія, сексуальна дисфункція в чоловіків.

Хворобу Вільсона – Коновалова завжди потрібно підозрювати за наявності таких ознак:

- захворювання печінки нез'ясованого генезу в пацієнта віком від 3 до 45 років;
- незрозумілі симптоми ураження нервової системи в пацієнта віком від 3 до 45 років.

Негативний результат тестування на хворобу Вільсона – Коновалова не завжди свідчить про відсутність цієї патології (табл.). Тому за високої ймовірності хвороби слід періодично повторювати перелічені тести.

Таблиця. Початкова діагностика хвороби Вільсона – Коновалова

Тести	Частота позитивних результатів при первинному обстеженні пацієнтів із хворобою Вільсона – Коновалова
Кільця Кайзера – Флейшера	41%
Низький рівень церулоплазміну	51%
Кільця Кайзера – Флейшера + низький рівень церулоплазміну	17%
Підвищена екскреція міді з сечею	36%

Потрібно враховувати, що позитивний результат тестування також не завжди є абсолютним підтвердженням спадкового захворювання печінки. Особливо це стосується спадкового гемохроматозу. Наприклад, частота підвищення сироваткового феритину в здоровій популяції може становити 4-41% (залежно від методів скринінгу), а 0,2-1,3% здорових осіб мають рівень сироваткового феритину >1000 мкг/л.

Клінічний випадок 5

Жінка 54 років, робітниця промислового підприємства, щорічно проходить профогляди. При лабораторному дослідженні вперше виявлено підвищення АЛТ (250 Од/л) й АСТ (180 Од/л). Через рік за повторного дослідження – підвищення АЛТ (245 Од/л) й АСТ (185 Од/л). У 2010 р. у пацієнтки крім АЛТ й АСТ визначається лужна фосфатаза (540 Од/л). Попередній діагноз: первинний біліарний цироз?

Клінічний випадок 6

Жінка 20 років із неспецифічними скаргами (слабкість, стомлюваність, дискомфорт в епігастрії). При УЗД виявлено невелике збільшення селезінки. При лабораторному дослідженні АЛТ – 60 Од/л. Маркери вірусних гепатитів відсутні. Попередній діагноз: хвороба Вільсона – Коновалова?

Лікування

Що можна зробити на ранніх стадіях захворювання печінки, щоб запобігти їх прогресуванню? Першочерговим завданням є усунення етіологічного чинника. Загальні терапевтичні заходи мають включати повну відмову від прийому алкоголю, повноцінне харчування, обмеження в розумних межах лікарських засобів, інвазивних втручань.

У разі тих чи інших захворювань печінки ефективними можуть бути специфічні заходи:

- вірусний гепатит, цироз – пряма противірусна терапія;
- гемохроматоз – кровопускання;
- хвороба Вільсона – Коновалова – хелатори міді, цинк;
- автоімунний гепатит – кортикостероїди, імуносупресивна терапія;
- первинний біліарний холангіт (цироз) – урсодезоксихолева кислота.

Застосування лікарських засобів із неспецифічним механізмом дії: адеметіонін, силімарин, урсодезоксихолева кислота, екстракт листя артишоку, есенціальні фосфоліпіди.

Висновок

Захворювання печінки часто мають прихований перебіг, що утруднює їх своєчасну діагностику та спричиняє розвиток тяжких незворотних змін. Лише настороженість лікаря та цілеспрямований діагностичний пошук допоможуть виявити патологію печінки на ранніх стадіях і призначити адекватне лікування.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки під час пандемії COVID-19

7-8 жовтня 2021 року відбулася конференція «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації гастроентерологічних хворих». У межах цього наукового заходу значну увагу було приділено проблемним питанням ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП). Про сучасні стандарти надання медичної допомоги хворим на ХЗП в умовах пандемії COVID-19 розповіла доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, кандидат медичних наук **Світлана Валеріївна Косинська**.



С.В. Косинська

Спікерка зазначила, що нинішня пандемія COVID-19 суттєво ускладнила надання медичної допомоги пацієнтам із ХЗП і змусила фахівців зважено підходити до проведення діагностичних втручань та лікарських призначень. Наразі лікарі повинні чітко дотримуватися протиепідемічних заходів, спрямованих на зниження ризику передачі вірусу SARS-CoV-2, враховувати негативний вплив на печінку лікарських засобів, що застосовуються для лікування коронавірусної інфекції тощо в умовах обмежених доказових даних.

Щоб допомогти фахівцям краще орієнтуватися в проблемних питаннях, які з'являються під час ведення таких пацієнтів, Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) / Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID) опубліковано відповідні рекомендації. Розглянемо детальніше їхні основні положення.

Загальні рекомендації:

- ▶ відтермінувати (за можливості) відвідування спеціалізованих центрів;
- ▶ використовувати засоби відеокommunікації або телефонні візити, де це можливо;
- ▶ планові лабораторні дослідження рекомендується виконувати поблизу місця проживання, наприклад, через лікаря первинної ланки; частота їхнього проведення потребує ретельної індивідуальної оцінки співвідношення «ризик – користь».

Конкретні рекомендації:

- ✓ схоже, що хронічний вірусний гепатит не підвищує ризику тяжкого перебігу COVID-19. Рекомендується використовувати телемедицину, проведення обстежень у місцевих лабораторіях для подальших візитів; пацієнтам, які отримують противірусну терапію, слід надсилати рецепти поштою;

- ▶ пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) або неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), які страждають на супутні метаболічні захворювання (діабет, гіпертонія та ожиріння), мають підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19;

- ▶ пацієнтам з аутоімунним захворюванням печінки наразі не рекомендується знижувати імуносупресивну терапію. Її зниження слід розглядати лише за особливих обставин після консультації з фахівцем (наприклад, лімфопенія, спричинена прийомом ліків, бактеріальна / грибова суперінфекція, в разі тяжкого перебігу COVID-19);

- ▶ наголошується на важливості вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* та грипу;

- ▶ в пацієнтів із компенсованим цирозом слід розглянути можливість відтермінування спостереження за гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) і скринінгу на варикоз. Для стратифікації ризику слід застосовувати неінвазивну оцінку ризику варикозу (кількість тромбоцитів або критерій Baveno VI).

Пацієнти з декомпенованим захворюванням печінки

Загальні рекомендації:

- ✓ догляд за пацієнтами має забезпечуватися відповідно до клінічних рекомендацій, однак слід мінімізувати вплив на медичний персонал, використовуючи телемедицину / візити телефоном, де це можливо/необхідно, щоб уникнути госпіталізації;

- ✓ список пацієнтів для трансплантації має бути обмежений особами з негативним короткостроковим

прогнозом, у т. ч. пацієнтів із гострою / гостро-хронічною печінковою недостатністю (ALF/ACLF), високою оцінкою за шкалою MELD і ГЦК на верхній межі Міланських критеріїв, оскільки можливе обмеження трансплантаційних втручань або донорства органів у багатьох країнах і регіонах;

- ✓ програму скринінгу в стаціонарі перед пересадкою печінки слід виконувати в строго рекомендованому обсязі з метою зменшення часу перебування в стаціонарі; скоротити кількість консультацій в інших відділеннях/клініках (офтальмологічних, дерматологічних, стоматологічних; неврологічні консультації краще виконувати місцево в амбулаторних умовах);

- ✓ наголошено на важливості вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* та грипу;

- ✓ для запобігання декомпенсації та уникнення госпіталізації слід ретельно дотримуватися рекомендацій щодо профілактики спонтанного бактеріального перитоніту та печінкової енцефалопатії;

- ✓ варто застосовувати тестування на SARS-CoV-2 в пацієнтів із гострою декомпенсацією або гострою печінковою недостатністю.

Конкретні положення для пацієнтів, скерованих на трансплантацію:

- ✓ регулярне тестування на SARS-CoV-2 слід проводити перед трансплантацією як у донорів, так і в реципієнтів з огляду на те, що негативний результат тесту не може повністю виключити інфекцію;

- ✓ згода пацієнта на діагностичні та терапевтичні процедури, пов'язані з трансплантацією, має передбачати потенційний ризик внутрішньолікарняного інфікування COVID-19;

- ✓ трансплантація від живих донорів має розглядатися за індивідуальним порядком.

Пацієнти із ГЦК

Слід дотримуватися обережності відповідно до керівних принципів, у т. ч. продовження системного лікування та можливості трансплантації печінки. Водночас необхідно мінімізувати контакт із медичним персоналом, використовуючи телемедицину / телефонні візити, де це можливо/необхідно, щоб уникнути госпіталізації. За інфікування COVID-19 рекомендується ранній прийом. Дивіться також розділ «Стаціонарне лікування».

Пацієнти після трансплантації печінки

Загальні положення:

- ✓ дотримуйтеся догляду відповідно до керівних принципів, але слід враховувати мінімальний вплив медичного персоналу, використовуючи телемедицину / телефонні візити, де це можливо/необхідно, щоб уникнути госпіталізації;

- ✓ акцент на важливості вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* та грипу;

- ✓ в стабільних пацієнтів проводити локальні лабораторні аналізи (в т. ч. рівні ліків);

- ✓ наразі не рекомендується знижувати імуносупресивну терапію. Її зниження слід розглядати лише за особливих обставин після консультації з фахівцем (тяжка форма COVID-19, медикаментозна лімфопенія або бактеріальна / грибова суперінфекція).

Діагностичні процедури, пов'язані з дослідженням печінки. Ендоскопія

Пацієнти без COVID-19

Залежно від наявних ресурсів скринінг на варикозне розширення вен методом езофагогастродуоденоскопії має бути зарезервований для пацієнтів із ризиком розвитку кровотечі з варикозно розширених вен, пацієнтів з анамнезом шлунково-кишкової кровотечі чи ознаками вираженої портальної гіпертензії (асцит, кількість тромбоцитів 100000/мкл). Неінвазивна оцінка ризику на наявність варикозного розширення вен має застосовуватися для стратифікації ризику (кількість тромбоцитів або Baveno VI).

Ендоскопічна ретроградна холангіографія для дилатації або заміни стента в пацієнтів після трансплантації печінки чи в хворих із первинним склерозувальним холангітом має виконуватися після ретельного індивідуального аналізу ризику та користі, в т. ч. ризику внутрішньолікарняного інфікування SARS-CoV-2 залежно від епідемічної ситуації.

Пацієнти з COVID-19

Слід враховувати, що ендоскопічні процедури пов'язані з підвищеним ризиком поширення SARS-CoV-2. Під час проведення колоноскопії або ФГДС може відбутися краплинне поширення вірусу. Крім того, ризик поширення вірусу під час колоноскопії збільшується за рахунок його виділення у фекалії. Отже, показання до ендоскопічних процедур у пацієнтів із COVID-19 мають бути обмежені надзвичайними ситуаціями (шлунково-кишкова кровотеча, бактеріальний холангіт або інші загрози життю стани).

Ультразвукове дослідження, скринінг/спостереження за ГЦК

Пацієнти без COVID-19

Скринінг ГЦК може бути відтермінований з урахуванням наявних ресурсів (у т. ч. наявності варіантів лікування в разі діагностики ГЦК) та індивідуальної оцінки ризику. Пацієнти з підвищеним ризиком (хворі з підвищеним рівнем α -фетопroteinу, декомпенованим цирозом печінки, хронічним гепатитом, НАСГ, діабетом тощо) можуть отримати пріоритет за умови обмеженості ресурсів.

Пацієнти з COVID-19

Спостереження за ГЦК слід відтермінувати до одужання.

Біопсія печінки

Пацієнти без COVID-19

Рекомендація значно залежить від місцевої захворюваності на COVID-19 та індивідуальних показань для гістологічної оцінки.

Біопсію слід відтермінувати в пацієнтів із:

- НАЖХП або хронічним вірусним гепатитом (з метою класифікації / встановлення діагнозу);
- помірно підвищеним рівнем трансаміназ (наприклад, АЛТ є у 3 рази вищим за верхню межу норми) невідомої етіології.

Біопсію необхідно виконати в пацієнтів із:

- значним підвищенням рівня трансаміназ (наприклад, АЛТ є у 5 разів вищим за верхню межу норми)

невідомої етіології; за підозри на автоімунне захворювання печінки лікування без гістологічного діагнозу може розглядатися на основі оцінки індивідуального співвідношення ризику/користі;

- підозрою на злоякісні утворення печінки.

Пацієнти з COVID-19

Біопсія печінки має бути відтермінована в більшості пацієнтів, оскільки:

- лікування / догляд за COVID-19 має вагомніше значення за встановлення діагнозу супутнього захворювання печінки;
- системне запалення, пов'язане з COVID-19, може спотворювати специфічні гістологічні характеристики;
- біопсія печінки може бути пов'язана з ризиком передачі вірусу (хоча вірус SARS-CoV-2 досі не виявлений у тканині печінки, експресія його рецептора на холангіоцитах передбачає, що вірус може також бути присутнім у печінці).

Співпраця з місцевими лікувальними закладами та лікарями первинної медичної допомоги

Необхідність обмеження відвідувань спеціалізованих центрів є проблемою як для пацієнтів із захворюваннями печінки, так і для місцевих медичних працівників. Для полегшення децентралізованої допомоги цим пацієнтам варто налагодити тісну співпрацю між гепатологами, а також лікарями первинної ланки. Це стосується етапів імуносупресивної терапії після трансплантації печінки, ведення пацієнтів із високим рівнем АЛТ невідомої етіології тощо. Спеціалізованим центрам рекомендується надавати доступну контактну інформацію для місцевого медичного персоналу, щоб полегшити й оптимізувати співпрацю.

Стаціонарне лікування

Багато пацієнтів із ХЗП продовжуватимуть потребувати стаціонарної допомоги під час пандемії COVID-19 для запобігання декомпенсації захворювання, розвитку холангіту, відторгнення або інших ускладнень. Першочергове значення для цих пацієнтів матимуть загальні заходи щодо профілактики інфікування SARS-CoV-2. Залежно від місцевої інфраструктури застосування чистих палат або лікарень для пацієнтів

з COVID-19 є виправданим. З огляду на місцеву захворюваність на COVID-19 чіткий розподіл на «чисті» та «брудні» палати/лікарні може бути не виправданим. Скрізь (де це можливо) пацієнти із ХЗП, які потребують стаціонарного лікування із причин, не пов'язаних із COVID-19, мають надходити до чистих відділень чи лікарень, що не обслуговують хворих із COVID-19. Оскільки ці установи можуть не мати змоги надання спеціалізованої гастроентерологічної допомоги, спеціалізованим центрам рекомендовано надавати легкодоступну контактну інформацію для забезпечення екстрених консультацій гепатологів.

Пацієнти із ХЗП із COVID-19 можна рекомендувати стаціонарне лікування, якщо в них є додаткові фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19 (артеріальна гіпертензія, діабет або ожиріння, цироз печінки, ЦіК чи стан після пересадки печінки).

Особливості лікування пацієнтів із ХЗП і COVID-19:

- варто розглянути можливість раннього призначення протівірусної терапії відповідно до місцевих рекомендацій або залучення пацієнта до клінічних (експериментальних) випробувань протівірусної терапії COVID-19;
 - слід запобігати передозуванню парацетамолом (2-3 г/день вважається безпечною дозою в пацієнтів із цирозом печінки без активного вживання алкоголю);
 - не потрібно призначати нестероїдні протизапальні препарати пацієнтам із цирозом печінки та портальною гіпертензією;
 - у хворих із декомпенсованим цирозом слід продовжувати лікування пов'язаних із цирозом ускладнень, як-от портальна гіпертензія, асцит, печінкова енцефалопатія, спонтанний бактеріальний перитоніт;
 - у пацієнтів із ЦіК (за можливості) слід відтермінувати локально-регіонарну терапію та тимчасово відмінити імуносупресивну терапію. Рішення про те, чи слід продовжувати (зниженою дозою) призначення інгібіторів кінази у випадках нетяжкого перебігу COVID-19 слід ухвалювати індивідуально в кожному конкретному випадку;
 - хворим після трансплантації печінки може знадобитися корекція дози інгібіторів кальцивірину та/або mTOR залежно від розпочатої антивірусної терапії.
- Часто в лікарів з'являється питання щодо безпеки вакцинації проти COVID-19 у пацієнтів із ХЗП. Детальний

алгоритм дій надає оновлений консенсус Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD, 2021).

Розглянемо детальніше положення цього документа, які стосуються вакцинації пацієнтів із ХЗП:

- з огляду на підвищену захворюваність та смертність від COVID-19 серед хворих на ХЗП (особливо із цирозом печінки) слід вважати таких осіб пріоритетними кандидатами на вакцинацію;
- пацієнти із ХЗП, які отримують протівірусну терапію вірусного гепатиту В чи С або медикаментозну терапію автоімунних захворювань печінки, не повинні припиняти приймати ці ліки на тлі проведення вакцинації;
- хворих із ЦіК, котрі отримують локально-регіонарну чи системну терапію, можна вакцинувати без перерви в лікуванні. Однак пацієнти з нещодавною інфекцією або лихоманкою не повинні тимчасово утримуватися від вакцинації до стабілізації стану;
- вакцини проти COVID-19 на основі мРНК / адевовірусного вектора продемонстрували сприятливий профіль ефективності та безпеки в пацієнтах із ХЗП у постмаркетингових дослідженнях, де вони застосовувалися в стандартному режимі введення й дозування;
- всі пацієнти із ХЗП, у т. ч. вакциновані особи, повинні дотримуватися профілактичних заходів із метою зменшення ризику інфікування SARS-CoV-2 (носіння маски, соціальна дистанція, миття рук);
- рекомендується додаткова (третя) доза вакцини мРНК щонайменше через 28 днів усім пацієнтам із ЦіК і хворим на ХЗП, котрі отримують преднізолон, метаболіти чи біологічну терапію;
- не рекомендовано утримуватися від імуносупресії до чи після введення вакцини проти COVID-19 з метою підвищення ефективності вакцинації;
- у зв'язку з низькою імунною відповіддю на вакцинацію та потенційно тяжкими наслідками інфекції, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, пацієнти із цирозом печінки (особливо в стадії декомпенсації) повинні бути в пріоритеті щодо отримання третьої дози вакцини;
- кандидати на трансплантацію печінки за можливості мають отримувати вакцину проти COVID-19 перед проведенням оперативного втручання, що дозволить забезпечити формування адекватної імунної відповіді. Деякі трансплантаційні центри пропонує політику щеплення проти COVID-19 живого донора перед проведенням трансплантації.

Підготував В'ячеслав Килимчук

НОВИНИ МОЗ

МОЗ України зареєструвало препарат для лікування COVID-19 молнупіравір для екстреного застосування

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України зареєструвало для екстреного застосування препарат молнупіравір. Його використовують для лікування COVID-19, в першу чергу в пацієнтів груп ризику, щоб убезпечити хворих від прогресування захворювання з легкого ступеня тяжкості до середнього та тяжкого.

«Ми почали готуватися до чергової хвилі COVID-19 завчасно. Тому ще минулого року розпочали перемовини щодо закупівлі 300 тис. курсів препарату молнупіравір, – зазначив перший заступник міністра охорони здоров'я Олександр Комаріда. – Нині МОЗ завершило реєстрацію препарату, тому очікуємо його постачання найближчим часом».

Молнупіравір – це препарат прямої дії, який блокує фермент, потрібний вірусу для відтворення генетичного коду, і в такий спосіб фермент розмноженню вірусу та знижує ризик тяжкого перебігу хвороби. Препарат випускається у формі капсул, тому не потребує особливих умов зберігання і його зручно приймати. За інформацією Національної медичної бібліотеки США, молнупіравір – це перший пероральний протівірусний препарат прямої дії, який продемонстрував високу ефективність у зменшенні впливу SARS-CoV-2 і вірусної РНК. До того ж він легко переноситься та практично не має протипоказань.

У світі ці ліки використовують для пацієнтів, які мають хоч один фактор ризику: надмірну вагу, вік понад 60 років, цукровий діабет або серцеву патологію.

ВООЗ та МОЗ підписали Дворічну угоду про співробітництво задля посилення співпраці на 2022-2023 роки

20 січня в Києві директор Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Ганс Анрі П. К्लюге та міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко підписали дворічну угоду про співробітництво на 2022-2023 роки. Угода є основою для співробітництва та передбачає посилення стратегічної співпраці задля покращення здоров'я українського населення, прискорення прогресу на шляху до універсального охоплення послугами охорони здоров'я та досягнення Цілей сталого розвитку до 2030 року.

«Нова дворічна угода з українським урядом є важливим кроком до подальшого зміцнення системи охорони здоров'я України та впровадження поточних реформ у галузі охорони здоров'я. Партнерство дозволить максимально посилити можливості для сприяння зміцненню здоров'я українського населення, зменшенню нерівностей щодо здоров'я та вдосконаленню загальної системи державного управління для цілей здоров'я в країні. Я з нетерпінням очікую розвитку порядку денного в галузі охорони здоров'я в тісній співпраці з національними та міжнародними партнерами», – зазначив Ганс К्लюге.

«ВООЗ – важливий стратегічний партнер для України. Підписання угоди це раз закріплює наш напрямок руху у сфері охорони здоров'я та подальшої реалізації розпочатих реформ. На часі прийняття та впровадження Стратегії розвитку системи охорони здоров'я до 2030 року. Це документ, у центрі якого залишаються пацієнт та його потреби. Ми докладемо максимум зусиль для того, щоб українці дійсно отримували якісні медичні послуги та відчували фінансову захищеність з боку держави у сфері охорони здоров'я», – зауважив Віктор Ляшко.

«Підтримка України в трансформації системи охорони здоров'я та досягнення кращих результатів для здоров'я українців є пріоритетними питаннями для ВООЗ. Ми засвідчуємо нашу підтримку та зміцнюємо співпрацю з метою покращення доступу до високоякісних медичних послуг і прискорення прогресу на шляху досягнення універсального охоплення послугами охорони здоров'я й Цілей сталого розвитку. Водночас ми повинні забезпечити реагування в контексті наступної хвилі COVID-19 і спалахів інших захворювань, як-от поліомієліт, сприяти подальшій трансформації системи охорони здоров'я, а також здійснювати оперативне реагування на гуманітарні потреби», – наголосив Ярмо Хабіхт, представник ВООЗ та глава Бюро ВООЗ в Україні.

Базуючись на Європейській програмі роботи (EPW), Тринадцятій загальній програмі роботи ВООЗ (GPW 13) та Порядку денному у сфері сталого розвитку до 2030 року, Угода сприятиме посиленню співпраці між ВООЗ й Україною за такими напрямками:

- підтримка зміцнення первинної медико-санітарної допомоги;
- покращення доступу до медичних послуг;
- впровадження реформ у сфері охорони здоров'я та Національної стратегії охорони здоров'я України до 2030 року;
- підтримка в контексті реагування на COVID-19 та готовності до надзвичайних ситуацій у галузі охорони здоров'я;
- задоволення потреб населення у сфері психічного здоров'я;
- посилення програми імунізації.

У рамках Угоди ВООЗ також підтримуватиме Україну в зміцненні системи громадського здоров'я, зокрема в реалізації заходів щодо профілактики та боротьби з вакцинотерапевтичними інфекціями, основними інфекційними захворюваннями, як-от ВІЛ/СНІД, вірусний гепатит і туберкульоз, боротьби з антибіотикорезистентністю, а також із неінфекційними захворюваннями та факторами ризику виникнення останніх.

ВООЗ та МОЗ працюватимуть над досягненням більш справедливого, сталого та підзвітнього розвитку у сфері охорони здоров'я, а також впроваджуватимуть спільні заходи щодо зменшення нерівностей у галузі охорони здоров'я та покращення фінансового захисту українського населення.

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

Ураження кишечника в умовах пандемії COVID-19

Під час науково-практичної конференції «Сучасні проблеми медицини», що відбулася в онлайн-форматі, доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв (Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ) висвітлив питання уражень кишечника в умовах пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19). У цьому матеріалі представлено виступ Андрія Едуардовича у форматі «запитання – відповідь».



А.Е. Дорофєєв

? Чи відрізняється ризик інфікування COVID-19 та тяжкого перебігу цієї хвороби в пацієнтів із захворюваннями кишечника від загальної популяції?

Захворювання кишечника являють собою хвороби, пов'язані зі змінами імунної відповіді, що збільшує ризик виникнення інфекцій, у т. ч. вірусних. Крім того, лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК) нерідко пов'язане з імуносупресією.

? Яким є патогенез ЗЗК? Чи з'явилися протягом останнього часу нові відкриття або гіпотези?

Відомим науково-популярним терміном, що стосується однієї з ланок патогенезу ЗЗК, є термін «синдром дірчастої кишки (leaky gut)». Однак коректніше вживати термін «синдром підвищеної проникності слизових», який характеризує окремий випадок синдрому підвищеної епітеліальної проникності (СПЕП). Окрім хвороб травного тракту, СПЕП супроводжує хронічне обструктивне захворювання легень, хронічні хвороби нирок, деякі психічні та неврологічні розлади (депресію, шизофренію, хворобу Альцгеймера).

? Із чого складається слизовий бар'єр кишечника, який страждає при СПЕП?

Слизовий бар'єр кишечника має три рівні: преепітеліальний, що являє собою шар слизу, в якому містяться компоненти хімічного бар'єра (антимікробні пептиди, глікопротеїни, секреторний імуноглобулін А), епітеліальний – шар клітин епітелію кишечника, з'єднаних десмосомами й адгезивними контактами, а також субепітеліальний – власна пластинка слизової оболонки, збагачена імунними клітинами.

? Чи існує зв'язок між функцією слизового епітелію кишечника та дихальною системою?

Загалом усі слизові бар'єри в організмі людини є схожими; знання щодо кишкового епітеліального бар'єра можна інтерполювати на інші системи. Ще в 2012 р. S. Keely та співавт. було опубліковано цікаве дослідження, яке продемонструвало, що між слизово-епітеліальними бар'єрами травної та дихальної систем існує певна взаємодія, опосередкована цитокінами (інтерлейкін-6 та -13, фактор росту пухлин β), апоптозом клітин і колонізацією легень власними кишковими бактеріями. На думку авторів, можна говорити про поняття легенево-кишкової осі, яка регулює низку фізіологічних та патофізіологічних процесів. Один із головних цитокінів цієї осі (інтерлейкін-6) є провідним учасником цитокінового шторму при COVID-19.

? Як виявити дисфункцію слизового бар'єра та СПЕП?

Із цієї метою використовується імуногістохімічне дослідження біоптату тканин із визначенням рівня білків клаудинів та оклюдинів, що відповідають за міжклітинні контакти. Наявність та інтенсивність СПЕП – додаткові маркери диференційної діагностики, предиктори розвитку позакишкових проявів хвороби та показники глибокої ремісії.

? Яке значення має схожість слизових бар'єрів легень та кишечника в умовах пандемії COVID-19?

Насамперед те, що в цей час при обстеженні пацієнтів із підозрою на захворювання кишечника слід обов'язково проводити диференційну діагностику з його постковідними ураженнями.

? Як класифікують постковідні ураження кишечника?

Відповідно до класифікації робочої групи Товариства гастроентерологів України, постковідні ураження кишечника включають COVID-19-індукований синдром надмірного бактерійного росту (СНБР), функціональну діарею після перенесеної COVID-19, інфекційно-індукований синдром подразненого кишечника (СПК), антибіотико-асоційовану діарею (ААД; без *Clostridium difficile* або з підтвердженою клостридіальною інфекцією), загострення неспецифічного виразкового коліту,

вперше виявлені (COVID-19-індуковані) ЗЗК. Отже, постковідні ураження кишечника можна загалом розподілити на функціональні та запальні.

? Якими є особливості перебігу функціональних постковідних уражень кишечника?

Такі ураження зазвичай з'являються в пацієнтів з легким або безсимптомним перебігом COVID-19, які не приймали антибіотиків, унаслідок безпосереднього вірусного ушкодження стінки кишечника. Патогенетично схожі патологічні стани пов'язані з дисбіозом кишечника та СНБР.

? Чи існує зв'язок між COVID-19 та бактерійним складом кишечника?

Безумовно. Ще протягом півроку після гострого захворювання в пацієнтів зберігаються глибокі зміни в кількісно-якісному складі мікрофлори кишечника, а коронавірус SARS-CoV-2 виділяється з калом.

? Якими є основні патогенетичні ланки функціональних захворювань кишечника?

Серед них можна виокремити спадковість, порушення моторики, вісцеральну гіперчутливість, ушкодження слизового бар'єра кишечника, порушення сприйняття центральною нервовою системою вісцеральних подій, психопатологічні процеси, інфекції/мікрозапалення, зміни кишкової мікробіоти, харчову алергію / непереносимість.

? Якими є потенційні фактори ризику розвитку COVID-19 у хворих із функціональними захворюваннями кишечника, зокрема із СПК?

Цими факторами є інфекційно-індукований СПК, підтип СПК із діареєю, наявність у пацієнтів із СПК СНБР, стійкість СПК до стандартної терапії, часті загострення, СПК при вагітності.

? Чи можлива при COVID-19 ААД?

Так, якщо лікування COVID-19 передбачало застосування антибіотиків. При ААД зміни в кишечнику пов'язані не з безпосередньою цитопатичною дією вірусу, а з побічними ефектами лікування основної хвороби. Застосування декількох антибіотиків підвищує ризик формування дисбіозу. Антибіотиками, які найчастіше зумовлюють клостридіальну ААД і псевдомембранозний коліт, є цефалоспорины, амоксицилін, азитроміцин, кліндаміцин. Більшість із цих антибіотиків широко застосовуються в терапії COVID-19.

? Чи має стан кишечника вплив на перебіг COVID-19?

За даними S. Zappa та співавт. (2020), якщо інфікування COVID-19 відбулося на тлі субіозу, перебіг хвороби зазвичай є легшим, однак при інфікуванні на тлі дисбіозу ймовірність ускладнень зростає. Наразі тривають розробки пробіотичних препаратів, здатних запобігати тяжкому перебігу COVID-19.

? Як можна коригувати СПЕП і пов'язані з ним несприятливі наслідки?

Для цього існують декілька шляхів, які можна поєднувати, – корекція дисбіозу, усунення запалення в слизовій оболонці товстого кишечника, відновлення синтезу та складу слизу, корекція місцевої / системної імунної відповіді, а також ад'ювантна терапія. Як перспективний метод розглядається також трансплантація фекальної мікробіоти. Цей метод висвітлено в рекомендаціях Української асоціації гастроентерологів, виданих у 2020 р.

? Які препарати рекомендовані для лікування функціональних захворювань кишечника, зокрема СПК?

Відповідно до рекомендацій Української асоціації гастроентерологів, базисними заходами є освіта пацієнта та модифікація

способу життя. Фармакотерапія (залежно від провідного синдрому) може включати рифаксимін, спазмолітики, пробіотики, лоперамід, макрогол тощо. Медикаментозна лікування призначається після невдачі 4-8-тижневої модифікації способу життя.

? Що означає «модифікація способу життя» при СПК?

У цьому випадку модифікація способу життя передбачає відмову від шкідливих звичок, фізичну активність, виключення алкоголю, жирної та гострої їжі, вживання значної кількості харчових волокон, застосування олії м'яти перцевої.

? Чи є в Україні засоби, які містять олію м'яти перцевої?

Наразі на фармацевтичному ринку представлений єдиний такий засіб – дієтична добавка КАПСУМЕН®. Активною речовиною КАПСУМЕН® є L-ментол, який добре вивчений у клінічних дослідженнях.

? Які основні ефекти дієтичної добавки КАПСУМЕН® при функціональних захворюваннях кишечника?

КАПСУМЕН® має декілька основних ефектів, важливих при СПК та інших функціональних розладах. Зокрема, L-ментол (основний активний складник цього препарату) блокує кальцеві канали непомітливих м'язів, що забезпечує спазмолітичну дію. Крім того, L-ментол пригнічує ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (*Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Candida*). Антибактерійна активність ментолу обумовлена його здатністю проникати до цитоплазматичної мембрани бактерійної клітини, порушуючи її цілісність. L-ментол також реалізує протизапальний ефект завдяки пригніченню вивільнення гістаміну з опастичних клітин, індукції синтезу протизапального інтерлейкіну-10 та зменшенню продукції прозапальних медіаторів.

Як відомо, основним патогенетичним чинником СПК є підвищення вісцеральної чутливості. L-ментол діє і у цьому напрямі, блокуючи натрієві канали й активуючи TRPM-8-рецептори периферичних ноцицептивних нейронів, за рахунок чого підвищується поріг больової чутливості. Додатковими сприятливими ефектами L-ментолу є седативна та протитривожна дія, асоційована з активацією рецепторів γ-аміномасляної кислоти. Слід зауважити, що вагома перевага L-ментолу – кількість побічних ефектів на рівні плацебо.

? Чи існує доказова база застосування олії м'яти перцевої при СПК?

Так. Ця база є багаторічною і багатоцентровою. За допомогою низки закордонних досліджень однозначно доведено, що застосування олії м'яти перцевої дозволяє зменшити вираженість абдомінального болю. Відповідно до позицій вітчизняних експертів, у базисній терапії СПК вживання дієтичної добавки КАПСУМЕН® може бути дієвою та безпечною альтернативою традиційним спазмолітикам щодо таких проявів, як біль у животі, імперативні позиви до дефекації, здуття живота.

? Як би Ви могли узагальнити зв'язок ЗЗК і COVID-19?

У наш час COVID-19 має потужний вплив на життя всіх людей, у т. ч. пацієнтів із ЗЗК. У зв'язку із цим при веденні таких хворих необхідно проводити ретельну диференційну діагностику загострень функціональних, запальних та постковідних уражень кишечника, а для лікування використовувати сучасну комплексну терапію.

Підготувала Лариса Стрільчук



кишковорозчинні м'які капсули з олією м'яти перцевої проти численних причин дискомфорту в кишечнику

OMNIFARMA
omnifarma.com.ua



Рекомендований УГА (2019) при всіх субтипах синдрому подразненого кишечника

- сприяє усуненню абдомінального болю та спазмів
- сприяє зникненню здуття
- нормалізує дефекацію

Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА КІЇВ». Добавка дієтична



Н.В. Хомяк, к.м.н., С.П. Кайдаш, кафедра фармації та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету

Залізодефіцит і залізодефіцитна анемія: можливості профілактики та лікування

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ВООЗ (2002), залізодефіцит (ЗД, залізодефіцитний стан) наявний у 60% жителів Землі, майже половина з яких мають залізодефіцитну анемію (ЗДА), що робить ЗДА одним із найпоширеніших захворювань та найчастішою серед усіх анемії. Симптоми ЗД можуть бути неспецифічними та з'являтися у вигляді втоми, утруднення концентрації уваги, проблем зі сном, а також зниження фізичних можливостей, що пов'язують з іншими причинами – перевтомою, стресом, соматичними захворюваннями. Насторожити лікаря мають задишка, особливо при фізичному навантаженні, частий головний біль, сонливість, запаморочення, шум у вухах, порушення смакових звичок (бажання їсти глину, вапно, крейду), утруднення під час ковтання, пришвидшене серцебиття, болі в ділянці серця, субфебрильна температура тіла, а також блідість шкіри, слизових оболонок, блакитність склер, хейлоз, койлоніхія, згладженість поверхні язика (за тяжких форм з'являються ділянки почервоніння неправильної форми). В дітей можуть спостерігатися послаблення уваги, порушення поведінки, затримка росту, відсталість у розумовому та фізичному розвитку.

Важливість заліза для організму, його фізіологічна роль

Залізо вважається одним із найнеобхідніших мікроелементів для організму людини. В організмі дорослої людини міститься $\approx 3\text{--}5\text{ г}$ заліза ($40\text{--}50\text{ мг/Fe/kr}$). Основна його функція (транспортвання кисню) пов'язана зі здатністю брати участь у формуванні гему, а в складі гемоглобіну – зворотню зв'язувати кисень для його перенесення до всіх органів і тканин. Отже, ЗД спричиняє порушення цього процесу та зумовлює розвиток гіпоксії. Залізо також бере безпосередню участь у формуванні міоглобіну, основна функція якого полягає у формуванні запасу кисню для роботи м'язів, а також сприянні внутрішньоклітинному транспорту кисню в умовах аеробного метаболізму. Крім того, залізо входить до складу білків, які регулюють процеси клітинного дихання, циклу Кребса, синтезу ДНК, каталізують процеси транспорту електронів, окислення та відновлення органічних субстратів, є обов'язковим компонентом багатьох гемопротеїдів, металопротеїдів та ензимів, що беруть участь у різних метаболічних процесах організму.

Отже, ЗД негативно впливає на всі основні метаболічні процеси, в т. ч. на синтез таких макроергічних сполук, як АТФ.

 **Діагностичні критерії
Зд та ЗДА**

Найважливішим лабораторним критерієм є рівень сироваткового феритину (у нормі – концентрація 58-150 мкг/л, зниження <15 мкг/л свідчить про наявність ЗД, навіть якщо інші показники в нормі, через компенсаторну підтримку рівня заліза з депо). Під час діагностики ЗД визначають також рівень гемоглобіну, еритроцитів, показник гематокриту, відсоток (коефіцієнт) насичення трансферину залізом (визначає стан транспортної пули Fe, в нормі – 30-45%, при ЗД завжди <20%), еритроцитарні індекси (MCV – середній обсяг еритроциту, норма – 83-97 фл, MCH – середній вміст гемоглобіну в

в еритроциті, норма – 27-31 г/л, МСНС (середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі, норма – 32-36 г/дл), RDW (діапазон розподілу еритроцитів за об'ємом). Доцільним вважається визначення еритропоєтину. Менш достовірними є рівень сироваткового заліза та загальна залізо-зв'язувальна здатність сироватки.

Для скринінгу достатнім буде визначення рівня феритину– найчутливішого лабораторного показника, що відображає істинний ЗД в організмі.

До груп ризику розвитку ЗДА, що найбільш потребують заліза та страждають від його нестачі, належать вагітні та жінки загалом, підлітки, вегетаріанці, вегани, хворі на COVID-19 з тяжким перебігом.

Профілактика
ЗД і ЗДА

Основними причинами ЗДА є неповноцінне харчування, кровотече та мальабсорбція заліза. Оскільки одна з основних причин розвитку ЗД – аліментарний фактор, необхідно насамперед вжити заходів щодо корекції дієти пацієнта та збагатити його раціон.

Утім, потрібно пам'ятати, що залізо-вмісна дієта не може компенсувати ЗД, а лише підтримує фізіологічні потреби в залізі. Поповнити ЗД можна лише одним шляхом – курсовим (від 1 до 6 міс) застосуванням залізо-вмісних лікарських засобів.

Розуміння переваг препаратів двовалентного заліза щодо терапевтичного ефекту та тривалості лікування, а також необхідність врахування його недоліків, пов'язаних із переносимістю, потребують пошуку нових форм двовалентного заліза з хорошою переносимістю та мінімальною подразнювальною дією на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Низькою робіт показано, що одна з таких солей заліза – заліза гліцинат – може бути хорошою альтернативою заліза сульфату.

Структура заліза гліцинату відома з 1991 р.: це одна молекула двовалентного заліза, що асоційована з двома молекулами амінокислоти гліцину, які міцно зв'язують

дві валентності заліза й захищають його від гідролізу. Завдяки цьому гіліцинат заліза транзитом проходить через шлунок і всмоктується слизовою оболонкою тонкої кишки в незміненному вигляді, і тільки після всмоктування під клітин мембраною цитоплазматичних ферментів клітин кишкової відбувається звільнення вільного заліза та поглинання його в кров.

Такі особливості фармакокінетики знижують можливість Fe (II) брати участь у реакції окислення та захищають поверхню ШКТ від подразнення активним залізом. Саме тому, що контакт вільного заліза зі слизовою оболонкою гастроентеринального тракту відсутній, хелат гліцинат заліза характеризується дуже хорошою переносимістю, що було підтверджено в дослідженні M. Coplin і співавт. (1991).

В дослідженні М. Сорін і співавт. (1997). Ця сполука також відома високою біодоступністю, в 3,4 рази більшою ніж у мінеральних солей заліза, майже в 5 разів вищою, ніж у сульфату заліза. Це пояснюють тим, що, по-перше, гліцинат є стабільною сполукою, поглинається без іонізації (незалежно від значення рН ШКТ) слизовою оболонкою та не зазнає будь-яких хімічних змін у ШКТ. По-друге, має значення наявність у нього двох шляхів абсорбції, відповідно, зв'язування з двома типами рецепторів. Перший тип рецепторів – DMT-1 – призначений для солей заліза, ці рецептори знаходяться у дванадцятипалій кишці. Другий тип – REPT-1 – використовується для зв'язування пептидів. Наявність у складі гліцинату заліза амінокислоти гліцину дозволяє йому зв'язуватися і з більш типом рецепторів також. Це суттєво збільшує всмоктування препарату, особливо враховуючи той факт, що рецептори REPT-1 розташовані по всій поверхні тонкої кишки.

Гліцинат заліза можна застосовувати незалежно від прийому їжі, що зручно для пацієнта й підвищує прихильність до терапії, тому що: 1) завдяки всмоктуванню хелату гліцинату заліза в незміненому виді відсутній контакт вільного заліза не тільки зі слизовою оболонкою



Н.В. Хомяк

шлунка, а й з харчовими інгібіторами абсорбції заліза (молочними продуктами, чаєм, кавовою та ін.); 2) всмоктування його в суміші з їжею краще, ніж у заліза сульфату; 3) за даними Ashmead та Ashmead (1995), він не впливає на стабільність вітамінів та полівітамінів

Високий рівень безпеки хелату гліцинату заліза підтверджений європейським (Європейським агентством з безпеки продуктів харчування, EFSA) та американським (FDA) регуляторними органами.

При оцінці користі заліза у формі гліцинату треба враховувати також, що після дисоціації з гліциноматом заліза вільна амінокислота – гліцин – вступає в метаболічні процеси, що може давати додаткові переваги.

Виходячи з добре вивченого на сьогодні профілю гліцинату заліза, ця сполука набирає поширеності як субстанція для твердих пероральних форм для лікування та профілактичної сальментації. Наприклад, одним із перших засобів українського виробництва є ОМНІФЕР™, капсульована комбінована форма від компанії «Омніфарма Київ». До складу новинки увійшли 30 мг активного заліза у формі гліцинату та 400 мкг фолієвої кислоти у формі біоактивного фолату IV покоління Quatrefolic®.

Перевагами OMNIFER™ є:

1) застосування європейських субстанцій заліза гліцинату (Dr. Paul Lohmann GmbH & Co, Німеччина) та Quatrefolic® (Gnosis, Італія);

2) заліза гліцинат добре досліджений як щодо його ефективності (у тому числі в добре організованих рандомізованих клінічних дослідженнях із використанням плацебо), так і щодо безпеки використання (експериментальні та клінічні дослідження).

ВИСНОВКИ

Ефективність профілактики й лікування ЗД і ЗДА з використанням солей заліза необхідно оцінювати з урахуванням критеріїв їхньої ефективності та безпеки.

Перевагами гліцинату заліза перед сульфатом заліза, його поширенням попередником, є кращий рівень засвоюваності в кишечнику і, як наслідок, можливість використання меншої дози, краща переносимість (мінімум подраз з боку ШКТ), можливість прийому незалежно від їжі.

Список літератури знаходиться в редакції.

новинка 2022

Fe OMNIDEP

ПРОТИ дефіциту заліза та фолатів
БЕЗ скарг з боку травного тракту

гліцинат заліза
біоактивний фолат
IV покоління

Quatrefolic®

Додаток дієтичний. Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ»

www.omnifarma.com.ua

OMNIFARMA





Вірус проти хазяїна: війна світів

Наприкінці минулого року у форматі онлайн відбулася науково-практична конференція «Більше ніж муколітик. Особливості нової муколітичної терапії гострих захворювань нижніх дихальних шляхів та ХОЗЛ в умовах пандемії COVID-19». Крім практичних питань, що стосувалися ведення пацієнтів із коронавірусною хворобою, також обговорювалися і властивості самого вірусу SARS-CoV-2. Про особливості структури нового коронавірусу, механізми його мішливості й особливості взаємодії з організмом людини розповіла завідувачка кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Наталя Григорівна Горovenko.



Н.Г. Горovenko

Свою доповідь спікерка розпочала з характеристики вірусів як форми життя, підкресливши колосальну різницю в будові вірусу й організмів, які вони уражають. При детальному розгляді структури вірусів складається враження, що це прибульці з інших світів. Віруси мають надзвичайно малі розміри ($\approx 10-20$ нм), не виявляють ознак життя поза межами клітини хазяїна, займаючи тим самим проміжну позицію між живими формами життя та неживою природою (табл.).

Таблиця. Характеристика вірусів і організмів, які вони уражають	
Хазяїн	Вірус
• Значно більший за розміром • Має всі характерні ознаки живого • Має власний геном • Має системи репарації нуклеїнових кислот • Здатний до самостійного існування • Має систему захисту від чужинців	• Має дуже малі розміри • Не виявляє ознак живого поза клітиною • Має власний геном • Не має систем репарації • Є облигатним паразитом • Основна мета існування – розмноження

По суті віруси є лише невеликими шматочками генетичного матеріалу (ДНК або РНК), які оточені білковою оболонкою. Всі віруси здійснюють один життєвий процес – розмноження (за рахунок використання готових структур клітини хазяїна).

Віруси – найчисельніша біологічна форма на нашій планеті; вони є переважно видоспецифічними та здатні паразитувати в усіх типах живих організмів (рослин, тварин, бактерій, архей).

З епідеміологічного погляду до основних характеристик вірусу належать:

вірулентність – здатність конкретного вірусу заразити організм хазяїна; визначається кількістю вірусних часточок, необхідних для зараження організму;

патогенність – потенція можливість вірусу зумовити захворювання, тобто завдати організму шкоди;

контагіозність – ступінь заразності: кількість людей, яких здатен заразити носій вірусу.

Локалізація збудника в організмі та механізм його передачі від одного індивіда до іншого знаходяться в повній і обов'язковій відповідності між собою; ці явища взаємно обумовлюють одне одного, утворюють безперервний ланцюг, що забезпечує збереження виду збудника в природі, отже, водночас і безперервність епідемічного процесу при інфекційному захворюванні (другий закон Громашевського).

У процесі зараження вірусу доводиться долати потужні та досконалі фізіологічні й анатомічні бар'єри, що мають визначену локалізацію (ворота інфекції). Першим бар'єром є слизова оболонка дихальної та кишкової трубок. Його подолання відбувається за рахунок адгезії – парної взаємодії слизової та збудника, що залежить від кількості збудника й швидкості процесу. Втім, лише одна вірусна частка не здатна подолати захисні бар'єри організму хазяїна. Для опису кількісних характеристик вірусу, необхідних для зараження організму хазяїна, використовують термін «інфектон».

Інфектон – це дискретний елемент заразного матеріалу, що утворює в площині контакту із тканинами організму поверхневу концентрацію, достатню для запуску тканинного популяційного циклу.

За повітряно-крапельних інфекцій ефект зараження мають не всі частинки респіраторного аерозолі і не їхня сума, а лише ті, що несуть достатню для подолання бар'єрної функції слизової оболонки кількість збудників.

Хвора людина чи безсимптомний носій при експірації, кашлі та чхання виділяє в навколишнє середовище значну кількість краплинок слизу із збудниками, при цьому кількість збудника залежить від розміру

краплинок. Достатньо навантажена вірусами часточка слизу набуває властивостей інфектону та буде здатна до адгезії з подальшим запуском повноцінного циклу розвитку вірусу. Заходи, що запобігають проникненню краплинок слизу до дихальних шляхів хазяїна (масковий режим, соціальна дистанція), є важливою умовою запобігання подальшому розповсюдженню вірусу.

Механізми захисту хазяїна

До механізмів противірусного захисту насамперед належать морфологічна та фізіологічна досконалість органів і систем індивіда, зокрема тих, що слугують вхідними воротами певної інфекції.

Одним із найважливіших еволюційних механізмів захисту організму від збудників є імунітет, дія якого спрямована на екзогенні та ендогенні чужорідні за антигенним складом чинники. Ціль імунного захисту – забезпечення генетичної цілісності особин виду протягом індивідуального життя. Розрізняють вроджений і набутий; активний, пасивний; природний і штучний; специфічний, неспецифічний; клітинний та гуморальний імунітет.

Геном людини містить >3 млрд пар нуклеотидів і 25-30 тис. активних генів. Взаємодія вірусу з організмом людини значно залежить від генетичних особливостей останнього. Дослідження з повногеномного секвестрування, проведене в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та дихальною недостатністю, дозволило виявити зв'язок із певними поліморфними варіантами генів, зокрема:

12q24.13 (rs10735079) – ген рестрикційного ферменту (OAS1, OAS2, OAS3);

19p13.2 (rs74956615) – ген тирозинкінази 2 (TYK2);

19p13.2 (rs2109069) – ген дипептидилпептидази (DPP9);

21q22.1 (rs2236757) – ген рецептора інтерферону (IFNAR2) (Pairo-Castineira E. et al., 2021).

В осіб із наявністю зазначених генетичних модифікацій спостерігаються ослаблення противірусного захисту та тяжкий перебіг COVID-19.

L. Gaziano та співавт. (2021) провели аналіз транскриптомних і протеомних досліджень 1263 білків у 7554 пацієнтів, госпіталізованих унаслідок тяжкого перебігу COVID-19, й порівняли отримані результати з >1 млн осіб групи контролю. Було виявлено значимий зв'язок високого ризику госпіталізації з трьома білками – ангіотензинперетворювальний білок (ACE2), рецептор інтерферону (IFNAR2) та бета-субодиниця рецептора інтерлейкіну-10 (IL-10 RB).

Рецептор ACE2, до якого й відбувається прикріплення вірусу SARS-CoV-2, експресується на багатьох типах клітин організму людини (епітелій ротової порожнини, слизова оболонка носа, верхніх та нижніх дихальних шляхів, шлунково-кишковий тракт, судини, нирки, серце, мозок). Саме ці органи найбільше уражаються при коронавірусній інфекції.

Два алелі (варіанти) гена ACE2 (rs73635825 та rs143936283) продемонстрували низьку афінність до шипоподібного білка (S-protein) вірусу SARS-CoV-2, що знижує адгезію й забезпечує потенційну резистентність (Dadras O. et al., 2021).

Тканинний популяційний цикл розвитку SARS-CoV-2

У нормальній ситуації життєвий цикл SARS-CoV-2 виглядає так: SARS-CoV-2 (як будь-який респіраторний вірус) потрапляє до нашого організму повітряно-крапельним шляхом. Після потраплення до організму вірус за допомогою спайк-білка проникає до клітини хазяїна. Цикл реплікації коронавірусу відбувається в декілька етапів: прикріплення / проникнення до клітини,

трансляція вірусної РНК-реплікази, транскрипція і реплікація геному, трансляція структурних білків, збірка та вивільнення віріона.

Всього одна вірусна одиниця за цикл реплікації може породити мільйони вірусів-нащадків. РНК-віруси, до яких належить і SARS-CoV-2, мають нетривалий період розмноження і підвищену частоту мутацій (≥ 1 точкових мутацій на вірусний геном за один цикл реплікації РНК вірусу). Мутагенез вірусу є обов'язковим процесом, що з'являється у зв'язку з відсутністю ефективних механізмів репарації вірусної РНК.

Найчастіше зміна одного нуклеотиду в послідовності геному нічого серйозного не спричиняє – у такому разі мутацію називають «мовчазною», але іноді одна чи декілька змін у ланцюжку РНК може зумовити модифікацію властивостей самого вірусу. Наприклад, він може стати стійкішим до умов навколишнього середовища, посилити контагіозність чи вірулентність. Зміни можуть бути і негативними, тобто такими, що не сприяють подальшому розповсюдженню вірусу. Так відбувається природна селекція вірусів.

Наприклад, генетична послідовність РНК нового штаму омікрон відрізняється від оригінальної «уханьської» у >50 локусах. Більшість із цих мутацій (≈ 30) торкнулися спайк-протеїну шипів вірусної оболонки. Інша частина вірусу, яка вступає у контакт з організмом після того, як спайк-протеїн проклад йому дорогу в клітину, в штамі омікрон мутувала 10 разів. Для порівняння: в штамі дельта аналогічний сегмент вірусної РНК здійснив лише 2 мутації. На думку науковців, високий рівень мутацій міг бути спровокований в організмі одного пацієнта з ослабленим імунітетом (експрес-еволюція вірусу). Нові властивості вірусу можуть зумовити стрімке зростання захворюваності, не дивлячись на наявні карантинні обмеження.

Потужнішим механізмом модифікації геному SARS-CoV-2 є гомологічна рекомбінація, в основі якої лежить процес утворення набору субгеномних РНК і можливість перемикання РНК-матриць різних штамів коронавірусів. Так утворюються нові штами коронавірусу з новими властивостями.

Так, з початку пандемії COVID-19 до травня 2021 року у В'єтнамі зафіксовано всього 3,5 тис. підтверджених випадків зараження коронавірусом і 47 смертей. Уряд цієї країни успішно запобігав розвитку великих спалахів за допомогою нетривалої (але суворої) ізоляції та жорстких карантинних правил, що зачіпали практично всі сфери життя населення. Втім, наприкінці весни захворюваність різко зростає. Невдовзі був виявлений новий гібридний варіант вірусу, який, імовірно, є комбінацією штамів альфа й дельта. Новий варіант був здатний швидко поширюватися та міг спричинити стрімке зростання кількості нових випадків зараження.

Перебіг інфекційного процесу

Можливі декілька сценаріїв розвитку після потраплення вірусу до організму.

Сценарій 1: адгезія інфектону не відбулася – війну не розпочато.

Сценарій 2: інфікування – напруження захисних сил організму. Вірус розмножився і розповсюдився, але організм хазяїна видужав – перемир'я на умовах вірусу.

Сценарій 3: інфікування – тяжкий перебіг інфекції, цитокіновий шторм, поліорганна недостатність:

- хазяїн видужав – перемога;
- хазяїн помер – поразка.

В будь-якому випадку при реалізації сценаріїв 2 та 3 вірус залишається у виграві.

Підготувала **Наталя Александрук**

Вторинна інфекція в пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до відділень реанімації та інтенсивної терапії

21-23 жовтня відбувся VIII Національний конгрес анестезіологів України.

Традиційно чималу увагу було приділено проблемним питанням ведення пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Про особливості лікування пацієнтів із коронавірусною хворобою, госпіталізованих до відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), розповів завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Анатолійович Лоскутов.



О.А. Лоскутов

На початку своєї доповіді професор нагадав, що однією з основних причин летальних наслідків при COVID-19 є т. зв. цитокіновий шторм, який характеризується надмірним синтезом і вивільненням цитокінів із подальшим формуванням гіперімунної системної запальної відповіді. Лабораторним підтвердженням цитокінового шторму є суттєве підвищення рівнів IL-6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини.

Клінічний прояв цитокінового шторму – підвищення проникності капілярів (синдром системного капілярного витоку), що зумовлює вихід рідини та білків в інтерстиціальний простір і набряк тканин. З боку дихальної системи типова ознака цитокінового шторму – розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та дихальної недостатності.

Характерна особливість патогенезу SARS-CoV-2 – піроптоз, що являє собою одну із форм запрограмованої загибелі клітини. В основі механізму піроптозу лежить активація каспази-1, яка сприяє утворенню інтерлейкінів IL-1 β і IL-18. Зазначені прозапальні медіатори вбудовуються в ліпідну мембрану клітини та спричиняють її перфорацію і руйнування. Порушення цілісності мембрани супроводжується загибеллю клітини та вивільненням її вмісту.

На сьогодні цитокіновий шторм і піроптоз вважаються основною причиною смертності при COVID-19. Сучасні терапевтичні стратегії, спрямовані на стримування проявів цитокінового шторму та піроптозу при COVID-19, передбачають застосування глюкокортикоїдів, а також антагоністів IL-6, зокрема тоцилізумабу.

Глюкокортикоїди в лікуванні COVID-19

Для досягнення сприятливого результату в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 важливий час прийому та дозування глюкокортикоїдів; занадто раннє їх введення гальмує запуск механізму імунного захисту організму, збільшуючи в такий спосіб вірусне навантаження та підвищуючи ризик несприятливих наслідків.

Інгібування надмірного запалення на ранній стадії цитокінового шторму (своєчасне виявлення зростання рівня IL-6) за допомогою введення глюкокортикоїдів ефективно запобігає розвитку ГРДС і порушенню функцій інших органів.

Для пацієнтів із прогресуючим погіршенням показників оксигенації та надмірною запальною відповіддю доцільно використовувати глюкокортикоїд нетривалим курсом (3-5 днів); рекомендована доза метилпреднізолону – 1-2 мг/кг/добу (Zhou Y.H. et al., 2020).

Антагоністи IL-6

Тоцилізумаб – антагоніст IL-6, що пригнічує функцію імунної системи; його застосування є ефективним за умови введення на ранніх етапах розвитку цитокінового шторму.

Стартова доза препарату становить 4-8 мг/кг. Рекомендується розчиняти 400 мг тоцилізумабу в 100 мл з 0,9% хлориду натрію та вводити внутрішньовенно крапельно протягом щонайменше 1 год.

Для пацієнтів із низькою ефективністю першої дози додаткова доза може бути застосована через 12 год (доза така сама, як і початкова) з максимальною кумулятивною дозою не більше двох.

Але на тлі призначення тоцилізумабу існують побоювання клініцистів щодо зростання ризику приєднання вторинної бактеріальної інфекції у зв'язку із пригніченням імунної відповіді. Наразі дані клінічних досліджень не надають однозначної відповіді на це запитання, що спонукало українських фахівців провести власне ретроспективне дослідження ефективності та безпеки тоцилізумабу в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Як первинну кінцеву точку було обрано частоту розвитку вторинної бактеріальної інфекції у пацієнтів із COVID-19 на тлі призначення тоцилізумабу. До випробування не залучали пацієнтів із цитопенією, хворих із бактеріальною або грибковою інфекцією при госпіталізації, осіб, котрі отримують імуносупресивну терапію.

Пацієнти основної групи отримували 400 мг тоцилізумабу внутрішньовенно з можливістю повторного введення залежно від клінічної відповіді (8 мг/кг).

Таблиця 1. Порівняння частоти розвитку вторинної інфекції між двома групами

Показник	Група тоцилізумабу	Група контролю	p
Бактеріальні інфекції	21 (46,6%)	13 (27,6%)	0,023
Госпітальна вентилятор-асоційована пневмонія	15 (33,3%)	7 (14,9%)	–
Сепсис, інше джерело інфекції або неідентифіковане джерело	6 (13,3%)	6 (12,7%)	–
Грибкова пневмонія	3 (6,6%)	0	0,045

Таблиця 2. Частота виявлення різноманітних мікроорганізмів при вторинній бактеріальній інфекції

Вид мікроорганізму	Респіраторний посів	Посів крові
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0)	5 (22,7%)
<i>Klebsiella spp.</i>	7 (25,9%)	4 (18,2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (40,7%)	2 (9,09%)
<i>Candida spp.</i>	0 (0)	3 (13,6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (25,9%)	4 (18,2%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (7,4%)	2 (9,09%)
<i>Enterococcus faecium</i>	0	2 (9,09%)

Таблиця 3. Рекомендації з лікування бактеріальної пневмонії у дорослих пацієнтів із COVID-19 (Michigan Medicine)

Показання	Емпірична терапія першої лінії	Тривалість лікування
Негоспітальна пневмонія без факторів ризику	Цефоперазон/сульбактам + азитроміцин 500 мг 1 р/день, згодом по 250 мг кожні 24 год у подальші 4 дні	Неускладнена пневмонія: 5 днів для пацієнтів, які відповіли на лікування протягом 72 год і мають не більше однієї ознаки ДН на момент припинення прийому антибіотиків
Негоспітальна пневмонія із факторами ризику антибіотикорезистентних збудників	Цефепім 2 г в/в кожні 8 год (+ тобраміцин в/в, якщо пацієнт перебуває у ВРІТ) + ванкоміцин* в/в	Неускладнена пневмонія: 7 днів
Госпітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія	Цефепім 2 г в/в кожні 8 год (+ тобраміцин в/в, якщо пацієнт перебуває у ВРІТ) + ванкоміцин* в/в	Неускладнена пневмонія: 7 днів

Примітка: * припинити прийом ванкоміцину, якщо немає ознак колонізації / інфекції MRSA (негативний мазок із носа на MRSA або респіраторний посів).

Пацієнти контрольної групи отримували лікування згідно зі стандартизованим протоколом.

Частота розвитку вторинних бактеріальних інфекцій становила 46,6% у групі тоцилізумабу та 27,6% у групі контролю. Також у групі тоцилізумабу спостерігалася вища частота госпітальних пневмоній та грибкових пневмоній (табл. 1).

Найчастіше виявлялися такі збудники, як *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.* (табл. 2).

Порівняння абсолютної кількості лімфоцитів між двома досліджуваними групами пацієнтів продемонструвало суттєве їх зниження в групі тоцилізумабу.

Отже, результати проведеного дослідження продемонстрували, що протизапальні методи лікування коронавірусної інфекції із застосуванням тоцилізумабу можуть ефективно зменшувати прояви цитокінового шторму, але водночас сприяють зростанню ризику вторинної інфекції пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

На сьогодні є досить багато даних щодо розповсюдженості вторинної бактеріальної інфекції у пацієнтів із COVID-19. За даними T.M. Rawson і співавт. (2020), $\approx 8\%$ пацієнтів із коронавірусною хворобою під час госпіталізації мали бактеріальну / грибкову коінфекцію. Вторинний аналіз лікування таких пацієнтів продемонстрував доцільність призначення антибактеріальних засобів із широким спектром дії більше ніж у половині випадків, незважаючи на недостатність доказів бактеріальної коінфекції.

Зазначені дані свідчать про необхідність втілення зваженої політики щодо призначення протимікробних препаратів і відповідних стратегічних втручань в умовах пандемії COVID-19.

В останніх рекомендаціях Мічиганського медичного університету (США) щодо лікування пацієнтів дорослого та дитячого віку з COVID-19 (від 10 жовтня 2021 року) запропоновано керуватися такими положеннями:

✓ в пацієнтів, госпіталізованих із підозрою на пневмонію при COVID-19 (очікуються результати тестування), рішення про початок антибактеріальної терапії має ґрунтуватися на локальних рекомендаціях із лікування пневмонії та оцінці рівня прокальцитоніну;

✓ продовження / початок антибактеріальної терапії лише у зв'язку із підтвердженням COVID-асоційованої пневмонії не показане;

✓ підвищення рівня прокальцитоніну достовірно не пов'язане з бактеріальною

інфекцією, особливо в умовах супутньої дисфункції нирок. Емпіричну антибактеріальну терапію зазвичай припиняють одразу після того, як у пацієнта буде підтверджено наявність COVID-19, але вона може бути показана хворим із лейкоцитозом та/або гемодинамічною нестабільністю. Слід розглянути питання щодо деескалації/припинення прийому антибіотиків на підставі клінічних і мікробіологічних даних.

У пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19, госпіталізованих до клініки Мічиганського медичного університету, які потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ):

- у 40% випадків розвинулася бактеріальна суперінфекція;
- у 32% випадків виявлено бактеріальну пневмонію;
- середній час до розвитку інфекції становив 8-10 днів після початку ШВЛ.

У 3,5% усіх пацієнтів із COVID-19 була виявлена бактеріальна коінфекція на момент госпіталізації (табл. 3).

Отже, перевага в лікуванні бактеріальної пневмонії у пацієнтів, котрі перебувають у ВРІТ, надається цефепіму.

Цефепім – β-лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії; характеризується високою стійкістю до більшості β-лактамаз. Цефепім має здатність швидко проникати всередину грамнегативних бактеріальних клітин. Ступінь зв'язування цефепіму з пеніцилін-зв'язувальним білком значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринів для парентерального застосування.

На українському фармацевтичному ринку цефепім представлений високоякісним генеричним препаратом **Квадроцеф** виробництва АТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум».

Згідно із протоколом надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 2 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 13 травня 2021 року № 930; останні зміни внесені 30 грудня 2021 року) антибіотикотерапія пацієнтам із COVID-19 показана у випадку розвитку пізньої госпітальної пневмонії.

За пізньої госпітальної пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, насамперед необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива).

Рекомендується застосовувати такі антибіотики:

- цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин);
- респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорином III покоління;
- за потреби (зазвичай з метою ротації призначуваних антибіотиків у відділенні) варто розглянути захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) або піперацилін/тазобактам.

З огляду на суттєве зростання призначень антибіотиків цефалоспоринового ряду, що спостерігається в умовах пандемії COVID-19, очікується значне

зростання антибіотикорезистентності до препаратів цієї групи.

Отже, доцільними є ротація антибіотиків і надання переваги антибактеріальним засобам із посиленою стійкістю до β-лактамаз. Приклад такого засобу – препарат **Гепациф Комбі** виробництва АТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум», до складу якого входять сульбактам натрію та цефоперазон натрію.

Сульбактам натрію, що є похідним основного пеніцилінового ядра, незворотно інгібує β-лактамазу. Цефоперазон натрію – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління широкого спектра дії.

Цефоперазон натрію діє шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду клітинної стінки, тоді як сульбактам захищає його від руйнування β-лактамазами мікроорганізмів, резистентних до β-лактамних антибіотиків. Окрім того, спостерігається синергізм дії (зниження мінімальних концентрацій антибіотиків, що входять до складу комбінації; пригнічує мікроорганізми набагато сильніше порівняно з такими ж концентраціями для кожного компонента окремо).

Гепациф Комбі активний проти всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону; крім того, виявлено

синергізм дії (зниження мінімальних концентрацій комбінацій, здатних пригнічувати мікроорганізми в ≈4 рази порівняно з такими концентраціями для кожного компонента окремо). **Гепациф Комбі** чинить найвираженішу дію проти таких мікроорганізмів, як *Haemophilus influenzae*, види *Bacteroides*, види *Staphylococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Впевнений шлях подолання антибіотикорезистентності

Р.Л.: № UA101752/01/01 (необмежений з 30.04.2015 р.)



Гепациф комбі 2.0 г №1 – вітчизняний цефалоспорин III покоління (цефоперазон), захищений інгібітором β-лактамаз – сульбактамом¹

- Сульбактам не тільки інактивує β-лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону²
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*^{3,4}
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій²

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Gepacef comby

Склад: діючі речовини: cefoperazone, sulbactam;

1 фл кон містить стерильної суміші цефопер зон у трієвої солі т сульб кт мун трієвої солі (1:1), у перер хує нні н цефопер зон – 1,0 г т сульб кт м – 1,0 г.

ПОКАЗАННЯ. Лікує ння інфекції, спричинені чутливими до преп р ту мікроорг нізм ми:

- інфекції дих льних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, хол нгіт т інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри т м'язик тх нив;
- інфекції кісток т суглобів;
- з п льні з хворов ння орг нів мого т з , ендометрит, гонорея т інші інфекції ст тевих орг нів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. З стосув ння комбінов ного преп р ту протипок з не п цент м із легрією н сульб кт м, пеніциліна чи цефалоспорины в н мнєзі.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Розчин преп р ту можн вводити внутрішньовенно т внутрішньом'язово. Дорослим з стосовув ти у середньодобовій дозі 2–4 г (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекції дозу можн збільшити до 8 г н добу при співвідношенні діючих речовин 1:1 (тобто вміст цефопер зону 4 г).

МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів є легкого – бо помірного ступеня тяжкості т мють сприятливий перебіг при трив лому лікує нні д рєя, нудот і блюв ння, посивоморо – нозний коліт, нейтропенія, лейкопенія; висипі ння, кропив'як , еритем, екзофолі тивний дерм тит, токсичний епідерм льний некроліз, свербіж, синдром Стивенса – Джонсона т ін.

Інформ ція н д н в скороченому вигляді, повн інформ ція видк ден в інструкції для медичного з стосув ння ЛЗ Геп цеф комбі.

Мієнн родне нєп тєтєтов нє н ймєнє нє: Cefoperazone, combinations.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

1. З д мніи ТОВ Моріон від 1 жовтня 2010 року (систем дослідження ринку «Ф рмст нд рт»).

2. Згідно з інструкцією для медичного з стосув ння лік рьського з собу Геп цеф комбі.

3. Козлов С.Н. Современн я нтимикиробн я химиотер пия/Руководство для вр чей, Моск – в , 2008, стр. 62.

4. Г лєин Д.В., Козлов Р.С. Современнєє возможности тер пия тяжких инфекций: цефопер зон/ сульб кт м и его роль в преодолєнии резистентности возбудителей нозокоми льных инфекций// Ф рм тек . – 2006. – № 4 – С. 4–9.

Інформ ція про лік рьський з сіб виключно для медичних, ф рм цєтєвичних пр цієників.

Для використ ння у професійній діяльності.

Виробник: АТ «Київмедпрепар р т» (01032, Укр ін . м. Київ, вул. С хє г нського, 139).

Д т ост ннього перегляду інформ ціяного м тері лу: 19.01.2022 р.

Ближе до людей

ARTERIUM

Антимікробна резистентність: шляхи вирішення проблеми

Проблема антимікробної резистентності з кожним роком набуває актуальності в світі, а також зокрема в Україні, тому останнім часом для її вирішення вживаються активні адміністративні та практичні заходи. В листопаді відбувся IV міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP!, під час проведення якого висвітлювалися останні досягнення в боротьбі з антимікробною резистентністю і сфері лікування бактеріальних інфекцій.

Завідувач відділу антимікробної резистентності та інфекційного контролю державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» Роман Олександрович Колесник виступив із доповіддю «Протидія антимікробній резистентності в Україні: на що очікувати в 2022 році?».

Більшість випадків антимікробної резистентності пов'язана з інфекційними хворобами, що передаються під час надання медичної допомоги, тому профілактика цих інфекцій є надто важливою. В 2021 році в Україні відбулося чимало змін, які стосувалися боротьби із цією проблемою. Такий досвід допомагає зрозуміти, на що очікувати нам у майбутньому.

Так, у стаціонарних закладах охорони здоров'я наразі розпочне діяти Протокол профілактики інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги, з акцентом на девайс-асоційовані інфекційні хвороби (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 3 серпня 2021 року № 1614). До цих хвороб належать катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів, а також катетер-асоційовані інфекції кровотоку та вентилятор-асоційовані інфекції. Крім того, акцент робиться на інфекції ділянки хірургічного втручання і на інфекції *Clostridium difficile*.

У 2021 році Україна першою з країн колишнього Радянського Союзу ухвалила інструкцію з адміністрування антимікробних препаратів (у т. ч. із моніторингом споживання) для закладів охорони здоров'я, що надають стаціонарну медичну допомогу. Відтепер у стаціонарах має з'явитися окрема особа, яка займатиметься винятково моніторингом призначення лікарями антимікробних препаратів. Окрім того, ця особа прописуватиме протоколи емпіричної антибіотикотерапії для будь-яких випадків, які стосуються того чи іншого закладу охорони здоров'я. Водночас запроваджується моніторинг споживання окремих антимікробних препаратів (антибіотики резерву та деякі найчастіше використовувані в Україні препарати – цефтріаксон, фторхінолони тощо). Це дозволить відстежувати раціональність використання антимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я.

Нарешті з'явилися критерії визначення інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги, а також критерії визначення антимікробної резистентності, які допоможуть здійснювати епідеміологічний нагляд за інфекційними хворобами, пов'язаними з наданням медичної допомоги. Епідемічний нагляд буде як рутинним, так і дозорним. Рутинний епідемічний нагляд не підлягатиме звітуванню, дозорний – проводитиметься державною установою «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» 1 раз на 5 років.

Відтепер в Україні буде лише одна методологія визначення антибіотикорезистентності – EUCAST. Це надасть можливість клініцистам якісніше підбирати лікування для пацієнтів, а на регіональному та національному рівнях – проводити якісний аналіз даних і визначати чутливість для розробки протоколів лікування.

Дозорний епідемічний нагляд за антимікробною резистентністю (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.08.2021 року № 1766) припускає залучення 25 лабораторій.

Документом, що стосується суги хірургічних відділень, є проект уніфікованого клінічного Протоколу «Періопераційна антибіотикопрофілактика», який зобов'язує використовувати в операційній раціональні підходи до антибіотикопрофілактики.

Що стосується амбулаторно-поліклінічних закладів охорони здоров'я, то незабаром буде опубліковано наказ (наразі перебуває на розгляді Міністерства охорони здоров'я України), який змінить форму первинної облікової документації № 025/о і доповнить її важливим розділом, що стосуватиметься лікування пацієнтів антибіотиками, де сімейний лікар зазначає причину призначення препарату, дозування, дату відміни тощо. Це дозволить аналізувати доцільність використання антибіотиків під час амбулаторного лікування.



Завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Геннадій Олександрович Леженко представив доповідь «Антибіотик-асоційована діарея (AAD). Огляд сучасних рекомендацій».

За даними ESPGHAN (Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології й нутриціології), AAD – це діарея, яка з'являється одразу, через декілька тижнів або місяців після прийому антибактеріальних засобів (за умови виключення інших етіологічних чинників). У світі AAD зустрічається в кожного третього пацієнта, котрий приймає протимікробні засоби.

В дітей практично всі антибіотики, які застосовують як першу лінію терапії (пеніциліни, макроліди, цефалоспорины), здатні спричинити діарею, причому захищені пеніциліни є «рекордсменами» за частотою цієї небажаної побічної реакції. За даними статистики, це саме ті препарати, які найчастіше призначають педіатри, сімейні лікарі та оториноларингологи.

До інших факторів ризику AAD належать тривалість і повторні курси антибіотикотерапії, комбінація декількох препаратів та призначення засобів, які виводяться із жовчю. Причини AAD, безпосередньо пов'язані з пацієнтом, є вік <6 та >65 років, наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, імунна недостатність, тяжкість основної патології, тривале перебування на стаціонарному лікуванні щодо хірургічних втручань. Саме під час перебування на госпітальному етапі хворий контактує із бактеріальною флорою, резистентною до більшості етіотропних препаратів.

Існує 3 ланки патогенезу розвитку діареї унаслідок прийому антибіотиків. Основний механізм розвитку AAD пов'язаний із впливом препарату на кишкову мікрофлору, що спричиняє її дисбаланс. Унаслідок цього порушуються метаболічні властивості симбіотичних мікроорганізмів, знижується вуглеводна ферментація та пригнічується утворення коротколанцюгових жирних кислот, що в результаті спричиняє осмотичне виділення води. Зменшення всмоктування рідини та електролітів у товстій кишці зумовлює розвиток діареї. Крім того, під впливом антибактеріальних препаратів втрачаються бар'єрні властивості здорової мікрофлори, що спричиняє проліферацію патогенів: *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *Klebsiella oxytoca* тощо. Ці інфекційні агенти проникають у середню клітин кишкового епітелію та руйнують його, що, своєю чергою, є причиною токсикогенної або інвазивної діареї, а в тяжких випадках – навіть коліту.

Ще один механізм розвитку AAD – посилення моторики шлунково-кишкового тракту на тлі антибіотикотерапії. Насамперед таку дію чинять засоби, що містять клавуланову кислоту. Оскільки найчастіше призначаються захищені напівсинтетичні пеніциліни в комбінації саме із цією діючою речовиною, в клінічній практиці лікарі нерідко спостерігають цю небажану реакцію, проте не лише клавуланова кислота може надавати такий ефект. Антибіотики із групи макролідів здатні стимулювати мотилінові рецептори кишки, цефтріаксон і цефоперазон – підсилювати кишкову перистальтику, спричиняючи біліарну недостатність та мальдігестію, а пеніциліни навіть можуть спровокувати сегментарний коліт. Саме тому така несприятлива дія препаратів на фізіологічні процеси в просвіті шлунково-кишкового тракту неодмінно проявляється виникненням AAD.

Зазвичай на тлі прийому антибіотиків розвиваються легкі та середні форми діареї, які поступово зникають навіть за відсутності адекватного лікування. На щастя, псевдомембранозний коліт із блискавичною маніфестацією є доволі рідкісним явищем. Саме інвазія *Clostridium difficile* асоційована з найтяжчим перебігом AAD. Однак прийом антибактеріальних засобів небезпечний не лише ризиком виникнення діареї. Найзагрозливіше порушення – втрата різноманітності мікробіому. В нормі чисельність симбіотичних бактерій перевищує кількість наших власних клітин у 10 разів; 98% з них

локалізуються саме в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту. Якщо в подальшому продовжиться активне винищення цієї групи мікроорганізмів, мікробіом кишечнику настільки обідніє, що це вплине на обмін речовин, імунітет, когнітивні здібності, а також зумовить значні несприятливі зміни розвитку нашого організму.

Крім відмови від нерационального призначення антибіотиків, єдиним дієвим шляхом боротьби з AAD є використання пробіотичних препаратів. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації, для профілактики AAD доцільно призначати *Saccharomyces boulardii* або *Saccharomyces cerevisiae* (рівень доказів 1A). Ці види мікроорганізмів також варто застосовувати для лікування гострої інфекційної діареї, про що зазначено в настановах 2017 року. В 2015 році Гарвардська робоча група створила рекомендації щодо застосування пробіотиків у випадку AAD, де зазначено про таке: крім вищезазначених штамів, перевагу слід надавати *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) та *Lactobacillus reuteri* SD2112. У клінічних рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації (2020) щодо профілактики інфекції *Clostridium difficile* в дорослих і дітей на тлі антибактеріальної терапії йдеться про доцільність використання пробіотиків у моно- чи комбінованій терапії:

- ✓ перша позиція – *Saccharomyces boulardii*;
- ✓ друга позиція – двоштамова комбінація *Lactobacillus acidophilus* CL1285 + *Lactocaseibacillus casei* LBC80R;
- ✓ третя позиція – триштамова комбінація *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *Bifidobacterium bifidum*;
- ✓ четверта позиція – чотириштамова комбінація *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *Bifidobacterium bifidum* + *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*.



Доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини, фтизіатрії та пульмонології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук Владислав Ігорович Березняков виступив із доповіддю «Антибіотикотерапія негоспітальних пневмоній в умовах пандемії COVID-19».

Правовими актами, що регламентують лікування негоспітальних

пневмоній в умовах нинішньої пандемії є «жива» клінічна настанова «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19» (оновлено 21.12.2021 року) і протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» (оновлено 11.11.2021 року).

Пневмонія – це гостре інфекційне захворювання переважно бактеріальної етіології, що характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень і наявністю внутрішньоплевуральної ексудату.

Згідно із класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворювання на COVID-19 помірної тяжкості характеризується наявністю клінічних ознак пневмонії (лихоманка, кашель, задишка, прискорене дихання), відсутністю ознак тяжкої пневмонії, у т. ч. $SpO_2 \geq 90\%$ при диханні кімнатним повітрям. Тяжке захворювання проявляється клінічними ознаками пневмонії та 1 із таких симптомів: дихання >30/хв, тяжкий респіраторний дистрес-синдром або $SpO_2 < 90\%$ при диханні кімнатним повітрям.

Згідно з настановою NICE (2021), до ознак тяжкого перебігу COVID-19 у дорослих належать:

- ✓ тяжка задишка у спокої;
- ✓ пульсоксиметрія $SpO_2 < 94\%$ при диханні кімнатним повітрям у спокої;
- ✓ кровохаркання;
- ✓ ціаноз губ або обличчя;
- ✓ відчуття холоду та липкості з білою шкірою;
- ✓ колапс або непритомність;
- ✓ зменшення діурезу.

Згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», за легкого перебігу COVID-19 (підтвердженого чи в разі підозри на нього) заборонено призначати антибіотики із профілактичною метою. В переважній більшості випадків їхнє призначення пацієнтам є недоцільним. При середньотяжкому перебігу COVID-19 заборонено призначати антибіотики без обґрунтованої клінічної підозри; настанова NICE (2021) також забороняє використання антибіотиків для попередження або лікування COVID-19 і наказує

використовувати їх лише в разі суворої клінічної підозри на наявність додаткової бактеріальної інфекції.

Нещодавно проведене британське відкрите рандомізоване клінічне дослідження за участю 2582 пацієнтів із COVID-19 (RECOVERY Collaborative Group, Lancet 2021; 397: 605-12) продемонструвало, що додавання до стандартного лікування азитроміцину не впливає на рівень смертності та тривалість перебування в стаціонарі. Отже, використання цього антибіотика в госпіталізованих хворих на COVID-19 має обмежуватися лише тими випадками, коли пацієнти мають чіткі показання до застосування антимікробних препаратів.

Під час діагностики негоспітальної пневмонії слід мати на увазі, що її діагноз є визначеним (категорія доказів А) за наявності в хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше 2 клінічних ознак із таких:

- ✓ гострий початок захворювання з температурою тіла $>38^{\circ}\text{C}$;
- ✓ кашель з виділенням мокротиння;
- ✓ фізикальні ознаки (приглушений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- ✓ лейкоцитоз ($>10 \times 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув ($>10\%$).

До інструментальних методів верифікації діагнозу пневмонії належать рентген (дослідження першої лінії) і комп'ютерна томографія. Останню слід використовувати з обережністю та з урахуванням ризиків (променеве навантаження). Для COVID-19-пневмонії характерні такі ознаки: «матове скло», консолидація, crazy paving, периферичне розповсюдження ушкоджень і закруглена морфологія.

Що стосується антибіотикотерапії негоспітальної пневмонії, то слід урахувати, що, за даними різних досліджень, її збудниками найчастіше є *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* тощо.

Найбільшу чутливість *Streptococcus pneumoniae* демонструє до амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону та пеніциліну (внутрішньовенно). Що стосується чутливості *Streptococcus pneumoniae* до не- β -лактамних антибіотиків (азитроміцин, кларитроміцин), то в Україні вона становить не $>80\%$.

За легкого перебігу негоспітальної пневмонії може застосовуватися монотерапія захищеними пеніцилінами чи макролідами (або цефалоспорином II покоління). В разі середньотяжкого перебігу призначається амоксицилін/клавуланат + макролід або цефалоспорино II-III покоління + макролід. У випадку алергії на β -лактами слід застосовувати респіраторні фторхінолони (моксифлоксацин або левофлоксацин).

Завідувач науково-організаційним відділом ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ростислав Володимирович Марушук виступив із доповіддю «Дослідження та перспективи застосування альтернативних технологій в лікуванні бактеріальних інфекцій та зниженні антибіотикорезистентності».

Одним з альтернативних шляхів лікування бактеріальних інфекцій є використання бактеріофагів, котрі належать до класу вірусів.

Бактеріофаги є частиною імунної системи людини та здатні захищати організм від вторгнення бактерій; вони здатні руйнувати клітинні стінки лише тих бактерій, проти яких вони спрямовані. Внаслідок суворої родо- та видо-специфічності бактеріофагів не пригнічують нормальну мікрофлору кишечника.

Перевагами бактеріофагів є те, що вони можуть використовуватися для лікування дітей раннього віку та вагітних. Присутність бактеріофагів у крові людини не завдає шкоди.

Бактеріофаги можна використовувати або незалежно, або в поєднанні з антибіотиками. Крім того, вони не спричиняють побічних токсичних та алергічних реакцій і не мають протипоказань.

Механізм дії бактеріофагів аналогічний механізму дії вірусів. Закріплюючись на бактерії, бактеріофаги вводять свій генетичний матеріал усередину, після чого ДНК бактеріофага перепрограмує геном бактеріальної клітини на створення нових фагів. Вихід останніх з бактеріальної клітини супроводжується її руйнуванням.

Тривалий час бактеріофаги залишалися незатребуваними, незважаючи на їхній високий терапевтичний потенціал. Однак останніми роками інтерес до них почав відновлюватися, що пов'язано зі швидким зростанням антибактеріальної резистентності. На сьогодні в дослідженнях

бактеріофагів використовуються можливості сучасної молекулярної біології та генної інженерії.

Завдяки генній інженерії бактеріофаги модифікуються. Це дозволяє швидко отримувати штами фагів, які можуть уражати широкий спектр бактерій, або адаптовані бактеріофаги, що спрямовані на конкретні бактерії (персоналізована фаготерапія).

За даними літератури, фаготерапія має успіх (особливо в хворих, у котрих наявна множинна резистентність проти антибіотиків).

Бактеріофаги продукують ензимотики – ферменти, що здатні безпосередньо лізувати мікроорганізми будь-якого типу резистентності. Розробкою ензимотиків наразі активно займається значна частка наукових лабораторій у всьому світі.

Методи генної інженерії та біотехнології, зокрема молекулярне клонування, засновані на широкому використанні бактеріофагів як векторів для отримання рекомбінантних РНК.

Іншою альтернативою антибіотикам є quorum sensing (відчуття кворуму). Технологія була запропонована в 1994 році. В її основу лягло відкриття механізму взаємодії бактерій між собою. Було відмічено, що бактерії можуть координувати свої дії при активації quorum sensing. Патогенні бактерії набувають патогенних властивостей, синтезуються фактори вірулентності.

Основною мішенню терапевтичного впливу є низькомолекулярні сигнальні молекули – автоіндуктори. При низькій щільності популяції бактерій рівень автоіндукторів є низьким, але за її підвищення до критичного рівня кількість автоіндукторів збільшується; вони активізують систему quorum sensing, при цьому бактерії починають діяти скоординовано (таку поведінку бактерій називають соціальною).

Шляхом синтезу *de novo* із природних матеріалів отримано значну кількість з'єднань, здатних блокувати бактеріальне спілкування на різних стадіях. Отже, сьогодні «антикворумні» препарати розглядаються як нове покоління протимікробних ліків майбутнього. За прогнозами, масштабне застосування інгібіторів quorum sensing-систем очікується вже в наступному десятилітті.



Професор кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Андрій Володимирович Бондаренко виступив із доповіддю «COVID-19: загроза антибіотикорезистентності».

Майже 90% пацієнтів із COVID-19 отримують антибіотики; їхнє надмірне застосування – основна причина масового поширення антибіотикостійких патогенних штамів. Якщо не вжити відповідних заходів, таке зловживання сприятиме довгостроковим негативним наслідкам.

До початку пандемії COVID-19 найчастішим джерелом системних інфекцій, що зумовлювали смерть, були легені, при чому інфекції нижніх дихальних шляхів обумовлювали $\approx 10\%$ захворюваності та смертності в усьому світі. 75% усіх доз антибіотиків, що призначалися пацієнтам, використовувалися для лікування ГРІ, тоді як більшість з них мають вірусну етіологію й антибіотики для їхньої терапії є марними.

Етіологічним чинником негоспітальної пневмонії можуть бути не лише бактерії, а й віруси, в т. ч. коронавіруси. Системний огляд, що містив 31 дослідження ($n=10762$), виявив, що 25% пацієнтів із негоспітальною пневмонією мали вірусну інфекцію. Під час залучення до випробування використовували полімеразно-ланцюгову реакцію та зразки з нижніх дихальних шляхів, у результаті чого ці показники зростали до 44%. Частка змішаних та бактеріальних коінфекцій у хворих на негоспітальну пневмонію становила лише 10%. Отже, переважна кількість негоспітальної пневмонії була спричинена вірусами. Використання антибіотиків у всіх цих випадках не є ефективним.

Механізм ушкодження легень при COVID-19 насамперед пояснюється ендотеліальним ушкодженням альвеолярних капілярів, що зумовлює прогресувальний ендотеліальний легеневий синдром із мікросудинним тромбозом. Пневмонія при COVID-19 є вторинною; вона розвивається пізніше і далеко не завжди. Первинне – ушкодження клітин крові та запалення стінок судин (гемолітичний тромбозаскуліт).

SARS-CoV-2 зумовлює порушення кровотоку в мікросудинах, тромбози у великих і дрібних судинах, причому не лише в легенях, а й у серці, головному мозку, шкірі, нирках. У протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» чітко зазначено таке: антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування (ATC J01) не діють на віруси, тому антибактеріальна терапія

має застосовуватися в хворих на COVID-19 лише за обґрунтованої підозри на наявність чи підтвердженої бактеріальної коінфекції та/або суперінфекції.

Недотримання клінічних рекомендацій спричиняє значне збільшення неефективності терапії (в 1,5 раза) та смертності (в 1,6 раза) (Menezes R. et al., 2005).

У 2019 році Всесвітня організація охорони здоров'я розробила систему AWaRe, яка класифікує антибіотики на 3 групи (доступу – Access, спостереження – Watch, резерву – Reserve), щоб підкреслити важливість їхнього раціонального використання та ймовірності розвитку стійкості до протимікробних препаратів, причому щонайменше 60% антибіотиків, які використовуються з медичною метою, мають бути із групи доступу.

Під час призначення антибіотиків хворим на COVID-19 варто керуватися такими принципами емпіричної антибактеріальної терапії:

- ✓ не слід очікувати на результати мікробіологічних досліджень;
- ✓ під час обрання антибіотиків необхідно враховувати місцеві дані про антимікробну стійкість та наявність інших факторів;
- ✓ якщо пацієнт може приймати пероральні лікарські засоби, а його стан не надто тяжкий, призначаються пероральні антибіотики;
- ✓ якщо хворого не госпіталізовано, оптимальним варіантом є застосування антибіотиків групи резерву.

Лише раціональне використання антибіотиків дозволить уникнути більшості нетривалих побічних ефектів антибіотикотерапії та наслідків зростання антибіотикорезистентності.



Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), експерт Міністерства охорони здоров'я України, президент ГО «Асоціація анестезіологів України», доктор медичних наук Сергій Олександрович Дубров мав слово з доповіддю «Антибіотики та COVID-19».

Чи потребує вірусна інфекція COVID-19 призначення антибактеріальних препаратів? Однозначно, ні. На жаль, у сьогоденні повсякденній практиці є дуже багато прикладів, коли під час амбулаторного чи стаціонарного лікування антибіотики призначаються за відсутності показань. Це є порушенням протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби».

Згідно із протоколом, при легкому ступені тяжкості COVID-19 необхідно надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації, а також призначити симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів.

За підтвердженого COVID-19 середнього ступеня тяжкості, крім зазначених заходів, у разі утруднення дихання рекомендовано перебувати в положенні лежачи на животі. Що стосується протимікробних засобів, то вони протипоказані та призначаються лише за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або за обґрунтованої підозри на неї.

Госпіталізація за клінічними критеріями показана хворим із підтвердженим COVID-19 або з підозрою на нього за наявності щонайменше 1 з таких ознак: частота дихання <10 або >30 ; $\text{SpO}_2 \leq 92\%$; порушення свідомості; наявність тяжкої супутньої патології (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, некомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани тощо).

Лише при тяжкому перебігу захворювання (за умови приєднання бактеріальної флори) рекомендується ретельно розглянути необхідність застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології. Пацієнтам у тяжкому стані слід розпочинати емпіричну протимікробну терапію з урахуванням усіх ймовірних збудників якнайшвидше (за можливістю протягом 1 год від установлення сенсису та протягом 4 год від установлення діагнозу бактеріальної пневмонії). При встановленні цього діагнозу слід звертати увагу на погіршення загального стану, лихоманку, появу гнійного мокротиння. З лабораторних показників найінформативнішим є рівень прокальцитоніну в крові (якщо він нормальний, показання до антибіотикотерапії зазвичай відсутні). За появи результатів мікробіологічних досліджень протимікробну терапію слід відкоригувати (за можливості скоротити); надалі щодня необхідно оцінювати її ефективність для своєчасного прийняття рішення про деескаляцію.

Підготував **Олександр Соловійов**

Антибіотикотерапія при COVID-19

У рамках IV міжнародного конгресу Antibiotic resistance STOP! (13-14 листопада 2021 року) провідні вітчизняні й закордонні експерти обговорювали нюанси антибіотикотерапії (АБТ) та особливості застосування антибактеріальних препаратів (АБП). «Попри тотальне призначення фахівцями первинної ланки АБП пацієнтам із COVID-19, для переважної більшості хворих ця тактика не є доцільною. Ані підвищена температура тіла, ані наявність симптомів протягом ≥ 5 днів, ані прагнення запобігти розвитку бактеріальної коінфекції не вважаються науковим обґрунтуванням для використання АБП. На користь застосування АБП свідчать клініко-лабораторні дані, котрі підтверджують наявність бактеріальної інфекції. Нагадаю, що на вірус, який спричиняє COVID-19, АБП не діють», – наголосив завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров, розпочинаючи свою доповідь на конгресі.



С.О. Дубров

Слова професора С.О. Дуброва підтверджує й світова статистика: 70% пацієнтів отримують АБП на амбулаторному етапі та в стаціонарі (Hassan Z. et al., настанова ISARIC, 2020; Langford B.J. et al., 2021). У 90-95% (!) випадків призначення недоцільні або неправильні (Knight G. et al., 2021).

Занадто багато хворих на COVID-19 отримують АБП «про всяк випадок» – такий висновок зробили американські вчені під керівництвом V.M. Vaughn, що провели ретроспективний аналіз даних більш ніж 1700 пацієнтів із 38 госпіталів. Його результати, опубліковані 2020 року, вразили медичну спільноту. Виявилось, що понад 50% осіб із підозрою на COVID-19 отримували АБП, однак антибактеріальну флору виділили лише в 3,5% пацієнтів (у 96,5% хворих виявили вірусну інфекцію).

Пандемія COVID-19 погіршує ситуацію з АБП (табл.).

	Вплив COVID-19	Виникнення нових резистентних штамів	Поширення резистентних штамів між пацієнтами та в середовищі	Тягар інфекцій, спричинених резистентними штамми
Використання АБП	Пацієнти з COVID-19	Часте використання АБП. Наявність АБП у середовищі	Часте застосування АБП. Поширення резистентних штамів	Часте застосування АБП. Збільшення частоти інфекцій, спричинених стійкими до АБП штамми
	Доступність	Неправильний режим дозування АБП. Нераціональне призначення АБП	Тривалість лікування збільшується при неадекватному дозуванні АБП	Неадекватна терапія
	Фінансовий тягар	Неправильний режим дозування АБП. Необґрунтоване використання АБП. Проблеми з доступністю АБП	Тривалість лікування збільшується при неадекватному дозуванні АБП	Неадекватна терапія

«Якщо в «доковідну» епоху проблема АБП стосувалася переважно збудників нозокоміальних інфекцій (НКИ), то нині фахівці чимраз частіше стикаються з випадками АБП на позалікарняному етапі», – акцентував увагу колег С.О. Дубров.

Як відомо, за останні десятиліття не з'явилося жодного принципово нового АБП. Імовірність того, що найближчим часом ученим вдасться створити АБП широкого спектра дії, активний стосовно полі- та панрезистентних штамів збудників (критично важливі й мають статус пріоритетних карбапенемрезистентні штам *Acinetobacter baumannii*, карбапенемрезистентні штам *Pseudomonas aeruginosa*, карбапенемрезистентні штам та штам *Enterobacteriaceae*, що продукують β -лактамази розширеного спектра – БЛРС), стрімко прямує до нуля.

За словами доповідача, тяжкий перебіг COVID-19 відповідає критеріям міжнародного консенсусу Sepsis-3 і може розглядатися як вірусний сепсис. Роль бактеріальної коінфекції недостатньо вивчена, але відомо, що вторинна інфекція відіграє головну роль у захворюваності в умовах нестачі ресурсів, особливо в пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ). Рівень смертності від COVID-19 високий, існують розбіжності залежно від джерела: в країнах, де він низький/середній, ситуація гірша. В Україні рівень смертності під час першої хвилі не відрізнявся від такого в країнах із високим економічним розвитком, але нині він у 4-6 разів вищий порівняно з державами Європейського Союзу, Великою Британією, Ізраїлем, де охоплення вакцинацією становить понад 70%. Резистентні штам *НКИ* й організаційні аспекти є важливими чинниками, що впливають на ймовірність виникнення сепсису, рівень смертності; найперше слід корегувати ці чинники.

Частоту виникнення бактеріальних інфекцій під час проведення ШВЛ оцінювали в європейському багатогоспітарному дослідженні A. Rouse та співавт. (2021) за участю 1576 пацієнтів із COVID-19, грипом або без вірусної інфекції. Частота виникнення вентилаторасоційованої пневмонії бактеріального генезу становила 50,5% у групі COVID-19, 30,3% – за наявності грипу, 25,3% – у пацієнтів без вірусних інфекцій. Показник летальності при вентилаторасоційованій пневмонії вищий серед хворих, у яких діагностовані вірусні інфекції.

У рекомендаціях Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA, 2020) щодо лікування грамнегативних резистентних бактеріальних інфекцій містяться такі положення:

- штами *Enterobacteriaceae*, що продукують БЛРС, і карбапенемрезистентні штам, а також тяжкі інфекції, зумовлені *P. aeruginosa*, визначені CDC як невідкладні або серйозні загрози, що спричиняють летальні наслідки;

- основна мета настанови – надати допомогу клініцистам у виборі АБП для лікування інфекцій, спричинених штамми *Enterobacteriaceae*, які продукують БЛРС, і карбапенемрезистентними штамми, а також тяжких для лікування інфекцій, зумовлених *P. aeruginosa*;

- обираючи емпіричну терапію, клініцисти повинні враховувати умови інфікування (позалікарняного чи НКИ); попередні випадки інфікування та дані про чутливість до АБП протягом останніх 6 міс; анамнез застосування АБП за останні 30 днів (якщо використовували піперацилін/тазобактам, варто розглянути АБП із впливом на грамнегативну флору, як-от меропенем).

Відповідно до наказу МОЗ України № 3094, за підозри чи підтвердженої інфекції COVID-19 із легким/середньотяжким перебігом не варто призначати АБП без наявності клінічної підозри на бактеріальну інфекцію. За підозри чи підтвердженої інфекції COVID-19 із тяжким перебігом потрібно застосовувати АБП як емпіричну терапію проти ймовірних патогенів на підставі клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна/госпітальна пневмонія), епідеміологічних даних і регіональних/місцевих даних щодо АБП. У пацієнтів у тяжкому стані слід розпочинати емпіричну АБТ проти ймовірних патогенів якомога швидше (за можливості протягом 1 год від виявлення сепсису та не пізніше 4 год від встановлення діагнозу бактеріальної пневмонії). При встановленні діагнозу вторинної бактеріальної пневмонії потрібно звертати увагу на погіршення самопочуття, лихоманку, появу гнійного мокротиння, вологих хрипів, а також зміну лабораторних показників (найвагоміший – прокальцитонін, також інформативні лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво). Зазвичай за наявності ізольованої COVID-19 навіть у разі суттєвих полісептичних змін у легенях за даними рентгенографії чи комп'ютерної томографії кашель сухий, надсадний, мокротиння відсутнє або слизового характеру, хрипи не вислуховуються.

АБТ при позалікарняній бактеріальній пневмонії

За легкого перебігу рекомендована монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксацилін/клавулат, ампицилін/сульбактам), або макролідами (азитроміцин, кларитроміцин), або цефалоспорином III покоління.

У разі середньотяжкого перебігу показані захищені пеніциліни (амоксацилін/клавулат) + макроліди (азитроміцин чи кларитроміцин)

або
цефалоспорино III-IV покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин чи кларитроміцин)

або (в разі алергії на β -лактами)
респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин).

АБТ у разі тяжкого перебігу:

цефалоспорино III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин чи кларитроміцин)

або
респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія чи в комбінації з цефалоспорином III покоління.

За потреби рекомендується розглянути захищені цефалоспорино: цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам.

Нозокоміальна пневмонія бактеріального генезу

- Рання: цефалоспорино III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон) + макроліди (азитроміцин чи кларитроміцин)

або
респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія чи в комбінації з цефалоспорином III покоління. Також можливе призначення захищених цефалоспорино III покоління.

❗ Якщо АБП призначають емпірично, варто враховувати епідемічну ситуацію у відділенні та результати бактеріоскопії.

- Пізня: цефалоспорино III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин чи кларитроміцин)

або
респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія чи в комбінації з цефалоспорином III покоління.

За потреби розглядають захищені цефалоспорино: цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам або піперацилін/тазобактам.

У разі наявності полірезистентної флори радять застосовувати 2-3 АБП, карбапеніми (наприклад, меропенем) або тайгексиклін, особливо при тяжкому перебігу.

За умови поширення у відділенні грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) потрібно призначати ванкоміцин або лінезолід. Карбапеніми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (у виняткових випадках – в інших відділеннях, але рішення приймають комісійно, за належного обґрунтування) у хворих із тяжким перебігом. «У пацієнтів із патологією нирок, ожирінням, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією лінезолід є безпечнішим порівняно з ванкоміцином», – підкреслив доповідач.

Неприпустима тактика – емпірично застосовувати колістин, фосфоміцин внутрішньовенно. Потрібно регулярно оцінювати можливість зменшення інтенсивності АБТ і переходу на пероральне введення.

У пацієнтів із тяжкою бактеріальною інфекцією / коінфекцією обов'язковим є мікробіологічне дослідження з метою визначення чутливості збудника та корекції АБТ.

Підготувала Олександра Марченко



Зпитання – відповідь

❓ Як діяти, коли пацієнт приймає АБП після призначення іншим лікарем за відсутності показань?

– У нашій практиці такі ситуації не рідкість. Якщо в пацієнта немає зміни лабораторних показників (прокальцитонін та інші маркери – в межах референтних значень) і продуктивного кашлю з гнійним мокротинням, ми скасовуємо призначення АБП (попри численні наполягання родичів хворого). Після цього забезпечуємо постійний моніторинг стану пацієнта.

За відсутності бактеріальної мікрофлори дострокве припинення курсу АБТ не впливає на АБП.

❓ Яка частота призначення АБП у реанімаційному та коронавірусному відділеннях вашого медичного закладу?

– У ковідному інфекційному відділенні на 50 ліжок частота призначення АБП – 0-3%. Показник використання АБП у разі COVID-19 до 3-х хвилин становив 16,7%, тоді як в інших медичних закладах країни перевищував 90%.

❓ Чи доцільно призначати АБП, якщо в пацієнта показник прокальцитоніну 1 нг/мл і протягом кількох днів спостерігається т. зв.

сіре вікно (лейкоцити загалом і нейтрофіли лейкоцити на пороговому рівні)?

– Якщо лейкоцити в межах норми, немає зсуву лейкоцитарної формули вліво, відсутні продуктивний кашель і гнійне мокротиння, а прокальцитонін не перевищує 1 нг/мл, особисто я утримувався від призначення АБП і через кілька днів повторно оцінив би рівень прокальцитоніну.

❓ Наскільки здешевлюють лікування COVID-19 адекватна діагностика й відмова від необґрунтованої АБТ?

– Проводився порівняльний аналіз результатів терапії пацієнтів із COVID-19 у нашому закладі (120 осіб за 9 міс) і хворих з інших лікарень. Витрати на АБП становили 40 і 486 тис. грн відповідно, тобто відрізнялися у 12 (!) разів (рис.).



Рис. «Воронка» АБТ

СОРЦЕФ®

ЦЕФИКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки

100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийомляю не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пациєнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бул'вар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

РП UA/11157/01/01, наказ МОЗ №2779 від 02.12.2020, UA/11157/02/01, наказ МОЗ №134 від 26.01.2021.

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.





Проблема антибіотикорезистентності під час пандемії COVID-19: акцент на цефіксим

Незважаючи на те що протягом останніх 2 років провідною проблемою охорони здоров'я стала коронавірусна хвороба (COVID-19), антибіотикорезистентність залишається небезпечною для всього світу та причиною значної кількості смертей. За оцінками експертів, у 2020 р. антибіотикорезистентність спричинила $\approx 1,8$ млн смертей (WHO, 2020), а у 2050 р. прогнозована кількість смертей, асоційованих з антибіотикорезистентністю, може зрости до 10 млн, перевершивши кількість смертей від онкологічних захворювань (Akpan M.R. et al., 2020).

Призначення антибіотиків (АБ) при COVID-19 багатьма шляхами вплинуло на поширення антибіотикорезистентності. Пацієнти з COVID-19 найчастіше отримують противірусну терапію з двох причин. По-перше, симптоми COVID-19 можуть нагадувати бактеріальну пневмонію, а методи диференційної діагностики між вірусним і бактеріальним запаленням легень нерідко неефективні чи потребують декількох днів для виконання. У таких випадках за потреби негайно розпочати лікування часті пацієнтів АБ призначають емпірично, часто – за відсутності мікробіологічного підтвердження діагнозу (Langford B.J. et al., 2021). По-друге, у пацієнтів із COVID-19 можуть з'являтися вторинні бактеріальні інфекції. За даними F. Zhou та співавт. (2020), такі інфекції ускладнюють до 15% випадків COVID-19 і в >50% випадків спричиняють смерть. Ймовірними причинами розвитку вторинних бактеріальних інфекцій на тлі вірусних є руйнування клітин вірусними ферментами, покращення прикріплення бактерій до клітин у таких умовах, пригнічення імунітету, вивільнення бактерій із біоплівки, синергізм між вірусами та бактеріями, зниження власної антибактеріальної функції респіраторного епітелію, сповільнення мукоциліарного кліренсу, розлади фагоцитозу, дисбіоз нижніх відділів дихальної системи, проапоптозний/прозапальний стан (Adebisi Y.A. et al., 2021). Відповідно до статистики S. Lansbury та співавт. (2020), бактеріальні коінфекції супроводжують 7% випадків COVID-19, що потребують стаціонарного лікування, та 14% випадків, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії. Наявність бактеріальної коінфекції є предиктором смертності.

На вибір АБ для пацієнтів із COVID-19 впливає очікувана антибіотикорезистентність імовірного патогену. Перед лікарем постають такі запитання: призначити АБ широкого спектра, щоб однозначно забезпечити вплив на патоген і уникнути призначення потужніших препаратів надалі, чи обрати поширеніший АБ вузького спектра, якому притаманний менший потенціал формування антибіотикорезистентності, але невдача лікування котрим може зумовити потребу в застосуванні АБ порятунку? Забезпечення тим, що інфекції можуть бути спричинені резистентними патогенами, може зумовити зайве емпіричне призначення АБ порятунку в пацієнтів із COVID-19. І навпаки, якщо рекомендації щодо емпіричного лікування не враховують місцеві показники антибіотикорезистентності, пацієнтам із коінфекціями може призначатися неефективне лікування, що спричиняє підвищення смертності та витрат на лікування (Knight G.M. et al., 2021).

АБ отримують 70% амбулаторних і стаціонарних пацієнтів із COVID-19 (Langford B.J. et al., 2021; ISARIC, 2020). Окрім того, хворі, в яких спостерігається посткоронавірусне структурне ушкодження легень, часто підлягають стаціонарному ліванню з повторними курсами антибіотикотерапії, що підвищує ризик колонізації дихальної системи резистентними організмами на кшталт *Pseudomonas aeruginosa* (Rodrigo-Troyano A., Sibila O., 2017).

Наразі продовжують накопичуватися докази неефективності гідроксихлорохіну, клорохіну й азитроміцину для лікування COVID-19; багато країн відмовилися від цих засобів (Acosta A.M. et al., 2020; Bull-Otterson L. et al., 2020; Kadri S.S. et al., 2020). Однак відсутність нової інформації й іншого лікування, а також намагання досягти результату будь-якими зусиллями призводять до того, що в деяких країнах ці препарати продовжують застосовувати, безумовно, спричиняючи антибіотикорезистентність.

Ще однією причиною неналежного використання АБ при COVID-19 є порушення постачання і відсутність на фармацевтичному ринку потрібних препаратів, унаслідок чого доводиться віддавати перевагу АБ широкого спектра чи не зовсім відповідним препаратам, у т. ч. АБ другої лінії, які зазвичай резервуються для тяжких випадків (Knight G.M. et al., 2021).

Окрім того, в умовах країн низького та середнього рівнів достатку, де регуляція використання АБ є менш суворого,

паніка внаслідок пандемії COVID-19 спричинила неконтрольовану купівлю та самопризначення безрецептурних АБ. Це супроводжується високим ризиком прийому субтерапевтичних доз препаратів і недостатньої тривалості їх уживання, котрі також є чинниками антибіотикорезистентності. Водночас широке призначення лікарями АБ при COVID-19 суперечить тезі, що АБ не допомагають у разі вірусних інфекцій, унаслідок чого додатково зростає самолікування гострих респіраторних вірусних інфекцій за допомогою АБ (Knight G.M. et al., 2021).

У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 ризик розвитку антибіотикорезистентності є вищим унаслідок тривалого стаціонарного лікування, потреби в декількох курсах різних АБ широкого спектра, штучної вентиляції та застосування інших інвазивних пристроїв. Усе це збільшує ймовірність госпітальних інфекцій, які часто є високо-резистентними (Knight G.M. et al., 2021).

На жаль, значної частки випадків призначення АБ при COVID-19 уникнути неможливо, тому потрібні подальші дослідження щодо чинників ризику та поширеності вторинних бактеріальних інфекцій у разі COVID-19. Вивчення цього питання дасть можливість скоротити використання АБ. Потрібно також пристосовувати вибір АБ до місцевих даних щодо антибіотикорезистентності, а при кожному призначенні АБ зіставляти індивідуальні переваги та ризики з ризиком потенційної антибіотикорезистентності для всього суспільства в довготривалій перспективі (Knight G.M. et al., 2021).

З огляду на вищезазначені факти перед лікарем щодня постає таке запитання: який АБ слід обрати? Під час прийняття рішення потрібно взяти до уваги світову статистику та місцеві показники резистентності бактерій. У наш час спостерігається зростання резистентності до найчастіше призначуваних АБ: амоксициліну/клавуланату, азитроміцину. Ймовірно, причиною цього є широке нерациональне призначення цих препаратів.

J. Martinez-Casanova та співавт. (2021) проаналізували 330 зразків культур бактерій-уропатогенів і з'ясували, що *Klebsiella pneumoniae* в 34,78% випадків була нечутливою до амоксициліну/клавуланату. Автори виявили, що з виділенням резистентних штамів асоціювалися такі характеристики, як попереднє застосування амоксициліну/клавуланату та фторхінолонів. У схожому дослідженні M. Bergman та співавт. (2020) виявили зв'язок між застосуванням усіх макролідів і, зокрема, азитроміцину, а також розвитком резистентності *Streptococcus pneumoniae* до цього класу АБ.

Такі невітні дані щодо амоксициліну/клавуланату й азитроміцину привертають увагу до іншого класу АБ – цефалоспоринів. Представник цього класу цефіксим (Сорцеф, компанія «Алкалоїд АД Скоп'є», Північна Македонія) є найчастіше призначуваним цефалоспорином III покоління, рекомендованим для амбулаторного ведення пацієнтів із COVID-19, в Італії та Китаї – країнах, що сильно постраждали від коронавірусної інфекції. Аналіз призначення цефалоспоринів у Єврозоні, проведений A. Versporten і співавт. (2021), виявив, що 90% усього вживання цих АБ припадають на 5 діючих речовин, однією з яких є цефіксим. В Італії цефалоспорини III покоління (насамперед цефіксим для перорального застосування) становлять >80% усіх призначень цефалоспоринів. Цефіксим – також один із найпоширеніших препаратів свого класу у Франції, Румунії та на Кіпрі. Автори публікації зазначили: хоча цефалоспорини застосовуються і для лікування інфекцій сечовидільної системи, шкіри, м'яких тканин, виявлена сезонна варіабельність у їх використанні свідчить про те, що найчастіше вони призначаються щодо інфекцій дихальної системи, яким притаманні чіткі епідеміологічні закономірності залежно від сезону. Це означає, що значна частка європейських лікарів не дотримується наявних рекомендацій із лікування респіраторних захворювань і часто призначає АБ, хоча більшість таких хвороб має вірусне походження.

F. Suter і автори статті на тему лікування COVID-19 в амбулаторних пацієнтів зазначають, що АБ при коронавірусній інфекції не обов'язкові, але іноді необхідні. Потрібними вони є не лише при бактеріальній пневмонії чи підозрі на вторинну бактеріальну інфекцію верхніх відділів дихальних шляхів, а й в ослаблених хворих або за значного підвищення гематохімічних показників запалення (рівня С-реактивного білка, кількості нейтрофілів). У таких випадках автори рекомендують застосування азитроміцину, а як альтернативного препарату (особливо за наявності анамнезу чи ризику виникнення аритмії) – цефіксиму (400 мг 2 р/добу).

У Китаї цефіксим – найчастіше призначуваний АБ для лікування респіраторних інфекцій у дітей; цей препарат було призначено у 20,4% випадків застосування АБ-терапії (Хуе F. et al., 2021). Китайські лікарі також часто призначають цефіксим дорослим для лікування гострого бронхіту: на частку цього препарату припадає 31,7% усіх призначень цефалоспоринів III покоління (Fu M. et al., 2021).

У відкритому рандомізованому дослідженні O. Ige й A. Okesola (2015) за участю пацієнтів із рентгенологічно та бактеріологічно підтвердженою негоспітальною пневмонією цефіксим (400 мг 2 р/добу протягом 14 днів) виявився ефективнішим за ципрофлоксацин (500 мг 2 р/добу протягом 14 днів). Уже на 7-й день лікування в пацієнтів групи цефіксиму спостерігалися достовірно нижчі показники температури тіла, а на 14-й день лікування залишкові рентгенологічні зміни – в 10,3% хворих групи цефіксиму та в 38,2% пацієнтів групи ципрофлоксацину. Бактеріологічне підтвердження одужання після курсу лікування було зафіксовано в 96% учасників групи цефіксиму й у 83% учасників групи ципрофлоксацину. Обидва АБ добре переносилися.

За даними дослідження антибіотикорезистентності під назвою SOAR, цефіксим зберігає високу активність проти респіраторних патогенів. У цьому випробуванні було проаналізовано чутливість ізолятів *Haemophilus influenzae* та *S. pneumoniae*, отриманих від пацієнтів із негоспітальними інфекціями дихальної системи, госпіталізованих протягом останніх 48 год. Чутливими до цефіксиму виявилися 76,9% ізолятів. Автори дослідження зауважують, що порівняно з 2011-2013 рр. у 2016-2017 рр. резистентність до цефалоспоринів залишилася на попередньому рівні, а кількість випадків резистентності до макролідів подвоїлася: в попередній версії SOAR вона становила 10,4-11,9%, а в поточній – уже 20,5-23,1% (Torumkuney D. et al., 2020).

На фармацевтичному ринку України цефіксим представлений препаратом Сорцеф (компанія «Алкалоїд АД Скоп'є», Північна Македонія). Сорцеф має дві лікарські форми: таблетки в плівковій оболонці по 400 мг і гранули для приготування пероральної суспензії.

Цефіксим (Сорцеф) – перший цефалоспориин III покоління для перорального застосування; успішно використовується для лікування інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, середнього отиту, синуситу, інфекцій сечовидільної системи, гонорей. Цефіксиму (Сорцефу) властиві характеристики, котрі забезпечують ефективність при застосуванні 1 або 2 р/добу (період напіввиведення – 3-4 год), активність стосовно найпоширеніших етіологічних чинників тих інфекцій, у разі яких він показаний, створення сироваткових та інтерстиціальних концентрацій, що перевищують мінімальну інгібіторну концентрацію для більшості релевантних патогенів протягом доби після однократного застосування 400 мг. Метааналіз клінічних і постмаркетингових досліджень продемонстрував, що ефективність нетривалих курсів цефіксиму для лікування респіраторних інфекцій є аналогічною показникам офлоксацину й амоксициліну. При негоспітальних пневмоніях цефіксим може застосовуватися для перехідної терапії, тобто при переведенні клінічно стабільних пацієнтів із парентеральних цефалоспоринів III покоління на пероральне лікування з метою зменшення витрат і ускладнень інфекційного ведення (Quintiliani R., 1996).

Отже, в теперішній час надмірного й неналежного застосування АБ і розвитку внаслідок цього антибіотикорезистентності варто звернути увагу на цефіксим (Сорцеф), який має низку клінічних і фармакоекономічних переваг.

Підготувала Лариса Стрільчук



М.М. Пилипенко

М.М. Пилипенко, к.м.н., доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії, старший науковий співробітник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Антибіотикотерапія в умовах пандемії COVID-19: більше не означає краще

Як оптимізувати використання карбапенемів у разі лікування тяжких інфекцій

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2050 року через інфекції, стійкі до дії антибактеріальних препаратів (АБП), у світі щорічно помиратимуть близько 10 млн людей (наразі цей показник становить 700 тис., що майже дорівнює кількості населення Запоріжжя, Львова). Антибіотикорезистентність (АБР) збудників, дефіцит нових класів АБП, нерациональне їх використання – проблеми, що не одне десятиліття зберігають актуальність, – в епоху коронавірусної хвороби (COVID-19) набули загрозливих масштабів. Антибіотикотерапія (АБТ) при COVID-19 – це «ліки від страху» чи останній порятунк? Коли варто призначати АБТ, якому препарату віддати перевагу, наскільки тривалими мають бути курси лікування?

Найчастіше для лікування інфекцій, спричинених резистентними грампозитивними збудниками, в пацієнтів, які перебувають у критичному стані, призначається меропенем. Обмежене використання потужних β-лактамів за відсутності інфекцій, зумовлених стійкими до АБП штамми, – передумова сповільнення розвитку АБР.

Проблематика АБР патогенів і способів її подолання залишається пріоритетною для медичної спільноти. *P. aeruginosa* – один з основних збудників нозокоміальних інфекцій (НКИ). У дослідженні М. Fata Moradali та співавт. (2017) зазначається, що патоген має «виняткову здатність до виживання завдяки цілій низці різноманітних механізмів реагування». Для *P. aeruginosa* характерні внутрішня, набута й адаптивна резистентність. При несприятливих умовах мікроорганізми формують біоплівки, і тоді між збудниками виникають гуморальні зв'язки, які посилюють їхню стійкість до АБП, фагоцитозу, окислативного стресу тощо.

Невтішним є підсумок роботи вчених Гарвардського університету щодо можливості гарантовано запобігти розмноженню

бактерій, створюючи високі концентрації антибіотиків. Зростання та поширення *Escherichia coli* на агарі з різними концентраціями АБП – від 1 до 1000 мінімальних інгібувальних концентрацій (МІК) – за 11 діб засвідчили: хоч би якою високою не була концентрація АБП, у збудників з'являються механізми щодо її подолання.

У спостереженні В.К. Тан і співавт. (2018) доведено, що якби в медичних закладах відмовилися від періопераційної профілактики цефтріаксоном і призначили цефуроксим, то ситуація з АБР істотно покращилася би. Автори наголошують, що протинаеробна активність цефтріаксону зумовлює значне зменшення кількості анаеробних бактерій кишечнику, які представляють його нормальну (сапрофітну) флору. Не слід використовувати з метою профілактики ані цефтріаксон, ані інші АБП із протинаеробною активністю, оскільки це швидко призводить до виникнення дисбактеріозу кишечнику.

Британські настанови ICU Antimicrobial Guidelines (2014) містять застереження, що лікар-інтенсивіст не має права призначити карбапенем самостійно: рішення повинен

приймати мікробіолог або клінічний мікробіолог. Ця настанова узгоджується з твердженням мого вчителя, професора І.П. Шлапака: «У разі лікування тяжких «хірургічних» бактеріальних інфекцій жодна АБТ не здатна замінити хірургічного контролю джерела, а саме розкриття та дренування вогнища».

Залишається багато запитань без відповіді щодо АБТ сепсису та тяжких інфекцій. 2 жовтня перед конгресом Європейського товариства інтенсивної медицини ESICM LIVES був відкритий онлайн-доступ до настанов стосовно ведення сепсису й септичного шоку (Surviving Sepsis Campaign; Evans L. et al., 2021). Документ отримав порцію справедливої критики на свою адресу від одного з найвідоміших інтенсivistів Європи, професора Жана-Луї Вінсента через відсутність конкретик. Але в документі, безумовно, є й позитивні моменти. Так, у ньому наголошується, що в 1/3 випадків сепсис – небактеріального генезу. Настави радять лікувальну тактику щодо часу призначення АБП обирати відповідно до наявності чи відсутності септичного шоку. Так, за наявності септичного шоку АБП широкого спектра дії призначають негайно, щонайбільше протягом години після виявлення. У разі ж підозри на сепсис (коли діагноз все ще остаточно не підтверджений) і за відсутності септичного шоку спершу рекомендують провести дообстеження та за потреби призначити АБП протягом 3 год. На жаль, у настанові немає жодної рекомендації стосовно стартового АБП, що обмежує користь настанови з лікування сепсису для широкого загалу лікарів.

Поза тим, зважаючи на результати останніх досліджень, а також на позитивну клінічну практику, яка склалася протягом останніх десятиліть, меропенем залишається препаратом першої лінії АБТ саме при тяжких НКИ. У роботі М.Н. Kollef (2021) 30-денна летальність була втричі нижчою при застосуванні меропенему порівняно з піперациліном/тазобактамом за інфекцій, спричинених *E. coli* та *Klebsiella pneumoniae*, резистентних до цефтріаксону.

На конгресі ESICM в інтерактивній презентації слухачам запропонували цікавий клінічний випадок, коли вони мали вибрати стартову АБТ, а потім визначити європейський експерт на основі найбільш вагомих доказів, обґрунтовувати вірне клінічне рішення. Пацієнт віком 31 рік після черепно-мозкової травми перебував на ШВЛ і мав нозокоміальну пневмонію, зумовлену *K. pneumoniae*, та проміжну за європейськими критеріями – 8 мт/л – чутливість до меропенему (за американськими критеріями трактується як нечутливість). Незважаючи на проміжну чутливість до меропенему, експерт усе ж таки рекомендував використовувати меропенем (у високих дозах і шляхом тривалої інфузії) в комбінації з гентаміцином і тайгетикліном. Заслугують на увагу результати трьох масштабних досліджень. В одному з них М. Tumbarello та співавт. (2015) стверджують: якщо в пацієнтів із проміжною чутливістю до меропенему (≤ 8 мт/л) у схеми АБТ додавати тайгетиклін і колістин, використовувати меропенем у подвійній дозі та проводити вдвічі тривалішу інфузію, летальність зменшується на 15-20%.

ДОВІДКА «ЗУ»

Мепенам випускається у вигляді порошку для розчину для ін'єкцій по 500 мг або 1000 мг у скляних флаконах. На відміну від деяких інших карбапенемів, препарат не руйнується деїдропептидазою, а також не має нефротоксичних властивостей. Мепенам показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі госпітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менингіту.

Мепенам має вищу клінічну та бактеріологічну ефективність, а також меншу частоту значущих побічних ефектів порівняно з такими представниками карбапенемів, як іміпенем та ертапенем (Edwards J. et al., 2005).

Важливо, що меропенем є стабільним до β-лактамаз розширеного спектра (ESBL), а також β-лактамаз AmpC та OXA-1, які обумовлюють резистентність до цефалоспоринів й амоніциліну/клавуланату відповідно (Paterson D.L. et al., 2021).

У другому спостереженні G.L. Daikos і співавт. (2014) фіксували найнижчий рівень летальності при інфекціях кровотоку, асоційованих із *K. pneumoniae*, серед пацієнтів, які перебували на комбінованій АБТ із використанням меропенему. Комбінація ≥ 2 АБП, один з яких – карбапенем, забезпечувала найкращий показник виживання при інфекціях, спричинених штамми *Enterobacteriaceae*, які продукують карбапенемази. У роботі М.Н. Kollef (2021) цефтазидим/авібактам за ефективністю виявився подібним з меропенемом у лікуванні бактеріальних інфекцій, зумовлених грампозитивними резистентними збудниками (REPROVE: clinical cure (cMIT and CE).

Цікаві результати отримали R.K. Shields і співавт. (2017): у пацієнта з вентиляторасоційованою пневмонією, спричиноюю стійкими до карбапенемів штамми *K. pneumoniae*, якого спочатку лікували цефтазидимом/авібактамом. Після кількох діб АБТ патогени втратили чутливість до цефтазидиму/авібактаму, тоді ж чутливість до меропенему повернулася. Такий феномен може бути обумовлений зміною провідного клінічного збудника протягом періоду лікування цефтазидимом/авібактамом.

Вагома причина неефективності карбапенемів у відділеннях інтенсивної терапії та розвитку інфекцій, зумовлених збудниками з АБР, – недозування цих АБТ. За словами австралійського професора J. Lipman (2018), недозування карбапенемів є «копальною проблемою».

На цьому наголошують і автори дослідження під керівництвом L. Ehmann (2017): у значної кількості критично хворих пацієнтів відзначається недозування меропенему. Для оптимізації АБТ слід визначати МІК та оцінювати функцію нирок, а також використовувати спеціальні калькулятори доз препаратів для

ЖИТТЯ

ДІАГНОЗ? ЛІКУВАННЯ? ПРОГНОЗ?

ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 або 1,0 г.

Показання. Мепенам показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців: бактеріальних інфекцій при муковісцидозі; ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів; ускладнених інтраабдомінальних інфекцій; інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій; інфекцій шкіри і м'яких тканин; гострого бактеріального менингіту.

Примітка. Мепенам застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Підвищення чутливості. Підвищення чутливості до діючої речовини такої або будь-якої з доповнених речовин препарату, та/або до будь-якої іншої антибактеріальної засоби групи карбапенемів. Також підвищення чутливості (сприятелі, антагоністичні речовини, інші речовини і білки крові) до будь-якої іншої групи бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, пеніцилінів або цефалоспоринов).

Побічні реакції. Окремі пацієнти можуть мати: алергічний набряк; анафілактичні реакції; діарею, блювоту, нудоту, біль у животі; висип, висип, кропив'як; запалення, біль, тромбоцитопенія; біль у м'язах і суглобах тощо.

*Діагностична чутливість лікування залежить від виду збудника, тяжкості захворювання та клінічної чутливості пацієнта.

Мікроорганізми, резистентні до мепенему.

ВІДНОСНОСТЬ З РІВНЕМ ЛІКАРІВ. Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенам, порадки для режиму дозування та інформації про безпеку для медичних та фармацевтичних працівників. Діалогів з медичними працівниками. Варіанти: «Мінімум» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Для отримання повної інформації про препарат звернутися до лікаря.

До складу Корпорації «Артеріум» входить АТ «Біофарма» та АТ «Генфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

АБТ (Ehmann L. et al., 2017). Якщо протягом доби підтримувати 76-100% часу концентрацію антибіотика >1 МІК, то клінічна ефективність, імовірно, дорівнюватиме 80%; у разі підтримання >1 МІК протягом періоду до 50% часу, то клінічна ефективність буде лише 36%. На думку авторів, ключовими показниками МІК для меропенему є МІК 2 мг/л (межа між чутливістю та проміжною чутливістю), а також МІК 8 мг/л (межа між проміжною чутливістю й резистентністю).

Цікавими є дані щодо різниці між максимальною піковою концентрацією меропенему в крові наприкінці короткої 30-хвилинної інфузії та мінімальною його концентрацією через 8 год після інфузії. Попри очікування помірних величин цієї різниці вона виявилася дуже високою (медіана – в 40 разів, а 95% довірчий інтервал – у 5-100 разів). Величина цієї різниці значною мірою залежить від кліренсу креатиніну, який у хворих, котрі перебувають у ВІТ й отримують ліберальну інфузійну терапію, найчастіше підвищений. Дещо неочікуваними є результати цього дослідження, які вказують на те, що не тільки за нормальної функції нирок, а навіть за помірної ниркової недостатності в абсолютній більшості хворих карбапеніми недодаються.

У статті вчених із Бельгії та Нідерландів (de Corte T., Elbers P., Vaele J.D., 2021) зроблено акцент, що врахування МІК і ваги людини сприяє оптимізації дозування АБП.

У виборі тривалості інфузії слід зважати на стабільність меропенему, яка напряму залежить від температури повітря в приміщенні. Виходячи з даних про стабільність меропенему, доцільною видається тривалість внутрішньовенної інфузії меропенему 2-3 год у літній час, до 4 год – у зимовий.

Українцями важливими є часна деескалація та скасування АБП. А. Tabah у рамках конгресу ESICM заявив, що в пацієнтів, яким правильно провели деескалацію та часно замінили меропенем менш потужним АБП, результати лікування є кращими. На вітчизняному ринку меропенем представлений у тому числі препаратом Меленан, порошок для ін'єкцій по 0,5 та 1,0 г, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум»). Корпорація «Артеріум» на сьогодні є провідним постачальником високоякісних генеричних антибіотиків в Україні.

Серед шляхів покращення АБТ інфекцій, спричинених резистентними грамнегативними збудниками, в пацієнтів у критичному стані можна виокремити наступні:

- впровадження спеціальності та посади клінічного мікробіолога;
- проведення тренінгів, присвячених визначенню й інтерпретації МІК; визначення об'єму перерозподілу АБП; визначення кліренсу відповідно до стану функції нирок і печінки; розрахунок доз і тривалості введення АБП.
- Місце застосування карбапенемів – лікування тяжких бактеріальних інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками, резистентними до АБП. У більшості пацієнтів, що перебувають у критичному стані, використання карбапенемів потребує:

- застосування початкової навантажувальної дози (особливо за септичного шоку);
- проведення постійної інфузії з урахуванням стабільності препаратів (для меропенему – принаймні 2 год);
- збільшення добової дози препарату.
- У більшості пацієнтів, що мають проміжну чутливість до меропенему (МІК – 4-8 мг/л) добову дозу препарату варто збільшити в 1,5-2 рази з урахуванням маси тіла пацієнта та кліренсу креатиніну. У разі виявлення полірезистентних збудників або за обґрунтованих підозр на їх наявність меропенем слід комбінувати з іншими АБП (колістином, фосфоміцином, амікацином та ін.).

Розумний і раціональний підхід до призначення АБТ у разі COVID-19 покращує виживання та зменшує витрати на лікування конкретного пацієнта, а також сприяє збереженню чутливості збудників до АБП у довгостроковій перспективі.



Апендектомія vs антибіотики: отримано нові дані для апендицититу

Новий аналіз даних великого дослідження в США, котре порівнювало ефективність антибіотиків з апендектомією, дав більше інформації, яка може допомогти лікарям зважити варіанти лікування.

Когортне дослідження вчених Вашингтонського університету (США), що включало 735 пацієнтів з апендицитом, які спочатку лікувалися антибіотиками, показало: тяжкість апендициту не була пов'язана з ризиком апендектомії протягом 30 днів. Натомість наявність апендицититу (рідкісне ускладнення, яке може зустрічатися як наслідок виходу каменя з апендикса в черевну порожнину перед апендектомією або під час неї. – Прим. ред.) була пов'язана зі збільшенням майже удвічі ризику апендектомії протягом 30 днів від початку антибіотикотерапії.

Несподіванкою для вчених стало те, що клінічні характеристики, які часто використовуються для опису тяжкості апендициту (наприклад, літній вік, супутні захворювання, гарячка), не були пов'язані з імовірністю 30-денної апендектомії.

Примітно, що в попередньому дослідженні, опублікованому у 2020 році цією ж групою авторів у The New England Journal of Medicine, повідомлялося про результати для 1552 дорослих (414 – з апендицитом), які були рандомізовані або для лікування антибіотиками, або для апендектомії. Через 30 днів антибіотики виявилися не менш ефективними, ніж апендектомія. Девід Флум, співавтор обох досліджень, прокоментував отримані результати так: «Ось чому ми проводимо дослідження. Іноді ми виявляємо, що наші здогади були неправильними».

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/966810>

CDC оновлює рекомендації щодо масок: тканинні вироби найменш ефективні

Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) оновили свої рекомендації щодо масок для обличчя, заявивши, що маски з нещільної тканини забезпечують найменший захист від COVID-19, натомість маски N95 і KN95 – найбільшій.

В оновлених настановах CDC зазначається, що вироби з одношарової тканини забезпечують найменший захист. Кращий захист надають (у порядку зростання ступеня захищеності): багатшарові тонкоткані вироби, добре підібрані одноразові хірургічні маски та KN95. Загалом добре підібрані респіратори, включно з N95, схвалені Національним інститутом професійної безпеки та здоров'я (NIOSH), пропонують найвищий рівень захисту.

Громадяни повинні розглянути можливість носити респіратори N95 і KN95 у певних ситуаціях, наприклад у людних місцях, ідеться в рекомендаціях CDC. Попередні вказівки викликали занепокоєння щодо дефіциту цих масок. У новому документі йдеться, що спеціально позначені хірургічні респіратори N95 мають бути зарезервовані для медичних працівників.

CDC все ще рекомендує дітям до 2 років не носити масок, тоді як учні та співробітники всіх шкіл повинні носити маски незалежно від статусу вакцинації в регіоні.

«Якщо ви все ж носите тканинну маску, переконайтеся, що вона має кілька шарів щільно сплетеного дихаючого матеріалу, – зазначають експерти CDC. – Не носіть тканинну маску, якщо на ній є щілини збоку або біля носа, клапани видиху або вентиляційні отвори; якщо це маска з одношарової тканини, тонкої тканини, яка не блокує світло або є вологою чи брудною».

Респіратори N95 або KN95 повинні щільно прилягати до обличчя без зазорів і бути зручними при правильному носінні. Маска або респіратор будуть менш ефективними, якщо вони погано сидять, їх носять неправильно або часто знімають.

Слід розглянути використання респіраторів у таких ситуаціях: під час догляду за хворим на COVID-19; у разі ослабленого імунітету та похилого віку; під час роботи та взаємодії з людьми, які, можливо, не носять маски; під час користування літаком, громадським

транспортном тощо; в людних приміщеннях або на вулиці; якщо не проводилася ревакцинація від COVID-19.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/966757>

ВООЗ рекомендує скасувати або послабити карантинні обмеження для мандрівників

Під час десятого засідання Комітету з надзвичайних ситуацій, скликаного Генеральним директором ВООЗ Тедросом Аданом Гебреєссом відповідно до Міжнародних медико-санітарних правил щодо пандемії коронавірусної хвороби, секретаріатом було представлено поточний стан пандемії COVID-19 та бачення того, як оптимізувати відповідь на неї у 2022 році. Презентація була присвячена глобальному епідеміологічному контексту, включно з оглядом варіанта Омикрон, а також факторів, які продовжують стимулювати передачу вірусу; потенційних майбутніх сценаріїв; проблем, пов'язаних з еволюцією SARS-CoV-2 в організмі людини та тварин; стану вакцин проти COVID-19 і цілей вакцинації на 2022 рік; оновленої інформації про міжнародний трафік.

Зокрема, було рекомендовано скасувати або послабити міжнародні заборони на рух, оскільки вони не приносять користі, а лише сприяють економічному та соціальному стресу, який відчувають держави-учасниці. ВООЗ зазначає, що обмеження на поїздки, введені після виявлення та повідомлення про варіант коронавірусу Омикрон, продемонстрували неефективність таких заходів щодо міжнародного поширення зазначеного варіанта. Заходи щодо подорожей (наприклад, носіння масок, тестування, ізоляція/карантин, вакцинація) повинні ґрунтуватися на оцінці ризику та не створювати фінансовий тягар для міжнародних мандрівників.

Запропоновано визнавати всі вакцини, які отримали схвалення ВООЗ для застосування в надзвичайних ситуаціях, а також всі гетерологічні комбінації вакцин відповідно до рекомендацій Стратегічної консультативної групи експертів ВООЗ (SAGE), у тому числі в контексті міжнародних подорожей.

Джерело: [https://www.who.int/news/item/19-01-2022-statement-on-the-tenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/19-01-2022-statement-on-the-tenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

Zanmetinib продемонстрував подвійну користь як препарат – кандидат проти COVID-19

Дослідницька група на чолі з професором Стефаном Людвігом з Інституту вірусології Вестфальського університету ім. Вільгельма (м. Мюнстер, Німеччина), виявила особливості дії нового препарату – кандидата проти коронавірусу SARS-CoV-2.

Активний агент, про який ідеться, – zanmetinib, або ATR-002, спочатку розробляли як лікарський засіб проти грипу. Він був ефективним у різних моделях клітинних культур, включно з активністю проти всіх перевірених варіантів SARS-CoV-2, що також вказує на потенційну ефективність проти нових варіантів коронавірусу в майбутньому.

Zanmetinib може не тільки пригнічувати проліферацію вірусу в клітинах, а й зменшувати гіперімунну відповідь, яка є серйозною проблемою у тяжких випадках COVID-19.

«Ми вперше змогли продемонструвати подвійну дію для засобу проти COVID-19. Позитивні результати клінічного дослідження за участю людей, яке все ще триває, можуть уже цього року стати підставою для екстреного схвалення нового широкоєфективного препарату проти COVID-19. Користь очевидна», – пояснив Стефан Людвіг.

Команда співпрацює з дослідниками з університетів Вюрцбурга та Тюбінгена, Німецького центру приматів у Геттінгені та стартапу Atriva Therapeutics, заснованого вченими університетів Мюнстера, Тюбінгена та Гіссена.

Джерело: <https://www.worldpharmnews.com/research/5913-research-team-finds-new-dual-benefit-mode-of-action-for-a-drug-candidate-to-fight-covid-19>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу

Health-ua.com

<https://health-ua.com>



Зрошення носа сольовими розчинами при COVID-19: огляд досліджень

Боротьба з інфекцією SARS-CoV-2 ще далека від завершення, про що свідчить нове різке зростання випадків коронавірусної хвороби в Європі з початком холодного сезону. Четверта хвиля COVID-19 знову чинить тиск на системи охорони здоров'я та має несприятливі соціально-економічні наслідки. За даними Центрів контролю та профілактики захворювань США, негоспіталізовані пацієнти із захворюванням легкого і середнього ступенів тяжкості становлять $\approx 81\%$ хворих на COVID-19, котрі потребують доступних ліків, які б могли прискорити усунення симптомів, а також обмежити виділення вірусу [1].

Промивання носової порожнини ізотонічним / гіпертонічним розчином хлориду натрію (NaCl), застосування аерозольних препаратів NaCl – традиційні методи догляду за слизовими оболонками верхніх дихальних шляхів. За допомогою нещодавніх досліджень за участю амбулаторних пацієнтів із COVID-19 виявлено значний вплив сольових зрошень на симптоми [2, 3], у зв'язку із чим колективом авторів із Бельгії [4] виконаний огляд фармакологічних ефектів сольових розчинів у контексті лікування та профілактики інфекції SARS-CoV-2. Ці ефекти передбачають обмеження утворення інфікованих краплин біоаерозолів, зволоження слизових оболонок і позитивний вплив на мукоциліарний кліренс (МЦК), пригнічення реплікації вірусу SARS-CoV-2, а також утворення хлорноватистої кислоти (HOCl), яка є природним антисептиком фагоцитарних клітин.

Змочувальні властивості та пригнічення утворення біоаерозолів

Термін «біоаерозоль» означає спонтанне утворення мікрокраплинок під час видиху, наприклад, при розмові та кашлі [4], на що впливає такий фізичний параметр рідини (слизу), як поверхневий натяг. Відомо, що сольовий розчин змінює фізико-хімічні властивості слизу на поверхні слизових оболонок, зокрема зменшує поверхневий натяг. У сукупності ці ефекти називають змочувальними властивостями. У двох дослідженнях оцінювали вплив промивання носа чи полоскання горла фізіологічним розчином на вірусні титри, під час проведення яких продемонстровано, що фізіологічний розчин може зменшити передачу вірусів через ефект прямого видалення вірусних частинок із поверхневої рідини [3, 5]. З погляду механіки пропонується таке пояснення: ізотонічний (фізіологічний) розчин змінює гелеутворювальні властивості муцину та поверхневий натяг рідкої плівки на епітелії дихальних шляхів, що зумовлює менше утворення крапель і фосфоліпідних везикул, отже, й менше вивільнення видихуваних біоаерозолів [4]. Окрім того, підвищена іонізація біоаерозолів, спричинена змочувальним ефектом NaCl, може змусити легше захоплення та кращу фільтрацію мікрокраплин фільтрувальним матеріалом. Продемонстровано, що дрібнодисперсний біоаерозоль NaCl не так глибоко проникає у матеріал стандартних масок для обличчя (FFP1 і N95), як біоаерозоль на основі кукурудзяної олії [5].

Зволоження та покращення мукоциліарного кліренсу

МЦК є основним первинним вродженим захисним механізмом дихальних шляхів і легень, що безперервно очищає їх від пилу, інфекційних та інших частинок за допомогою циклічних рухів епітеліальних війок. Рухливість війок епітелію залежить від температури, рН та вологості. Пересихання респіраторного слизу пригнічує циліарну функцію. Гіпервентиляція та підвищена температура тіла за респіраторних інфекцій прискорюють висихання слизових оболонок. Експериментально доведено таке: якщо слизова оболонка залишається дегідратованою $>15-18$ хв, зволоження повітрям або промивання водою більше не здатне відновити рух війок; цього можна досягти лише застосуванням фізіологічного розчину. Під час використання різних методик продемонстровано, що ізотонічний сольовий розчин позитивно впливає на частоту биття війок, усуває ціліостаз і створює оптимальні умови для роботи МЦК як у фізіологічних умовах, так і при ушкодженні епітелію [6, 7].

Гідратаційні ефекти сольових розчинів (0,9-7,0%) були задокументовані при хронічних захворюваннях дихальних шляхів, пов'язаних зі зневодненням муцинів у дихальних шляхах та/або легень [8, 9]. Для сухого носа чи горла ізотонічний (фізіологічний) розчин є засобом вибору з метою зволоження та відновлення очищувальної функції слизових оболонок. Окрім того, медичні працівники, які носять добре підібрані маски для обличчя, повідомляють, що менше страждають від сухості в носі та роті, якщо використовують ізотонічний сольовий розчин для промивання носа чи спреї 2 р/день – уранці, а також увечері [4].

Взаємодія сольового розчину із SARS-CoV-2

NaCl як іонізований розчин може впливати на інфекційність вірусу SARS-CoV-2, взаємодіючи з його іонними чи електростатичними зарядами. Machado та співавт. [10] продемонстрували, що

реплікація SARS-CoV-2 дозалежно інгібуюється розчином 0,8-1,7% NaCl у культурі клітин Vero CL-81. Інгібування вірусної реплікації розпочиналося з концентрації 0,6%, згодом збільшувалося до 50% пригнічення при концентрації 0,9% (ізотонічний розчин) і досягло 100% пригнічення за концентрації 1,5% (м'який гіпертонічний розчин). Однак автори зазначають, що сольовий розчин не має прямого впливу на сам вірус SARS-CoV-2: попередня обробка вірусу розчином не могла пригнічувати подальшу реплікацію вірусу в клітинах-хазяїнах.

Автори запропонували різні механізми, що лежать в основі ефекту пригнічення реплікації SARS-CoV-2:

- 1) гіперосмотичний стрес, спричинений NaCl, що зумовлює інгібівання SARS-CoV-2 (втім, малоімовірно, оскільки не було продемонстровано прямого впливу на вірус);
- 2) зниження експресії сигнального шляху фосфокінази C (однак для відсутнього зниження регуляції потрібен час);
- 3) деполіаризація клітин-господарів через апікальні канали ENaC – основні іонні канали, які регулюють обмін натрію в клітинах респіраторного епітелію.

Крім того, висувається припущення, що інгібіторний ефект NaCl пов'язаний з ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ-2) – вхідним рецептором для вірусу SARS-CoV-2, який присутній у носі, ротоглотці та дихальних шляхах [4].

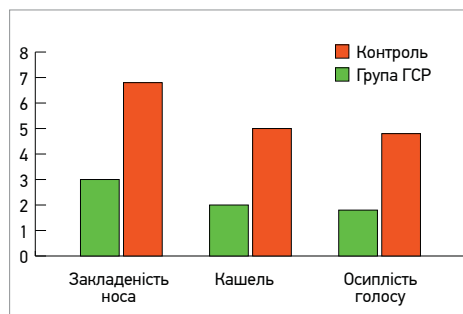


Рис. 1. Три симптоми коронавірусної ГРВІ, які найбільше реагували на сольові промивання носа в дослідженні ELVIS (адаптовано за Ramalingam S. et al. [3])

Примітка: на вертикальній шкалі зазначено кількість днів до зникнення симптомів у групі; всі різниці між групами є статистично значимими.

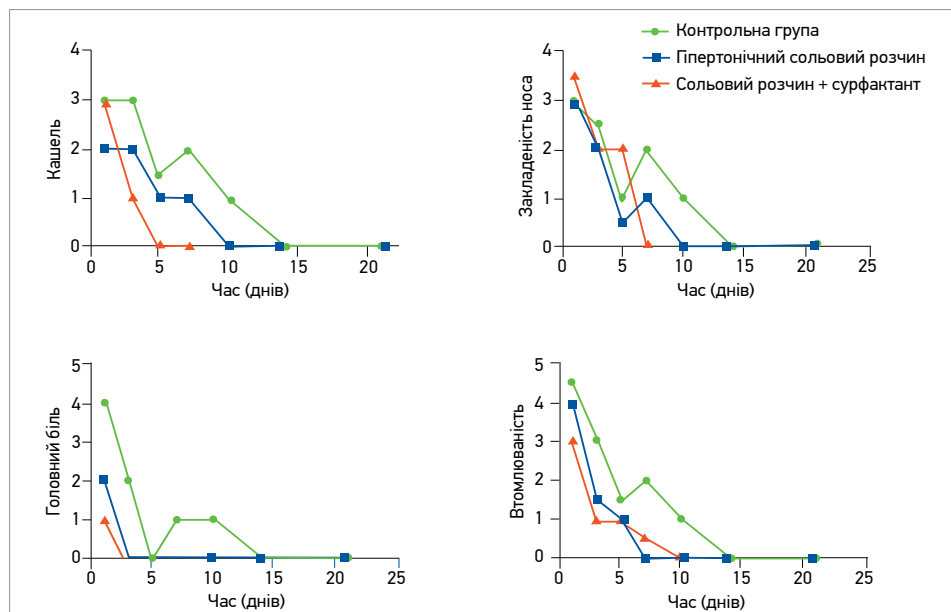


Рис. 2. Кількість днів до зникнення симптомів у пацієнтів з COVID-19

Примітка: медіанні оцінки надані пацієнтами впродовж 3 тиж дослідження [2].

Підвищення концентрації сольового розчину зумовлювало негайну дозалежну стеричну перешкоду в конфігурації рецептора АПФ-2 для зв'язування ангіотензину II. Інгібування розпочиналося при концентрації 100 ммоль (0,58%) NaCl, що близько до мінімальної ефективної інгібувальної концентрації розчину на реплікацію SARS-CoV-2 (0,8% NaCl) [11].

Активність мієлопероксидази та утворення HOCl

Додавання NaCl до середовища епітеліальних або фагоцитарних клітин *in vitro* спричиняє зсув активності ферменту мієлопероксидази (МПО) від перекисного окислення з утворенням перекису водню (H_2O_2) до хлорування (з утворенням хлорноватистої кислоти, HOCl). HOCl є сильним окислювачем і основним діючим компонентом хлорноватистих відбілювачів та дезінфектантів з експериментально підтвердженою ефективністю проти вірусів усіх типів [4]. Вплив NaCl на МПО спостерігається вже при концентрації 10 ммоль (0,058%), тоді як віруліцидний ефект HOCl – за 0,09-1,7% NaCl [12]. Активність МПО людини в нейтрофілах проявляється за 25-140 ммоль NaCl (0,14-0,82%), а фагоцитоз патогенів потребує постійного надходження хлорид-іонів (Cl^-) для підтримки утворення HOCl у фагосомах [13].

Отже, епітеліальні клітини мають вроджений протівірусний імунний механізм, виробляючи HOCl із хлорид-іонів, донором яких може бути розчин NaCl. Ramalingam і співавт. [12] перевірили інгібіторний ефект NaCl на низці вірусів різних типів, ДНК, РНК-вірусів, оболонкових та безоболонкових. **У присутності NaCl виявлено пригнічення реплікації вірусу простого герпесу, коронавірусу людини 229E (HCoV-229E), респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу грипу А, вірусу Коксаки В3.**

Реалізація механізмів у клінічну користь

У контексті лікування та профілактики звичайної застуди чи грипу дослідження свідчать про доцільність як гострого, так і профілактичного використання зрошень сольовим розчином. Користь зрошення сольовим розчином для сприяння одужанню від застуди визнана Всесвітньою організацією охорони здоров'я [14, 15]. Що стосується лікування пацієнтів із COVID-19, то в більшості ПЛР-позитивних осіб інфекція перебігає як безсимптомне чи легке захворювання. Ключовим завданням є попередження зараження контактних осіб. Оскільки передача вірусу може відбуватися через біоаерозоль у період до появи перших симптомів, ефективні гігієнічні заходи, як-от полоскання носа та горла сольовим розчином, слід розпочати якнайраніше, що пропонує Німецьке товариство лікарняної гігієни [4]. Наявні докази також надають раціональні аргументи для його застосування з метою стримування та полегшення легкої інфекції COVID-19, якщо лікування розпочато протягом 48 год після появи симптомів.

Для визначення оптимальної концентрації сольового розчину та частоти застосування потрібно провести додаткові дослідження, хоча попередні дані підтверджують використання як ізотонічного, так і гіпертонічного розчину NaCl. Ізотонічний (фізіологічний) розчин може бути пов'язаний з меншими побічними ефектами [4].

В підсумку автори наголошують **на подвійному сенсі застосування солевих розчинів під час пандемії COVID-19 – профілактичному та лікувальному** [4]. З одного боку, соловий розчин у формі назального спрею або ополіскувача для носа та ротової порожнини завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям обмежує утворення інфікованого біоаерозолі, а також передачу вірусу. Зволожувальні властивості NaCl виправдовують поєднання гігієни носової порожнини із сучасною маскою для обличчя та дотриманням дистанції. З іншого боку, виявлено багато механізмів сольового розчину, які посилюють вроджені первинні захисні механізми, як-от МЦК і МПО; вони доповнюються різними механізмами, що пригнічують реплікацію SARS-CoV-2. Важливо зазначити, що всі корисні ефекти розчину NaCl реалізуються в концентраціях, які наразі широко використовуються і представлені в аптеках як безрецептурні засоби. **Численні механізми дії виправдовують раннє застосування солевих розчинів із перших проявів симптомів COVID-19 з метою полегшення перебігу та прискорення одужання.**

Клінічні дослідження солевих зрошень при COVID-19

Вторинний аналіз даних пілотного рандомізованого контрольованого дослідження Edinburgh and Lothians Viral Intervention Study (ELVIS) демонструє, що зрошення носа та полоскання горла гіпертонічним соловим розчином (ГСР) зменшує тривалість коронавірусної інфекції верхніх дихальних шляхів у середньому на 2,5 днів [3].

Дослідження ELVIS було проведено незадовго до початку пандемії COVID-19 за участю 66 дорослих із гострими вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів [16]. Протягом 48 год після появи симптомів пацієнтів рандомізували до групи втручання (n=32) або контрольної (n=34) групи. Група втручання виконувала промивання носа ГСР удвома стільми разів, скільки було необхідно (максимум 12 р/день). Учасники контрольної групи одужували від ГРВІ без додаткових втручань. Мазки з носа, зібрані під час набору в групи та насамперед уранці 4 дні поспіль під час дослідження, відправлялися в лабораторію для дослідження. В обох групах учасники вели щоденник, який містив Вісконсинську анкету симптомів верхніх дихальних шляхів (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21) протягом щонайбільше 14 днів або до повернення хорошого самопочуття протягом 2 днів поспіль.

У результаті застосування ГСР зменшило тривалість захворювання на 1,9 днів (p=0,01), скоротило прийом безрецептурних ліків на 36% (p=0,004), передачу інфекції у домашніх умовах на 35% (p=0,006) і виділення вірусу на $\geq 0,5 \log_{10}/d$ (p=0,04) у групі втручання порівняно з контролем [16].

Після початку пандемії COVID-19 автори дослідження провели повторний аналіз даних ELVIS з акцентом на пацієнтах, інфікованих коронавірусами [3]. Коронавіруси були другою за поширеністю причиною ГРВІ після риновірусів. Коронавірусами загалом було інфіковано 15 осіб: 7 хворих із групи втручання, 8 – із контрольної групи. В групі втручання 4 учасники були інфіковані α -коронавірусами (HCoV 229E, HCoV NL63) і 3 – β -коронавірусом (HCoV HKU1). У контрольній групі 2 осіб були інфіковані α -коронавірусом (HCoV NL63), а 6 – β -коронавірусом (HCoV OC43, HCoV HKU1).

Аналіз продемонстрував, що тривалість захворювання була нижчою в групі втручання порівняно з контрольною групою серед пацієнтів, інфікованих коронавірусами: середня кількість днів становила 5,6 (1,4) проти 8,1 (2,9). Скориставшись t-тестом для двох вибірок, автори встановили, що тривалість інфекції скорочувалася на 2,6 днів (95% довірчий інтервал (ДІ) від -5,2 до 0,05; p=0,054). Різниця в тривалості закладеності носа складала -3,1 днів (95% ДІ від -6,0 до -0,2; p=0,04), кашлю - -3,3 днів (95% ДІ від -5,9 до -0,7; p=0,02), осиплості голосу - -2,9 днів (95% ДІ від -5,6 до -0,3; p=0,03) на користь застосування промивань соловим розчином (рис. 1).

Отже, **ГСР може бути безпечним, ефективним і загальнодоступним засобом для полегшення симптомів та прискорення одужання пацієнтів із COVID-19 нетяжкого перебігу** [3].

Проміжний аналіз відкритого рандомізованого контрольованого дослідження з оцінки ефектів зрошення носа в негоспіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою був опублікований K.S. Kimura та співавторами [2]. До випробування залучали лише пацієнтів із позитивним діагностичним тестом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу на вірус SARS-CoV-2. Пацієнти були залучені до дослідження протягом 24 год після тестування та отримали мазки, середовище для збереження вірусу, щоденник оцінювання симптомів, що містить модифіковану версію Вісконсинського опитувального симптомів верхніх дихальних шляхів (WURSS-21). Пацієнти були рандомізовані в одну із 3 груп лікування: зрошення 2 р/день 250 мл ГСР; зрошення 2 р/день ГСР, що містить додатково 1% сурфактанта (ГСР+С); контрольна група без втручання. Учасники самостійно брали в себе заплановані мазки із середніх

носових раковин, реєстрували температуру тіла та показники симптомів протягом 21 дня.

Проміжний аналіз був виконаний з даними перших 45 пацієнтів: 17 хворих у контрольній групі та по 14 осіб у групах ГСР і ГСР+С. Групи були зіставними за віком, статтю, супутніми захворюваннями й іншими демографічними та/або клінічними характеристиками. Середня кількість симптомних днів до встановлення діагнозу коливалася від 2,0 до 2,5 і не відрізнялася між групами. Показники вибування з дослідження також були схожими: по 3 пацієнти в кожній групі вибули через втрату зв'язку.

Загальна оцінка симптомів після надання хворими відповіді на запитання «Наскільки ви відчуваєте себе хворим сьогодні?» постійно знижувалася під час дослідження в усіх групах лікування з тенденцією до більш раннього зникнення симптомів у групах втручання: медіана – 14 днів для КГ, 10 днів – для ГСР і ГСР+С (p=0,16). Була отримана статистично значима різниця в середній кількості днів до зникнення симптомів закладеності носа (КГ 14 днів; ГСР 5 днів; ГСР+С 7 днів; p=0,04) і головного болю (КГ 12 днів; ГСР 3 дні; ГСР+С 5 днів; p=0,02). Крім того, спостерігалася тенденція до відмінностей між групами щодо кашлю (p=0,19) та втомлюваності (p=0,17) (рис. 2).

Автори дійшли висновку, що **промивання носа може скоротити тривалість симптомів і має потенціал як широко доступне та недороге втручання для зменшення тягаря захворювання**. Додаткові ефекти поверхнево-активної речовини залишаються незрозумілими, оскільки вплив ГСР і ГСР із додаванням сурфактанта на симптоми був майже еквівалентним. Окрім того, повідомлялося, що промивання носа розчином

із сурфактантом пов'язане з деякими проблемами переносимості в цій підгрупі пацієнтів.

При розгляді практичних аспектів промивання носа соловим розчином у пацієнтів із підтвердженим COVID-19 автори висловлюють застереження, оскільки зрошення потенційно може розсіяти вірусні частинки чи забруднити поверхні в безпосередній близькості. Вірус SARS-CoV-2 може залишатися на пластикових і металевих поверхнях протягом тривалого періоду часу, інші типи вірусів також можна виявити в рідині для промивання носа. З огляду на цей ризик у поточному дослідженні брали участь лише пацієнти, які могли самоізолюватися і проводити зрошення у ванній кімнаті окремо від інших побутових контактів.

Попередні результати випробування не надають змоги визначити, чи впливають зрошення на вірусне навантаження та/або розповсюдження. Автори припускають, що як ГСР, так і ГСР+С можуть зменшити виділення вірусів, а також планують опублікувати висновки після аналізу ПЛР-мазків із носа від усіх учасників дослідження.

При цьому дані, отримані у двох клінічних дослідженнях (одне – за участю пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів, спричиненими в т. ч. сезонними коронавірусами, інше – за участю симптомних пацієнтів із підтвердженою COVID-19), свідчать про важливість зрошення порожнини носа ГСР, розпочатого протягом 48 год після появи симптомів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води для м'якого промивання носа



* «Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2020, 2021 рр.
Реклама медичних виробів. «Хьюмер 050 Гіпертонічний», «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей». Декларація відповідності №Н050/01/UA, №Н150/01/UA. Виробник: «Лабораторії УРГО», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання. DMLA.HUM.20.05.02



Просканув
та дізнайся
більше!

ЯК РОЗБУДИТИ «СПЛЯЧІ» КЛІТИНИ?

Комплексне лікування для
відновлення функцій клітин в стані

ГІБЕРНАЦІЇ



**Блокатор ішемічного каскаду,
зменшує системне фонове
запалення**

Дозування: по 30 мг 2 р/д на 100 мл NaCl 0,9%
в/в 30 хв. Швидкість інфузії – 40 крап/хв
Тривалість терапії 14 днів



КСИЛАТ®

**Джерело енергії
у постковідний період**

Дозування: по 200 мл 1 р/д в/в
Швидкість інфузії – 90 крап/хв
Тривалість терапії 14 днів



ТІВОРЕЛЬ®

**Відновлення роботи
серцево-судинної системи**

Дозування: по 100 мл 1 р/д в/в 45 хв
Швидкість інфузії – 30 крап/хв
Тривалість терапії 14 днів

ЮРІЯ·ФАРМ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксаврон

Склад: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **Фармакологічні властивості.** На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, прискорюючи відновлення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **Протипоказання.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **Спосіб застосування та дози.** Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл натрію хлориду 0,9 %. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тривалість терапії може бути скорочена, залежно від клінічного стану пацієнта. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаківці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 30 мл в ампулах скляних по 2 ампули у контурній чарунковій упаківці, по 1 чарунковій упаківці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаківці, по 1 чарунковій упаківці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаківці, по 2 чарункові упаківки у паці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA167801/01 по 21.06.2023

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТІВОРЕЛЬ® (ТІВОРЕЛЬ)

Склад: 1 мл розчину містить 42 мг арпінну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину, допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Фармакологічна група.** Допомагі засоби для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Код АТХ B05X B. **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. Терапевтичний ефект досягається шляхом активації парасимпатичної вегетативної системи. Арпін – належить до класу унікально незамінних амінокислот і є активним клітинним регулятором життєво важливих функцій організму. Арпін чинить антигіпертензивну, мембраностабілізуювальну, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор процесів енергозабезпечення. Арпін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, аділатину, включається в процес фібрінолізу, сперматогенезу, чинить мембранополіаризувальну дію. Арпін є одним з основних субстратів у циклі синтезу оксидів в печінці. Гіперосмізмний ефект реалізується шляхом активації парасимпатичної вегетативної системи. Чинить вазодилататорну дію завдяки антиоксидантній, антигіпертензивній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процес енергозабезпечення в гепатоцитах. Арпін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, прискорює синтез протеїнів адгезії, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, прискорює синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньких м'язів судинної стінки. Левокарнітин бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окиснення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонів тіл. У людини фізіологічній потребі у карнітині поповнюється за рахунок споживання продуктів харчування, що містять карнітин, та шляхом ендогенного синтезу в печінці і тримітоліміну. Найбільша концентрація левокарнітину визначається в лізальній тканині, в м'язах та печінці. **Показання.** Ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда та стан після перенесення гострого інфаркту міокарда, стенокардія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до пре-

парату. Тяжкі порушення функцій нирок, гіперхлоремічний ацидоз, алергічні реакції в анамнезі; застосування калієвберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно краплинно з швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Дозова доза препарату – 100 мл розчину. Побічні реакції: гіпертермія, відчуття жару, помота у тілі, 3 бою кістково-м'язової системи, біль у суглобах, 3 бою травного тракту; сухість у роті, нудота, блювання, біль у животі, діарея, 3 бою шкіри та підшкірної клітковини; зміни в місці введення, включаючи гіперемію, відчуття свербіж, білдість шкіри, аж до акроціанозу, 3 бою імунної системи; реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, 3 бою серцево-судинної системи; коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця, 3 бою нервової системи; головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судороги, тремор, частіше при перевищенні швидкості введення. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA1506701/01 по 06.04.2021 р.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксилат®

Склад: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцій хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнезії хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магнезій хлорид) 0,1 мг. **Фармакологічна група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ B05X A31. **Фармакологічні властивості.** Основними діючими речовинами препарату є ксилітол і натрію ацетат. Ксилітол – гіпоосмолісний спирт, який при внутрішньовенному введенні швидко включається у загальний метаболізм. Чинить виражену антигиперосмолісну дію, є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом. Ксилітол – це природний проміжний продукт вуглеводного обміну у людей, тому має низьку токсичність і добру переносимість. Натрію ацетат належить до залужуючих засобів сповільненої дії. **Показання.** Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби в вуглеводах. **Протипоказання.** Гіперосмоларна кома, анурія, набряки, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим вводять внутрішньовенно краплинно, з швидкістю 50-70 крапель на хвилину, тобто 210-210 мл/год або 150-210 мл/год. Максимальна доза: дорослим – 2100 мл на добу або 1,5 г ксилітолу/кг маси тіла/добу. Мінімальна швидкість інфузії – 210 крапель на хвилину – 0,15 г ксилітолу/кг маси тіла/добу. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я. РС МОЗ України: UA10701/01 №468 від 27.07.2013. Перед застосуванням або призначенням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Препарати мають протипоказання. Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. 03038, м. Київ, вул. Амосова, 10. Тел./факс: (044)275-01-08, 275-92-42. www.uf.ua

А.І. Витриховський, д.м.н., доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти ВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», заслужений лікар України, лікар-кардіолог вищої атестаційної категорії Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру

COVID-19 і гібернація міокарда: як розбудити «сплячі» клітини?

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), яку спричиняє новий коронавірус SARS-CoV-2, призвела до стрімкого зростання кількості хворих і високої смертності в усьому світі [1]. Незважаючи на тропізм SARS-CoV-2 до легень, у разі COVID-19 наявний високий ризик розвитку поліорганної недостатності, в тому числі через ураження серцево-судинної системи (ССС). Було опубліковано значну кількість наукових робіт, які підтвердили здатність SARS-CoV-2 впливати на кардіоваскулярну систему. Статистичні дані свідчать, що 50% інфікованих пацієнтів мають мультиморбідність, частота якої збільшується до 72% за тяжкого перебігу COVID-19. Окрім того, хворі часто мають супутні серцево-судинні захворювання (ССЗ) та кардіоваскулярні чинники, які включають цукровий діабет, метаболічний синдром і артеріальну гіпертензію, що асоціюються з підвищеним ризиком несприятливого перебігу коронавірусної інфекції та смерті пацієнтів [2, 3].

COVID-19 і вплив на ССС

Відомо, що SARS-CoV-2, крім респіраторної системи, здатен спровокувати й ураження ССС [3]. За даними літератури, поширеність ушкодження міокарда при COVID-19 становить від 5 до 28% [4]. Патогенез ураження міокарда SARS-CoV-2 значною мірою пов'язаний із рецепторами до ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2), які, крім легеневої тканини, також містяться в міокарді й ендотелії. Результати дослідження J. Adu-Amankwaah і співавт. (2021) продемонстрували, що ураження міокарда при COVID-19 відбувається через прямий та опосередкований вплив і може супроводжуватися розвитком міокардиту, гострого коронарного синдрому та різноманітних порушень серцевого ритму (рис.) [4]. Результати нещодавнього систематичного огляду (n=52 609) навели переконливі докази несприятливого впливу перенесеної COVID-19 на стан серцевого м'яза [5]. Прямі дії вірусу пов'язані з його здатністю зв'язуватися з рецепторами АПФ-2, що й зумовлює пряме ушкодження кардіоміоцитів [6]. Опосередкований вплив SARS-CoV-2 здійснюється через ураження респіраторної системи й ендотелію [7].

Динамічні спостереження за пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2, продемонстрували, що порушення з боку ССС наявні не лише в гострий період хвороби, який триває <4 тиж., а й можуть тривало зберігатися (>12 тиж.), змінюватися з часом, зникати та знову з'являтися, торкаючись багатьох систем організму. Це пов'язано з тим, що цитокіновий шторм, який лежить в основі розвитку та прогресування коронавірусної інфекції, спричиняє серйозні наслідки для організму загалом, які призводять до розвитку постковідного синдрому (post-COVID-19) – симптомокомплексу, що характеризується мультисистемальним клінічним станом після перенесеної COVID-19, за якого SARS-CoV-2 в організмі пацієнта вже не виявляється, але сукупність умовлених ним ушкоджень органів і систем завдає значної шкоди організму. У дослідженні D. Ayoubkhanі та співавт. (2021) було проаналізовано перебіг захворювань у 47 780 хворих на COVID-19 після виписки зі стаціонару. У третини пацієнтів через 140 днів спостерігалися порушення з боку ССС, а також респіраторні й неврологічні розлади [9].

Ключовою ланкою патогенезу COVID-19 є розвиток цитокінового шторму та надмірної неконтрольованої імунної відповіді, які характеризуються активацією та проліферацією насамперед макрофагів і Т-лімфоцитів, гіперпродукцією прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18, фактор некрозу пухлини та ін.) [10, 11]. Кардіоваскулярні ускладнення на тлі COVID-19 супроводжуються підвищенням рівня високочутливого серцевого тропоніну І, МВ-фракти креатиніназіа, С-реактивного білка та NT-proBNP. У дослідженні Q. Deng і співавт. (2020) у 37,5% пацієнтів під час госпіталізації виявлено підвищення рівня серцевого тропоніну [12]. Гостре міокардіальне

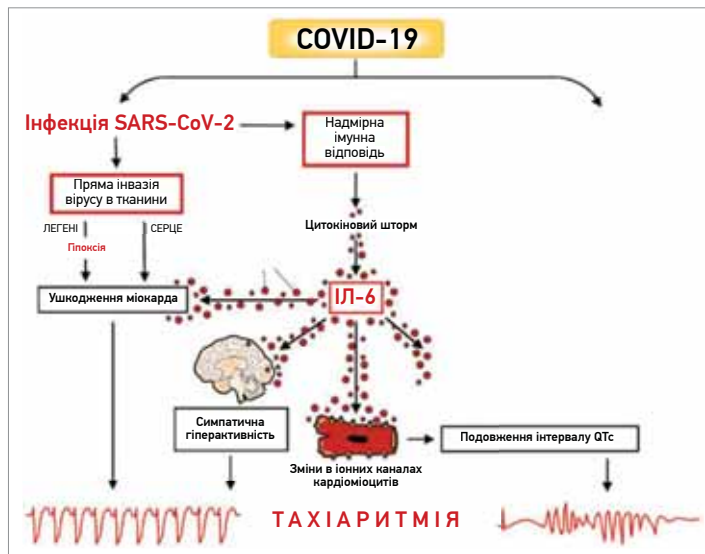


Рис. Ураження ССС у разі COVID-19 [8]

ушкодження при COVID-19 може бути пов'язано з процесом неішемичного генезу (наприклад, розвиток міокардиту чи кардіоміопатії) або з міокардіальною ішемією [13].

Гібернація міокарда як механізм адаптації до ішемії

Як відомо, в серцевому м'язі реалізуються внутрішні компенсаторні механізми, спрямовані на підвищення стійкості міокарда до потенційно летального ішемічного ураження, що призводить до некрозу. Гібернація міокарда – механізм адаптації до тривалої гіперперфузії, який характеризується порушенням локальної скоротливості лівого шлуночка, що розвивається у відповідь на помірне зниження коронарного кровотоку.

Причини, що призводять до гібернації клітин, такі:

- ішемія;
- фонове запалення;
- інсулінорезистентність;
- ацидоз;
- анаеробний метаболізм;
- енергодефіцит.

Гібернація міокарда супроводжується змінами метаболізму, які включають уповільнення чи припинення більшості енергозалежних процесів, що може призводити до глибших порушень клітинної функції, нездатності підтримувати йонну рівновагу. Ключовою метою гібернації є забезпечення життєздатності клітин в очікуванні відновлення кровотоку. Глибоке пригнічення функції при «сплячому» міокарді триває невизначено довго; якщо кровоток не покращується, зміни прогресують аж до некрозу серцевого м'яза. Важливо розуміти, що навіть короткий епізод ішемії сповільнює відновлення запасів аденозинтрифосфату, тому протидія виснаженню цих запасів здатна

захистити кардіоміоцити від загибелі внаслідок «енергетичного голоду».

Враховуючи патогенетичні ланки ураження SARS-CoV-2, включно з порушенням окисно-відновного гомеостазу, що потенціює запальні зміни, крайньою формою яких є розвиток цитокінового шторму, зменшення агресивної запальної відповіді потенційно може знизити ушкодження міокарда при COVID-19 [14]. Відповідно, застосування кардіопротекторної терапії є обґрунтованим у комплексному лікуванні пацієнтів із COVID-19.

Кардіопротекція в лікуванні COVID-19: як розбудити «сплячі» клітини?

З огляду на тропізм коронавірусу до міокарда в терапевтичних стратегіях лікування COVID-19 важливе місце відводиться застосуванню кардіопротекторів. Сучасна концепція кардіопротекторної терапії включає дію на метаболічні процеси, своєчасну профілактику ушкоджувальних впливів і нормалізацію обмінних процесів міокарда. Останніми роками парадигма лікування пацієнтів із ССЗ зазнала значних змін, що пов'язано не лише з еволюцією розуміння патогенезу ССЗ, а й пандемією COVID-19, яка призводить до ендотеліальної дисфункції, недостатності енергетичних субстратів у мітохондріях кардіоміоцитів, негативно впливає на мікроциркуляторне русло, що своєю чергою призводить до ішемічних змін.

На сучасному етапі в стратегіях кардіопротекції спостерігається зміщення акцентів у бік інноваційних підходів, що забезпечують не лише повноцінний коронарний кровоток, а й ефективну мікроциркуляцію, корекцію ендотеліальної дисфункції, а також



А.І. Витриховський

підтримку енергетичних процесів на рівні кардіоміоцитів. Останніми роками дедалі більше уваги приділяється препаратам, що мають властивості ендотеліопротекторів, антиоксидантів, мембранопротекторів та інгібіторів каталітичних ферментів.

Едаравон (Ксаврон®) – низькомолекулярний антиоксидантний засіб, блокатор ішемічного каскаду, який швидко нейтралізує широкий спектр вільних радикалів, пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів і захищає ендотелій від ушкоджень. Едаравон має здатність швидко нейтралізувати вільні радикали, гальмувати перекине окиснення ліпідів, захищаючи клітини від руйнування, активувати ферменти антиоксидантного захисту, що підтверджує доцільність його застосування при COVID-19 [16].

Із метою кардіопротекторної терапії в лікуванні COVID-19 доцільним є застосування амінокислот L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®). L-аргінін покращує мікроциркуляцію, забезпечуючи стійку вазодилатацію, чинить мембраностабілізуючу, цитопротекторну й антиоксидантну дію, збільшує вміст оксиду азоту (NO) [15]. Завдяки антиоксидантним, антибактеріальним і протівірусним ефектам NO, а також його дезінтоксикаційним властивостям на сьогоднішній день L-аргінін є одним із потенційних засобів для корекції серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із COVID-19 [16, 17]. Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження G. Fiorentino та співавт. (2021), в якому оцінювали ефективність застосування L-аргініну (1,66 г 2 р/добу) в госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (n=90), продемонстрували, що додатковий прийом перорального L-аргініну асоційований із меншою тривалістю стаціонарного лікування хворих на COVID-19 і достовірно знижує потребу в респіраторній підтримці після 10 діб лікування [18]. Своєю чергою, L-карнітин сприяє отриманню енергії з жирних кислот, чинить імуномодулювальну дію, пригнічуючи вивільнення прозапальних цитокінів, є прямим антиоксидантом і відомим кардіопротектором, запобігає апоптозу клітин, що покращує провідність і метаболізм у міокарді.

При внутрішньоклітинному енергодефіциті та метаболічних розладах на тлі COVID-19 раціональним є застосування препаратів на основі ксилітолу (Ксилат®), який є незалежним від інсуліну джерелом енергії, стабілізує енергетичні процеси всередині клітин, підвищує енергетичну ефективність метаболізму, нормалізує водно-електролітний баланс і проявляє виражену протикетогенну дію [19].

Отже, сучасні дані свідчать, що застосування таких фармакологічних засобів, як едаравон (Ксаврон®), комбінація L-аргініну та L-карнітину (Тіворель®) і ксилітолу (Ксилат®), які презентує вітчизняна фармацевтична компанія «Юрія-Фарм», є доцільним для запобігання можливим новим кардіоваскулярним подіям, прискорення процесів відновлення нормального функціонування ССС, поліпшення реабілітаційних заходів і зниження ймовірності летальних наслідків. Ця схема лікування дасть змогу «розбудити» та відновити функцію клітин, що перебувають у гібернації.

Список літератури знаходиться в редакції.



Регданвімаб — інноваційний засіб на основі моноклональних антитіл для лікування COVID-19, який пройшов авторизацію ЕМА. Коли препарат стане доступним в Україні?

Моноклональні антитіла (mAbs) почали застосовувати в медицині з 1970-х років переважно для лікування онкологічних захворювань. Останнім часом у зв'язку з розвитком біотехнологій сфера їх застосування значно розширилася та включає лікування низки інфекційних захворювань. Уточнення патогенетичних механізмів розвитку коронавірусної хвороби (COVID-19) і створення mAbs проти SARS-CoV-2 визначило нові молекулярні мішені та сформувало умови для персоналізованого підходу до противірусної терапії. У цьому огляді ми розглянемо механізм дії mAbs, які дозволені для лікування COVID-19, і наведемо найновіші докази їхньої клінічної ефективності.

У патогенезі COVID-19 виділяють дві фази. Перша фаза розвивається внаслідок прямої цитопатичної дії вірусу SARS-CoV-2, який потрапляє до клітини шляхом зв'язування з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE2) за допомогою рецепторзв'язувального домену (RBD) S1-субодиниці спайкового глікопротеїну, тоді як трансмембранна S2-субодиниця зумовлює злиття вірусної оболонки з клітинною мембраною. Друга фаза спричинена гіперімунною відповіддю організму та характеризується широким спектром системних клінічних проявів різного ступеня тяжкості, котрі чітко корелюють із віком і наявністю в пацієнта чинників ризику. Відповідно, ключову роль відіграє адекватна терапія, скерована на пригнічення розвитку неконтрольованого процесу, індукованого вірусом, й асоційованого з нею каскаду імунопатологічних реакцій [1].

Методи й засоби терапії залежать від фази COVID-19 і стану хворого, але єдина тактика ведення та лікування пацієнтів на сьогодні досі відсутня. Отже, лікування пацієнтів із COVID-19 є складним і малопередбачуваним процесом; потрібно постійно враховувати індивідуальну клінічну ситуацію, спираючись на чинні рекомендації з високим ступенем достовірності. З одного боку, лікарі всього світу стикаються з проблемами інтерпретації й імплементації результатів численних клінічних випробувань, що проводяться та публікуються з такою швидкістю, яка раніше не траплялася. З іншого боку, інформаційна база наукових доказів постійно оновлюється, що дає лікарям унікальну можливість застосовувати в щоденній клінічній практиці найбільш ефективні та безпечні методи лікування коронавірусної інфекції.

Терапевтичні мішені COVID-19: що нового?

Молекулярний механізм розвитку COVID-19, визначений як «цитокіновий шторм», дав можливість спочатку виділити напрями терапевтичного втручання, на які можна було би впливати за допомогою вже наявних фармацевтичних препаратів.

У червні 2020 року R.A. Siemieniuk і співавт. опублікували результати метааналізу 206 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та 189 наукових публікацій, у яких оцінювалися 84 схеми лікування COVID-19. Дані систематичного огляду показали, що кортикостероїди знижують смертність у разі тяжких форм COVID-19; ремдесвір може зменшити потребу в штучній вентиляції легень (ШВЛ), але на смертність, найімовірніше, не впливає; інгібітори інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб і сарилумаб), а також інгібітори Янус-кінази (барцитиніб і руксолітиніб) можуть зменшувати тривалість госпіталізації та час перебування на ШВЛ. Інші втручання (азитроміцин, лопінавір/ритонавір, протималарійні, протипаразитарні препарати та β-інтерферон) не мають остаточних доказів переваги застосування [2].

Станом на вересень 2021 року у світі було зареєстровано понад 2900 РКД, в яких активно вивчаються різні схеми терапії переважно тяжких та ускладнених форм COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів. І тільки близько 12% усіх зареєстрованих РКД оцінюють ефективність і безпеку застосування біологічної терапії – реконвалесцентної плазми, внутрішньовенних імуноглобулінів, рекомбінантних противірусних антитіл – попри сприятливий профіль безпеки й успішний історичний досвід застосування цих препаратів під час інших пандемій [3].

Зв'язок між вірусним навантаженням і тяжкістю захворювання в масштабних РКД також не вивчався, хоча вже було встановлено кореляцію між цими двома чинниками та відомо, що S-глікопротеїн є головною мішенню для природних нейтралізуючих антитіл проти SARS-CoV-2, котрі відіграють головну роль у формуванні адаптивного гуморального імунітету при COVID-19. Подальше уточнення молекулярних механізмів патогенезу COVID-19 і доклінічні дослідження на тваринних моделях дали змогу визначити специфічні для SARS-CoV-2 вхідні рецептори як потенційні терапевтичні мішені. Зокрема, було виявлено, що одним із найперспективніших напрямів терапії є застосування mAbs, які блокують зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ACE2, перешкоджають потраплянню вірусу до клітини-мішені та зупиняють його реплікацію (рис. 1) [4-7].

Моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2

Загалом рекомбінантні mAbs є новим класом високо-специфічних біологічних препаратів, які успішно використовують для діагностики та лікування онкологічних, аутоімунних, генетичних і деяких тяжких інфекційних захворювань: гарячки Ебола, сказу, гепатиту С, респіраторно-синцитіальної інфекції в дітей [5, 6].

Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA) розглядає застосування та вбачає велику перспективу mAbs проти RBD спайкового глікопротеїну SARS-CoV-2 як терапевтичного та профілактичного засобу для амбулаторних пацієнтів із легкого та помірного COVID-19, котрі належать до групи ризику ускладненого перебігу. Оновлені рекомендації IDSA ґрунтуються на таких нещодавно отриманих даних: швидке зменшення вірусного навантаження в організмі; специфічність і прогнозованість нейтралізуючої активності mAbs;

можливість формування адекватної імунної відповіді швидше, ніж у разі вакцинації, коли на це потрібно декілька тижнів [8].

На відміну від препаратів реконвалесцентної плазми та внутрішньовенних імуноглобулінів, виробництво яких обмежене кількістю донорів, рекомбінантні mAbs не мають обмежень для масштабування після ідентифікації. За таких умов отримання доказів ефективності та безпеки застосування mAbs проти SARS-CoV-2 і швидке розроблення практичних рекомендацій щодо зниження ризику тяжкого перебігу, госпіталізації і смертності від COVID-19 мають вирішальне значення для клініцистів. Відповідно, Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) за процедурою EUA (Emergency Use Authorization) та інші національні регулятори з огляду на отримані докази схвалюють препарати mAbs проти SARS-CoV-2 для лікування амбулаторних хворих на COVID-19 із високим ризиком ускладненого перебігу.

Препарати mAbs для лікування COVID-19: яка між ними відмінність

Казиривімаб/імдевімаб і бамланівімаб/етесевімаб – рекомбінантні нейтралізуючі mAbs імуноглобуліну людини (IgG1) з активністю проти SARS-CoV-2. Обидва компоненти комбінацій mAbs зв'язуються з різними (які перекривають один одного) епітопами RBD S-протеїну та блокують проникнення вірусу до клітин організму.

Комбінацію казіривімаб/імдевімаб дозволено до застосування в США, Європі, Великій Британії; препарат рекомендовано для лікування та профілактики COVID-19 у дітей віком від 12 років (із масою тіла ≥40 кг) і дорослих. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує використовувати комбінацію казіривімаб/імдевімаб у пацієнтів із легким перебігом COVID-19 і високим ризиком госпіталізації, а також у серонегативних пацієнтів із тяжким перебігом. У таких випадках терапія проводиться разом з іншими препаратами в схемі лікування [9-12].

Комбінацію бамланівімаб/етесевімаб спочатку було схвалено в США для лікування та постконтактної профілактики COVID-19 у дітей (у т. ч. новонароджених) і дорослих із високим ризиком тяжкого перебігу та/або госпіталізації. Надалі FDA переглянуло дозвіл і випустило інформаційний бюлетень, у якому рекомендує застосування комбінації бамланівімаб/етесевімаб тільки для постконтактної профілактики в амбулаторних пацієнтів.

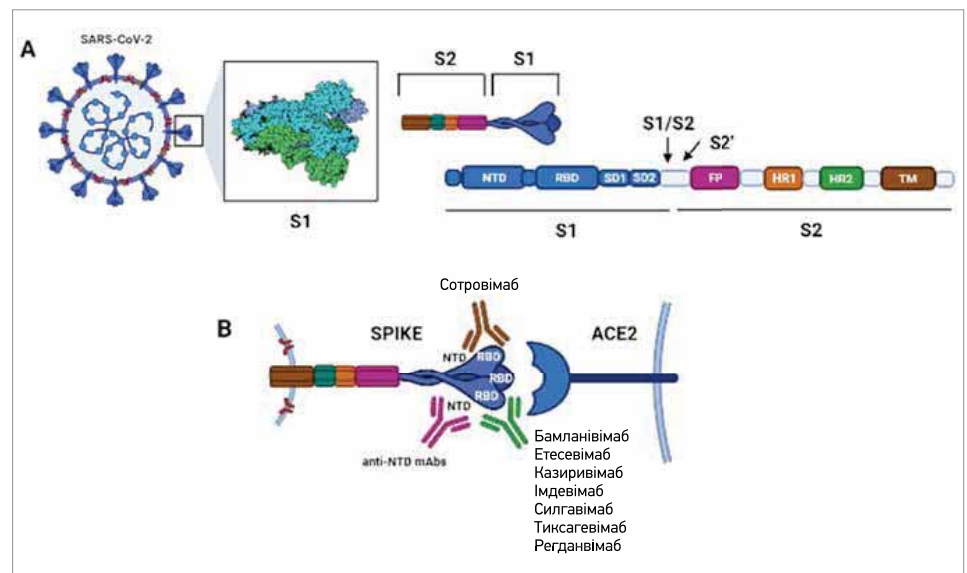


Рис. 1. Схематичне зображення S-протеїну SARS-CoV-2 та його взаємодій із клітинним рецептором (ACE2) і терапевтичними mAbs

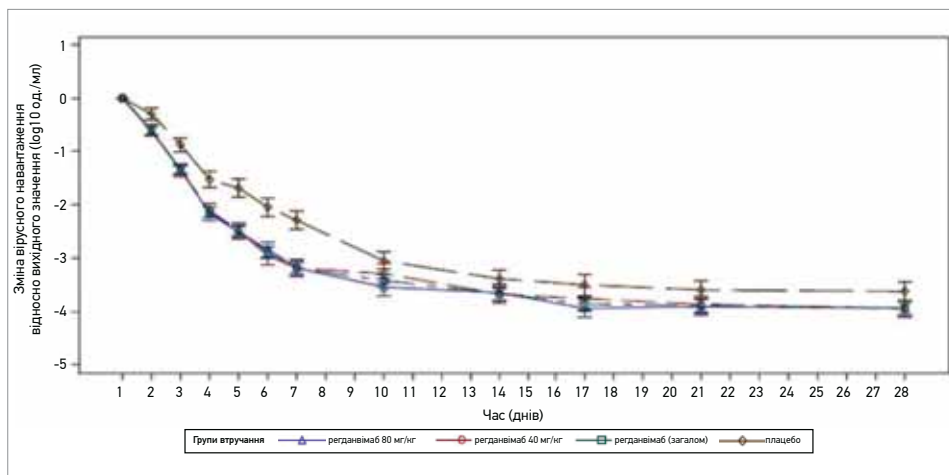


Рис. 2. Динаміка вірусного навантаження (кількість вірусних часточок) у мазках із носоглотки на тлі застосування регданвімабу та плацебо

Своєю чергою, ЕМА спочатку повідомило, що препарат можна застосовувати пацієнтам від 12 років, які не потребують кисневої терапії, але мають високий ризик обтяження перебігу COVID-19. Нині ЕМА зазначає, що пацієнти можуть отримувати комбінацію бамланівімаб/етесевімаб відповідно до національних рекомендацій [13, 14].

Сотровімаб – рекомбінантне mAb з активністю проти SARS-CoV-2, яка забезпечується шляхом прикріплення до RBD S-глікопротеїну вірусу та перешкоджання його проникненню до клітини-мішені. Препарат схвалено у Великій Британії та США для лікування амбулаторних пацієнтів віком понад 12 років (із масою тіла ≥ 40 кг) із COVID-19, що мають високий ризик прогресування хвороби та/або госпіталізації. Відповідно до критеріїв екстреного використання ЕМА схвалили застосування сотровімабу для лікування пацієнтів від 12 років, які не потребують кисневої підтримки, але мають високий ризик прогресування COVID-19 [15-17].

Регданвімаб – рекомбінантне mAb IgG1, що зв'язується з епітопом RBD S-глікопротеїну SARS-CoV-2 і перешкоджає взаємодії з клітинним рецептором ACE2. Блокада з'єднання рецепторів RBD й ACE2 запобігає проникненню вірусу крізь мембрану клітини-мішені та запобігає його реплікації. Регданвімаб одним із перших mAbs отримав централізовану авторизацію ЕМА (жовтень 2020 року). Навесні 2021 року європейський Комітет із питань лікарських засобів для використання людиною (CHMP) ЕМА зробив висновок, що користь регданвімабу переважає ризики його застосування за схваленими показаннями. Прискорення авторизації в ЄС стало можливим завдяки тому, що CHMP уже розглядав дані щодо регданвімабу в ході циклічного огляду (rolling review). Препарат рекомендовано для лікування амбулаторних дорослих пацієнтів із COVID-19, які не потребують кисневої підтримки, але мають високий ризик прогресування й ускладнення інфекції. У таких пацієнтів раннє лікування регданвімабом дає змогу зменшити симптоми коронавірусної інфекції та запобігти госпіталізації [18, 19].

У вересні 2021 року препарат було повністю схвалено в Республіці Корея для лікування COVID-19 у пацієнтів віком понад 50 років із принаймні одним чинником ризику (ожиріння, хронічні серцево-судинні, легеневі, ниркові, печінкові хвороби, діабет і застосування імуносупресорів), а також у пацієнтів із помірними симптомами. Станом на листопад 2021 року курс терапії регданвімабом отримали 21 366 пацієнтів у 127 лікарнях Республіки Корея [20]. Дозвіл на клінічне застосування регданвімабу розглядають регуляторні органи США, Великої Британії, Канади й Австралії [21-23].

У систематичному огляді N. Kreuzberger і співавт. (2021) було проведено порівняльний аналіз плацебо-контрольованих РКД, у яких вивчалися ефективність і безпека mAbs (бамланівімаб/етесевімаб; казіривімаб/імдевімаб; сотровімаб; регданвімаб) проти SARS-CoV-2, схвалених FDA й ЕМА для лікування пацієнтів різних віку, статі й етнічної приналежності з COVID-19 легкого, середнього й важкого ступенів. Ефективність і безпеку застосування mAbs для специфічної терапії COVID-19 оцінювали за такими критеріями: вплив на симптоми; госпіталізація; скорочення кількості смертей від усіх причин на 30-й і 60-й день; небажані ефекти (НЕ) та серйозні побічні явища (СПЯ). За цими критеріями визначили шість РКД за участю 17 495 пацієнтів; усі дослідження були завершені в період із липня по грудень 2021 року; цільова вибірка коливалася від 1020 до 10 000 учасників, середній вік яких становив 42-53 роки (амбулаторні пацієнти в чотирьох РКД) і 61 рік (госпіталізовані пацієнти у двох РКД).

Результати систематичного огляду продемонстрували, що в госпіталізованих пацієнтів (PKD ACTIVE-3, RECOVERY) бамланівімаб може збільшувати ризик розвитку важкого перебігу COVID-19 і виникнення НЕ через 5 днів після лікування та не впливає на час до виписки зі стаціонару. Комбінація казіривімаб/імдевімаб практично не впливає на потребу в ШВЛ і госпітальну смертність порівняно з іншими схемами лікування; даних щодо розвитку НЕ та СПЯ не виявлено.

Щодо амбулаторних пацієнтів (PKD BLAZE-1, Weinreich, COMET-ICE, Eom-21/NCT04602000), то всі досліджувані mAbs у режимі монотерапії знижують ризик госпіталізації та смертність протягом 30 днів після лікування (дані щодо смертності впродовж 60 днів у РКД не вивчалися), а також зумовлюють менше НЕ порівняно з плацебо. Застосування комбінації бамланівімаб/етесевімаб може спричинити більшу кількість серйозних НЕ порівняно з плацебо, не впливаючи при цьому на симптоми COVID-19. Сотровімаб може зменшувати кількість пацієнтів, що потребують кисневої терапії; вплив на розвиток НЕ та СПЯ є незначним. Регданвімаб у будь-якій дозі (40 і 80 мг/кг) зменшує кількість госпіталізацій і смертності; доза 80 мг/кг має менший ризик розвитку НЕ (всі ступені), тоді як доза 40 мг/кг їх практично не спричиняє [24].

Регданвімаб: ключові дослідження клінічної ефективності та безпеки застосування

У середині 2021 року вишлов пресреліз щодо результатів фази багатонаціонального подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження II/III фази (NCT04602000), яке оцінювало ефективність і безпеку застосування таргетного mAb CT-P59 (регданвімаб) в амбулаторних пацієнтів із легким і середньої тяжкості перебігом COVID-19 відповідно до стандартів терапії. У дослідженні взяли участь 1315 пацієнтів на базі 38 глобальних клінічних сайтів. У пацієнтів із легким і середньої тяжкості перебігом COVID-19 і ризиком ускладнення застосування регданвімабу впродовж 7 днів від часу появи симптомів на 72% ($p < 0,0001$) знижувало ризик госпіталізації або смерті до 28-го дня захворювання (первинна кінцева точка); 3,1% проти 11,1% у групі плацебо. Також у групі регданвімабу спостерігалася стійкіша редукція симптомів; час до одужання скоротився щонайменше на 4,2 дня; в пацієнтів із пневмонією прогресування хвороби знизилася на 50% порівняно з групою плацебо [25].

У ході першої частини дослідження (NCT04602000; EudraCT: 2020-003369-20) його учасники були рандомізовані на три групи: CT-P59 (регданвімаб) у дозах 40 і 80 мг/кг і плацебо; всі препарати отримувалися у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Вихідні демографічні та клінічні характеристики між групами були загалом збіжними: середній вік учасників – 51 рік; 87,5% – білі, 12,5% – азіати; жінки – 49,2%; середній ступінь тяжкості COVID-19 мали 57,8% учасників.

Інфекцію SARS-CoV-2 кількісно було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Клінічні прояви, що тривали 7 днів до введення досліджуваного препарату, включали гарячку, закладеність носа, кашель, задишку, біль у горлі та/або м'язах, голови, втому, втрату смаку та/або нюху, діарею тощо.

Результати першої частини РКД виявилися багатонадійними за всіма досліджуваними критеріями. Середній час до конверсії (95% довірчий інтервал – ДІ) у негативний результат ПЛР-тесту до 28-го дня (первинна кінцева точка) становив 12,8 дня (9,00-12,84) у групі CT-P59 40 мг/кг; 11,9 дня (8,94-12,91) – у групі CT-P59 80 мг/кг; 12,9 дня (12,75-13,99) – у групі плацебо (рис. 2). Частка пацієнтів, які досягли конверсії в негативний результат

ПЛР-тесту, в групах регданвімабу (обидві дози) становила 92,1 та 87,4% порівняно з 83,5% у групі плацебо.

Середній термін (95% ДІ) клінічного одужання (копервинна кінцева точка): 5,4 дня (3,97-6,78) у групі CT-P59 40 мг/кг; 6,2 дня (5,53-7,85) у групі CT-P59 80 мг/кг; 8,8 дня (6,72-11,73) у групі плацебо. Частка (95% ДІ) пацієнтів, які потребували госпіталізації або кисневої підтримки, виявилася меншою на 4% (2,1-10,9%) у групі CT-P59 40 мг/кг і на 4,9% (2,1-10,9%) у групі CT-P59 80 мг/кг порівняно з 8,7% (4,7-15,8%) у групі плацебо.

У ході дослідження регданвімаб продемонстрував сприятливий профіль безпеки; жодних серйозних НЕ, СПЯ та/або смертей в обидвох групах (40 і 80 мг/кг) не було. За результатами цього РКД дослідники дійшли висновку, що застосування mAb регданвімабу значно прискорює елімінацію SARS-CoV-2 з організму та клінічне одужання, добре переноситься пацієнтами з COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості [26].

Раніше в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні I фази (NCT04593641; n=18) регданвімаб у різних дозах (20, 40, 80 мг/кг) продемонстрував високу активність проти SARS-CoV-2 у дорослих пацієнтів із легким перебігом COVID-19. У контрольних мазках із носоглотки на 14-й день після застосування регданвімабу було виявлено більше зниження титрів вірусу порівняно з групою плацебо. У пацієнтів із високим початковим рівнем вірусного навантаження (105 копій/мл) застосування регданвімабу сприяло швидкій елімінації SARS-CoV-2. На 14-й день у всіх пацієнтів (за винятком одного, що одержував плацебо) було констатовано клінічне одужання, середній час якого становив 3,39 дня в групі регданвімабу (всі дози) проти 5,25 дня в групі плацебо. У ході дослідження не було зареєстровано жодних реакцій, пов'язаних з інфузією, СПЯ або НЕ, що призвели до припинення лікування. Також надзвичайно важливим результатом стала відсутність феномену антитілозалежної цитотоксичності. Застосування регданвімабу не супроводжувалося жодними клінічно значущими порушеннями життєво важливих показників, гіперчутливістю, змінами на електрокардіограмі та під час інших інструментальних обстежень [27].

Ефективність і безпека застосування регданвімабу в щоденній клінічній практиці оцінювалися в ретроспективному когортному РКД. У дослідженні взяли участь понад 970 госпіталізованих пацієнтів віком ≥ 18 років із COVID-19 легкого та середньої тяжкості й високим ризиком розвитку ускладнень. Чинниками високого ризику було визначено вік ≥ 60 років та/або наявність ≥ 1 основного хронічного захворювання: серцево-судинного (включно з гіпертензією), респіраторного (включно з астмою), діабет. Середня ступінь тяжкості COVID-19 оцінювалася за наявністю пневмонії.

Результати дослідження продемонстрували, що терапія регданвімабом асоціювалася з істотним ($p < 0,001$) зниженням частки пацієнтів з ускладненнями або смертю (первинна кінцева точка) порівняно з пацієнтами, котрі не отримували регданвімабу: 5,0% проти 21,5%. Також було виявлено, що краща відповідь на терапію регданвімабом спостерігалася в чоловіків похилого віку з високим індексом маси тіла та пневмонією [28].

Нині тривають постмаркетингові обсерваційні дослідження клінічної ефективності та безпеки регданвімабу, результати яких очікуються пізніше.

ВИСНОВКИ

За більш ніж 2 роки від часу початку пандемії COVID-19 її так і не вдалося приборкати. У зв'язку з появою нових штамів SARS-CoV-2 ефективність вакцинації суттєво знизилася. Наразі в більшості країн спостерігається бурхливе зростання захворюваності, спричинене новим штамом омікрон. Оскільки ефективних протівірусних препаратів так і не було створено, одним із найперспективніших напрямів терапії стало застосування mAbs, що блокують зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ACE2, перешкоджають потраплянню вірусу до клітини-мішені й зупиняють його реплікацію. Це зменшує вірусне навантаження та запобігає розвитку тяжких форм захворювання.

Одним із найвивченіших представників mAbs є регданвімаб, застосування якого продемонструвало суттєве зниження частки випадків важкого перебігу COVID-19 і смертності порівняно з плацебо. Можливість застосовувати при пневмонії та широке терапевтичне вікно в 7 днів від початку симптомів – це те, що на сьогоднішній день вирізняє регданвімаб з-поміж інших mAbs та може мати вирішальне значення в лікуванні пацієнтів із високим ризиком важкого перебігу COVID-19. Регданвімаб уже авторизований ЕМА, тож варто сподіватися, що й українські медики невдовзі поповнять свій арсенал засобів для лікування COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олег Сергієнченко

СИНДРОМНО-ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД до лікування постковідних ускладнень



Harvard Health Publishing
HARVARD MEDICAL SCHOOL
Trusted advice for a healthier life

ХТО ТАКИЙ «ДАЛЕКОБІЙНИК»?

Post-Covid Long Hauler - означає людину, в якій був діагностований Covid-19, але яка не повернулася до вихідного рівня здоров'я та функціонування через 3-6 місяців після перенесеної хвороби.

КСАВРОН

едаварон

блокатор ішемічного каскаду,
зменшує системне запалення

Дозування

по 30 мг 2 р/д

КСАВРОН

по 30 мг 2 р/д на 100 мл
NaCl 0,9% в/в 30 хв.

Швидкість інфузії – 40 крап/хв

Тривалість терапії 14 днів

ТІВОРЕЛЬ®

TIVOR-L®

відновлення роботи
серцево-судинної системи

Дозування

1 флакон 1 р/д

ТІВОРЕЛЬ®

100 мл 1 р/д в/в 45 хв.

Швидкість інфузії –
30 крап/хв

Тривалість терапії 14 днів

КСИЛАТ®

Ксилат

джерело енергії
у постковідний період

Дозування

по 200 мл 1 р/д

КСИЛАТ®

200 мл 1 р/д в/в

Швидкість інфузії –
90 крап/хв

Тривалість терапії 14 днів

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу TIVOR-L® (ТІВОРЕЛЬ)

Склад: 1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузії. Фармакотерапевтична група. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Код АТХ B05X B.

Фармакологічні властивості. Тіворець містить амінокислоти левокарнітин та аргініну гідрохлорид. Аргінін належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним клітинним регулятором життєво важливих функцій організму. Аргінін чинить антигіпертензивну, мембраностабілізуючу, цитотекторну, антикоагулянтну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, працює себе як активний регулятор процесів енергозабезпечення. Аргінін збільшує вміст і крові існують, глюкозу, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, азотисту, включається в процес фібрінолізу, стимулює, чинить мембранополітизуючу дію. Аргінін є одним з основних субстратів у цієї синтезу сечовини в печінці. Гіпоосмолярний ефект реалізується шляхом активації перетворення аміну на сечовину. Чинить гепатотекторну дію за рахунок антиоксидантної, антигіпертензивної і мембраностабілізуючої активності, позитивно впливає на процес енергозабезпечення в нейронах. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитів. Зменшує активацію і агрегацію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, прискорює синтез протейнів адгезії, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, прискорює синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладких м'язів судинної стінки. Левокарнітин є природним речовиною, що бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізм кетонів тіл. Лише L-ізомер карнітину є біологічно активним. Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окислення жирних кислот залежить від його достатньої кількості. Таким чином, левокарнітин бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонів тіл. У людини фізіологічний потреба у карнітині поповнюється за рахунок споживання продуктів харчування, що містять карнітин, та шляхом ендегенного синтезу у печінці із триметилгіліну. Найвища концентрація левокарнітину визначається в м'язовій тканині, а міокарді та печінці. Фармакокінетика. При безперервній внутрішньовенній інфузії максимальна концентрація аргініну гідрохлориду в плазмі крові досягається через 20–30 хв від початку введення. Аргінін проникає через плацентарний бар'єр, фільтрується в нервових клубочках, однак практично повністю реабсорбується в ниркових канальцях. Левокарнітин виводиться головним чином із сечею. Швидкість введення прямо пропорційна концентрації карнітину в крові. Левокарнітин практично не метаболізується в організмі. Шкідлива хвороба серця, гострий інфаркт міокарда та стан після перенесення гострого інфаркту міокарда, стенокардія. Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Також порушення функцій нирок, гіперкортицизм, алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спиронолактону. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При застосуванні препарату Тіворець необхідно враховувати, що препарат може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію на тлі ниркової недостатності у хворих, які приймають або приймали спиронолактон. Застосування калійзберігаючих діуретиків може сприяти підвищенню рівня концентрації калію в крові. Особливості застосування. У пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти розвитку гіперкаліємії. Препарат може стимулювати секрецію існують і гормону росту. Левокарнітин покращує засвоєння глюкози, тому застосування Тіворець у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування інсуліном, вимагає підвищення дози інсуліну. Застосування у період вагітності або годування грудьми. Дані щодо експерименту у тварини та людини на під час вагітності. Тому у період вагітності або годування грудьми препарат призначають лише тоді, коли очікувана користь для жінки переважає потенційний ризик для плода. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину). Добова доза препарату – 100 мл розчину. Перерозування. Симптоми: ниркова недостатність, гіпотонічність, метаболічний ацидоз. Лікування. У разі перерозування інфузії необхідно припинити. За необхідності вводити підлікувальні засоби і засоби для налагодження діурезу (салуретики), розчину електролітів (0,9% розчин натрію хлориду, 5% розчин глюкози). Терміни симтоматична. Побічні реакції. Загальні розлади: гіпертермія, відчуття жару, помилка у тлі. З боку кістково-м'язової системи: біль у суглобах. З боку травного тракту: сухість у роті, нудота, блювання, біль у животі, діарея. З боку шкіри та підшкірної клітковини: зміни в місці введення, включаючи гіперемію, відчуття свербіж, більшість шкіри, як до артогенної. З боку імунної системи: реакції гіперергійності, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. З боку серцево-судинної системи: коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судом, тремор, частіше при перевищенні швидкості введення. Лабораторні показники: гіперкаліємія. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Несумісність. Препарат несумісний з топікантолом. Упаковка. По 100 мл у пляшці; по 1 пляшці в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA15067/01/01 від 06.04.2021 р.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксилат

Склад: 1 мл розчину містить 1,5 г едаварону.

Фармакологічні властивості. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, прискорює виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Протипоказання. Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. Спосіб застосування та дози. Перед введенням вистачити ампулу слід розчинити у 100 мл натрію хлориду 0,9%. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тривалість терапії може бути скорочена, залежно від клінічного стану пацієнта. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Несумісність. Препарат несумісний з топікантолом. Упаковка. По 20 мл в ампулах скляних, по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України. UA16780/01/01 від 21.06.2023

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксилат®

Склад: 1 мл розчину містить 50 мг натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрій ацетат) 2,6 мг, кальцію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцій хлорид) 0,1 мг, кальцію хлориду 0,1 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магній хлорид) 0,1 мг; Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ B05X A31. Фармакологічні властивості. Основними діючими речовинами препарату є кислоти і натрію ацетат. Ксилат – гітатонічний сперт, який при внутрішньовенному введенні швидко включається у загальний метаболізм. Чинить виражену антидегідративну дію, є джерелом енергії і незалежним від існують метаболізму. Ксилат – це природний пролінійний продукт вуглеводного обміну у людей, тому має низьку токсичність і добру переносимість. Натрій ацетат належить до залучаючих засобів сполучення дії. Показання. Для зменшення гіпокаліємії, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах. Протипоказання. Гіперосмолярна кома, ауризм, набряки, крововилив у мозок, тромбоцитопенія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст. Спосіб застосування та дози. Дорослим вводять внутрішньовенно крапельно, зі швидкістю 50–70 крапель на хвилину, тобто 2,1–3 мл/кг/год або 150–210 мл/год. Максимальна доза: дорослим – 2100 мл на добу або 1,5 г/кг/добу; дітям – 100 мл/добу. Максимальна швидкість інфузії – 210 мл/год (70 крапель на хвилину) – 0,15 г/кг/добу; дітям – 100 мл/добу. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я. РП МОЗ України: UA10701/01/01 №468 від 27.07.2015.

Перед застосуванням або призначенням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.





Е.М. Ходош, к.м.н., завідувач пульмонологічного відділення № 1 Міського пульмонологічного центру, м. Харків;
Л.М. Борзенкова, к.м.н., неврологічне відділення КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня»

Особливості ведення пацієнтів із постковідним синдромом: у фокусі — патогенетична терапія



Е.М. Ходош



Л.М. Борзенкова

Згідно з результатами спостереження за перебігом COVID-19 встановлено, що коронавірусна інфекція не минає безслідно та часто супроводжується розвитком т. зв. постковідного синдрому (Long COVID). Безперечним є також і факт підсилення тяжкості функціональних та морфологічних розладів, що існували до початку COVID-19, тому в хворих після гострої фази відзначаються ознаки загострення хронічних захворювань. Уже сьогодні ми маємо негативні прогнози щодо зростання частоти хронічних нейропсихічних розладів у найближчому майбутньому, асоційованих із впливом COVID-19 на центральну нервову та імунну системи. Хоча протягом 2 років життя в умовах пандемії знання фахівців щодо терапії COVID-19 суттєво поглибилися, питання щодо швидкого й ефективного відновлення порушених функцій через тривалий час після перенесеної хвороби стало новим викликом для медичної спільноти.

Ускладнення, що розвиваються після гострої фази коронавірусної інфекції, залежить від поширеності та тяжкості вірусних уражень у різних типах клітин і органах. Хворі, котрі перенесли COVID-19, найчастіше повідомляють про розвиток загального нездужання, дифузної міалгії, підвищену втомлюваність, депресивні симптоми, порушення сну, мігренеподібний головний біль, що часто є рефрактерним до традиційних анальгетиків.

За даними Р. Pozo-Rosich і співавт. (2020), через 6 тиж після перенесеної гострої коронавірусної інфекції ≈38% пацієнтів продовжують страждати на хронічний головний біль. Про клінічно значиму депресію та тривожність повідомляли ≈30-40% хворих, які мали тяжкий перебіг COVID-19 (Rogers J. et al., 2020).

За даними J. Seessle та співавт. (2021), тільки 23% пацієнтів повністю повертаються до нормального рівня здоров'я через 12 місяців після перенесеної COVID-19. До групи

ризиків щодо психологічних / психічних розладів після COVID-19 належать:

- пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 з ураженням нервової системи, в т.ч. із порушенням мозкового кровоотоку (мікротромбози та васкуліти);
- люди похилого віку зі зниженими адаптаційними можливостями (самотні, без соціальної підтримки);
- жінки (як тривожніші й емоційно нестабільні);
- тривожні та депресивні особистості, особи, котрі мають в анамнезі афективні розлади;
- хворі, в яких ще до виникнення COVID-19 діагностувалися хронічні соматичні порушення, що впливали на центральну нервову систему;
- неодружені / розлучені особи віком до 40 років;
- особи з алко- та/або наркозалежністю;
- медичний персонал (особливо працівники із синдромом професійного вигорання).

Ураження центральної нервової системи при COVID-19 пов'язують з опосередкованим ушкодженням нервової тканини внаслідок ендотеліту та системного запалення (цитокіновий шторм). Розвиток т. зв. SARS-CoV-2-асоційованого ендотеліту – результат специфічного вірусного впливу на ендотелій судин із мішенню у вигляді рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2). З огляду на гіпотезу про наявність тропності вірусу SARS-CoV-2 до ендотелію, який вважається найбільш дифузно представленим ендокринним органом у тілі людини, незаперечним є той факт, що саме цей вірус здатен спричинити ендотеліальну дисфункцію, зміщення гомеостазу в бік гіперкоагуляції, імунні реакції з формуванням цитокінового шторму й утворенням каскаду факторів гіперзапалення. Патолофізіологічно такі стани характеризуються вазоконстрикційними змінами, що супроводжуються гіпоксією, ішемією та гострим набряком.

Патоморфологічні зміни проявляються венозною й артеріальною мікроангіопатією, мікротромбозами, дифузним ендотелітом та іншими SARS-CoV-2-асоційованими судинними порушеннями із запальним компонентом. Постковідні ускладнення характеризуються формуванням хронічної тромботичної мікроангіопатії зі стійкими проявами оксидативного стресу та дефіцитом синтезу оксиду азоту (NO) ендотеліоцитами в судинній стінці (Bermejo-Martin J.F. et al., 2020).

Продовження на стор. 48.

Таблиця. Результати обстеження

Кількість ліжко-днів у стаціонарі	Артеріальний тиск						Частота серцевих скорочень			Оцінка вираженості астенії (MFI-20)		Лабораторні дослідження											Інструментальні дослідження					
	При надходженні		На 7-й день		При виписці							ШОЕ	Лейкоцити	Нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити	ШОЕ	Лейкоцити	Нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити	СРБ		ЕКГ		Сатурація (насичення крові киснем)		
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	При надходженні	При виписці	При надходженні													При виписці	При надходженні	При виписці	При надходженні	При виписці	При надходженні	При виписці
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	При надходженні	При виписці	При надходженні					При виписці					При надходженні	При виписці	При надходженні	При виписці	При надходженні	На 7-день	При виписці			
10	145	90	140	85	130	80	84	72	68	виражена	помірна	5	4,0	63	27	8	7	5,7	64	26	7	+	негативний	норма	норма	97	98	98
	160	90	135	85	130	80	90	80	72	виражена	відсутня	14	8,2	64	27	8	8	7,0	62	28	8	++	негативний	патологічні зміни	норма	97	98	98
10	140	90	130	80	130	80	96	82	75	виражена	помірна	15	9,8	63	23	3	9	6,4	68	22	2	++	негативний	патологічні зміни	норма	96	98	98
10	135	80	125	80	125	85	115	96	82	помірна	відсутня	15	10,8	58	19	3	14	7,6	50	12	0	+++	негативний	патологічні зміни	норма	94	98	98
10	150	90	140	80	140	80	96	92	90	виражена	помірна	15	10	48	33	5	9	6	55	15	12	не проводилося	не проводилося	патологічні зміни	патологічні зміни	96	98	98
10	100	70	110	80	125	85	110	90	75	виражена	відсутня	15	11,1	65	23	7	8	7,6	50	20	15	++	негативний	патологічні зміни	норма	92	97	97
10	115	85	120	80	120	85	100	75	75	помірна	відсутня	15	10,7	56	34	5	5	6,3	65	35	0	+++	негативний	патологічні зміни	норма	93	98	98
10	130	80	120	70	110	65	89	80	75	помірна	відсутня	15	10	57	35	4	10	8	60	34	2	+++	негативний	норма		94	98	98
10	130	80	130	80	125	80	100	96	88	виражена	помірна	15	9,8	51	39	7						не проводилося	не проводилося			95	98	99
7	150	90	130	80	130	80	85	70	70	виражена	помірна	16	10	63	35	5	8	7	55	30	5	++	негативний			95	97	97
10	140	90	130	80	120	80	80	64	64	виражена	помірна	20	4	70	29	8	11	5	56	38	6	+	-	патологічні зміни	норма	94	98	98
10	120	85	120	80	120	80	100	78	75	помірна	відсутня	18	6				10	4,9				не проводилося	не проводилося	норма	норма	98	97	99
10	140	80	130	80	120	80	100	92	80	виражена	помірна	30	4	62	30	1						+++	+	патологічні зміни	норма	94	97	98
10	120	80	120	70	120	70	84	78	75	виражена	помірна	12	5	71	34	3						++	-	норма	норма	97	98	99
10	130	80	130	80	125	80	100	96	88	виражена	помірна	21	9,8		38	8						не проводилося	не проводилося	норма	норма	95	98	99
10	165	90	145	80	130	70	95	90	85	виражена	відсутня	22	9,6		36							не проводилося	не проводилося		норма	94	97	99
10	130	80	120	70	120	70	80	78	78	виражена	помірна	26	9,8	65	35	5	12	8,6	62	34	5	не проводилося	не проводилося	норма	норма	98	98	98
10	120	80	120	80	120	80	75	71	71	виражена	помірна	30	8,8	78	32	4	18	7	74	35	4	не проводилося	не проводилося	норма	норма	98	98	98
10	125	80	120	80	120	80	77	74	72	виражена	відсутня	25	9,7	85	39	6	15	7	80	36	5	не проводилося	не проводилося	норма	норма	97	98	98
60	130	80	130	80	130	80	62	64	64	виражена	помірна	11	6,72		48,9	3	5	10,4				17	6,6	норма	норма	98	98	99
15	140	80	130	80	130	80	80-140	80-150	100-150	виражена	помірна	19	3,6	77	12	9	21	4	80	11	7	не проводилося	не проводилося	патологічні зміни	патологічні зміни	96	97	97
10	150	100	145	90	140	90	102		88			20	8	50	47	1	9	7,8	48	49	1	+++	+	норма	норма	97		98
10	135	85	135	85	130	80	92		84			22	7,4	46	48	5	12	7,0	47	46	5	не проводилося	не проводилося	норма	норма	98		99
10	135	80			130	80	95		85	помірна	відсутня	18	6,6	55	44	3	12	6,0	55	34	3	не проводилося	не проводилося	норма	норма	98		98
10	145	90	140	85	135	80	87	80	80	виражена	помірна	18	6	55	44	3	15	6	55	44	2	не проводилося	не проводилося	патологічні зміни	норма	98		98



Е.М. Ходош, к.м.н., завідувач пульмонологічного відділення № 1 Міського пульмонологічного центру, м. Харків;
Л.М. Борзенкова, к.м.н., неврологічне відділення КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня»

Особливості ведення пацієнтів із постковідним синдромом: у фокусі — патогенетична терапія

Продовження. Початок на стор. 47.

Кількість ліжко-днів у стаціонарі	Артеріальний тиск						Частота серцевих скорочень			Оцінка вираженості астенії (MFI-20)		Лабораторні дослідження												Інструментальні дослідження																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	При надходженні		На 7-й день		При виписці							ШОЕ	Лейкоцити	Нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити	ШОЕ	Лейкоцити	Нейтрофіли	Лімфоцити	Моноцити	СРБ		ЕКГ		Сатурація (насичення крові киснем)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	SAT	DAT	SAT	DAT	SAT	DAT	При надходженні	При виписці	При надходженні													При виписці					При надходженні	При виписці	При надходженні	При виписці	При надходженні	На 7-день	При виписці																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																

Інший ушкоджувальний фактор нервової системи – синдром вивільнення цитокінів, або цитокіновий шторм. Такий стан супроводжується різким збільшенням активних форм кисню, що зумовлює окислювальне ушкодження ліпідів клітинних мембран, підвищення судинної проникності, розвиток набряку та гіпоксії. Ураження ендотелію судин унаслідок гіперімунної реакції (ушкодження цитокінами та вільними радикалами) спричиняє розвиток системного фонового «тіліючого» запалення в постковідний період. Ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібринугену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, що, своєю чергою, зумовлює тромбоутворення.

Цитокіни, що виділяються при периферичному запаленні, можуть збільшувати проникність гематоенцефалічного бар'єра, відкриваючи в такий спосіб вірусу шлях для проникнення до мозку. Після потрапляння до центральної нервової системи SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити й мікроглію, а також активувати каскад реакцій нейрозапалення та нейродегенерації.

З огляду на ті зміни, які спричиняє вірус SARS-CoV-2 (дисфункція ендотелію та порушення синтезу NO, системне запалення і оксидативний стрес, стимуляція тромбоутворення), можна легко визначитися з обранням лікарських засобів, здатних впливати на вищезазначені ланки патогенезу.

Потужну антиоксидантну та протизапальну дію чинить едаравон, що являє собою низькомолекулярну ліпідну сполуку, швидко нейтралізує вільні радикали, гальмує перекисне окиснення ліпідів, захищаючи клітини від руйнування, активує ферменти антиоксидантного захисту. Препарат здатен пригнічувати продукцію низки медіаторів запалення (фактора некрозу пухлини, IL-1, IL-6), а також зменшувати проникність ендотеліоцитів мікроциркулярного русла (Kikuchi K. et al., 2012). Сьогодні едаравон внесений до апонських настанов і рекомендований у схемах терапії пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом у відділеннях інтенсивної терапії.

На вітчизняному фармацевтичному ринку едаравон представлений препаратом Ксаврон®.

Дисфункція ендотелію та зниження продукції NO в результаті його посиленого руйнування під дією вільних радикалів і зменшення доступності попередника NO (L-аргініну) зумовлює переважання дії вазоконстрикторів і посилення адгезії тромбоцитів. Це призводить до погіршення кровопостачання тканин, посилення гіпоксії та розвитку метаболічних порушень на клітинному рівні. Саме тому екозгенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO є патогенетично обґрунтованим для зменшення проявів ендотеліальної дисфункції в постковідний період.

Також важливе значення має застосування речовин, що покращують енергетичне забезпечення клітини.

Вирішити ці завдання можна за рахунок застосування препарату Тіворель®, який є унікальною комбінацією L-карнітину та L-аргініну. Основна роль L-карнітину в організмі людини – участь в енергетичному обміні, а саме перенесення ацильних груп жирних кислот усередину мітохондрій, де вони піддаються β-окисненню. L-карнітин також регулює концентрацію коензиму А, впливаючи на різні процеси, в тому числі цикл Кребса й окислення амінокислот.

Механізмами зменшення ішемії під дією L-карнітину є запобігання накопиченню довголанцюгових молекул ацил-коензиму А, які сприяють виробітку вільних радикалів пошкодженими мітохондріями, відновлення окисливних уражень фосфоліпідів клітинних мембран (Wang Z.Y. et al., 2018).

Амінокислота L-аргінін є основним субстратом для синтезу судинного NO. Численні дослідження демонструють сприятливий вплив L-аргініну на продукцію NO та функції ендотелію. Також відомо, що NO чинить антитромботичну дію, яка реалізується через пригнічення агрегації тромбоцитів та їх адгезії до ендотелію. Окрім того, NO має імуномодулювальні, антиоксидантні та протизапальні властивості, регулює апоптоз тощо.

Для зменшення проявів ішемії та покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту, профілактики розвитку метаболічних розладів (кетозацیدозу голодування й діабетичного кетозацیدозу) доцільно використовувати препарати на основі ксилітолу, зокрема Ксилат®. Ксилітол являє собою 5-атомний спирт, який при парентеральному введенні швидко включається в пентозофосфатний цикл метаболізму клітини, підвищує інтенсивність гліколізу, посилює утворення піровиноградної кислоти, котра сприяє окисленню ацетилкоензиму А в циклі Кребса. Ксилітол стабілізує внутрішньоклітинні енергетичні процеси та підвищує енергетичну ефективність метаболізму, проявляє виражену антикетогенну дію.

Ретельний аналіз наявних літературних джерел надає підстави рекомендувати комбінацію препаратів Ксаврон® (вплив на системне запалення), Тіворель® (нормалізація функцій ендотелію та покращення енергозабезпечення міокарда) та Ксилат® (покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту, профілактика метаболічних розладів).

Для прослідковування динаміки перебігу постковідного синдрому на тлі запропонованого патогенетичного лікування було проведено обстеження 60 лікарів, котрі перенесли гостру фазу COVID-19, але в подальшому були госпіталізовані в зв'язку з вираженими порушеннями функціонування та неможливістю повернутися до повсякденної діяльності.

Найпоширенішими скаргами були загальна слабкість, астения, апатія, задишка при незначному фізичному навантаженні та стані спокою, зниження фізичної витривалості, швидка втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну, підвищена тривожність, головний біль, відчуття туману в голові, запаморочення, зниження когнітивної функції, порушення концентрації уваги, болі в серці, підвищення артеріального тиску, відчуття оніміння ніг, болі в ногах.

Додатково до стандартної терапії пацієнти отримували Ксаврон® – по 30 мг 2 р/день (препарат розчинили в 100 мл 0,9% розчину NaCl і вводили протягом 30 хв зі швидкістю

40 крапель/хв), Тіворель* – по 100 мл 1 р/день (30 крапель/хв), Ксилат* – по 200 мл (5–6 мл/кг) 1 р/день упродовж 60 хв (швидкість – 40 крапель/хв).

Слід зазначити, що на сьогодні немає офіційно зареєстрованих тестів чи опитувальників, які надавали б змогу оцінити тяжкість постковідного астеничного синдрому. Саме тому для оцінки стану пацієнтів і спостереження за регресуванням постковідних проявів використовували шкалу вираженості астенії MFI-20, зміну показників лабораторних досліджень у часі.

У перший день надходження до медичного закладу, а також перед випискою виконували ЕКГ, вимірювання артеріального тиску, проводили загальний та розгорнутий аналіз крові, оцінку вираженості астенії за MFI-20, визначення сатурації крові. В переважній більшості випадків тривалість госпіталізації становила 10 днів (табл.).

Аналіз наведених у таблиці даних продемонстрував швидке зменшення астеничних проявів і нормалізацію маркерів системного запалення (С-реактивний білок) та лейкоцитарної формули.

Показовим є клінічний випадок ураження периферичних нервів із частковою втратою рухової активності після перенесеної COVID-19.

Клінічний випадок

Хвора С., 64 роки. Звернулася із скаргами на слабкість у кінцівках, більше виражену в ногах порушення ходи, самостійна хода та хода з підтримкою не можливі, сильний біль у гомілкках, що сильно погіршує самопочуття, біль знімається тільки 300 мг прегабаліну на добу, набряки нижніх кінцівок.

Анамнез захворювання: в червні 2021 року захворіла на COVID-19, лікувалася в реанімаційному відділенні, весь час була в лежачому положенні. Коли мала змогу вставати, відчувала слабкість у кінцівках. Після виписки з інфекційного відділення повторно звернулася по медичну допомогу у зв'язку з вираженою слабкістю нижніх кінцівок і труднощами при ходьбі. 27.07.2021 пацієнтку було госпіталізовано.

Анамнез життя: туберкульоз, гепатит А, венеричні захворювання, епілептичні напади заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковий анамнез не обтяжений.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Лімфатичні вузли: не збільшені. Шкіра та слизові чисті. Дихання везикулярне, 15/хв, хрипи відсутні. Живіт м'який, безболісний. АТ 120/80 мм рт. ст., ЧСС 71/хв.

Неврологічний статус: свідомість збережена. Орієнтація не порушена, критика не знижена. Мова збережена. Менінгеальні симптоми негативні. Черепно-мозкові нерви: очні щільні, зіниці D=S. Нистагму, диплопії немає. Обличчя симетричне. Язик по середній лінії. Ковтання, фонація збережені. М'язова сила: з верхніх кінцівок знижена справа до 46, зліва – до 36. Сила м'язів нижніх кінцівок до 2 балів. Нормотонус. Сухожильні рефлекси з верхніх і нижніх кінцівок симетричні, знижені. Хода порушена. Координація: пальце-носову виконує незадовільно. В позі Ромберга не стоїть. Чутливість не порушена. Патологічні рефлекси: симптом Бабінського не викликається. Вегетативна нервова система: без патології.

Загальний аналіз крові (27.07.2021): еритроцити $4,49 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 138 г/л, тромбоцити $165 \times 10^9/л$, лейкоцити $15,26 \times 10^9/л$, нейтрофіли 78,6%, лімфоцити 16,1%, моноцити 5,2%, еозинофіли 0%, базофіли 0,1%.

Біохімічний аналіз крові (27.07.2021): загальний білірубін 9,2 мкмоль/л, АЛТ 197 Од/л, АСТ 41,5 Од/л, креатинін 39 мкмоль/л, холестерин 4,14 ммоль/л, тригліцериди 1,75 ммоль/л, глюкоза 8,88 ммоль/л. **Тиреотропний гормон (27.07.2021):** 1,32 мОд/л.

Попередній діагноз: синдром Гієна-Барре?

План лікування: протинабрякова, протизапальна, судинна, нейропротекторна терапія, Ксаврон, Тіворель*, Ксилат*.

29.07.21. Скарги на відсутність рухів у нижніх кінцівках, слабкість у них.

Електронейроміографія (29.07.21). Було проведено обстеження сенсорних і моторних волокон п. peroneus, п. tibialis, дослідження F-хвиль. **Висновок:** ознаки вираженої аксонально-демієлізуючої полінейропатії нижніх кінцівок.

Загальний аналіз крові (30.07.2021): еритроцити $3,96 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 126 г/л, тромбоцити $147 \times 10^9/л$, лейкоцити $14,9 \times 10^9/л$, нейтрофіли 89,8%, лімфоцити 6,5%, моноцити 3,6%, еозинофіли 0%, базофіли 0,1%.

11.10.21 після проведеного курсу медикаментозного та реабілітаційного лікування. Скарги на відчуття оніміння в дистальних відділах кінцівок, більше справа, незначну слабкість у стопах. У неврологічному статусі – хода відновила, пацієнтка ходить самостійно без підтримки, незначний парез згиначів обох стоп, більше правої. Сухожильні рефлекси нижніх кінцівок: колінний рефлекс знижений справа; ахілов рефлекс знижений з обох сторін. Гіпестезії нижніх кінцівок за поліневротичним типом.

Електронейроміографія (11.10.21). Обстежені наступні нерви: п. peroneus, п. tibialis, п. peroneus superficialis, п. suralis, проведено дослідження F-хвиль. **Висновок:** ЕНМГ-ознаки сенсомоторної аксонально-демієлізуючої полінейропатії нижніх кінцівок. Порівняно з даними ЕНМГ від 29.07.21 позитивна динаміка відповіді по правому та лівому п. abductor hallucis, поява з обох сторін F-хвиль. Двобічна відсутність Н-рефлексів свідчить про відсутність замикання нервової дуги на рівні сегментів S1-S2 спинного мозку.

Рекомендовано: ЕНМГ контроль у динаміці після зниження периферичних набряків нижніх кінцівок.

Отже, постковідний синдром є частим ускладненням перебігу гострого COVID-19, що потребує адекватної терапії. З цією метою доцільно застосовувати патогенетичний підхід, спрямований на корекцію найвираженіших порушень, обумовлених впливом вірусу SARS-CoV-2. Інфузійне введення препаратів Ксаврон*, Тіворель* і Ксилат* продемонструвало швидке відновлення загального стану, фізичної активності пацієнтів, зменшення проявів астенії (зниження показника суб'єктивної оцінки астенії MFI-20), нормалізацію сну. Запропонована схема лікування добре переносилася хворими. Ускладнень і побічних ефектів при проведенні інфузійної терапії не спостерігалось.

2022

Львівський медичний форум

24-26 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

27 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДАЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікування. Діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Медичні прилади та інструменти
- Лабораторна медицина
- Офтальмологічне обладнання та оптика
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги
- Засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- Ві спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ: A.S. PHILIPS

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

ЗА ПІДТРИМКИ: Міністерство охорони здоров'я в Україні, Департамент охорони здоров'я в ЛОДА

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: Гал-ЕКСПО АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

Тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

Гал-ЕКСПО АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

24-26 ТРАВНЯ 2022

Палац мистецтв, вул.Коперника, 17

Львівський медичний форум

27 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ЗА ПІДТРИМКИ: Міністерство охорони здоров'я в Україні, Департамент охорони здоров'я в ЛОДА

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: А.С. ФІЛІПС

Багато років поспіль Форум та виставка є найбільшим у західному регіоні спеціалізованим проектом, який представляє сучасне медичне та реабілітаційне обладнання, фармацевтичні препарати, вироби медичного призначення, сучасні методики лікування, новітні технології, практичну платформу для навчання й обміну досвідом фахівців з України та ближнього зарубіжжя.

У програмі: науково-практичні конференції, фахові школи, майстер-класи, демонстрації нових технологій, матеріалів, спеціалізована експозиція «Реабілітація».

Для участі та відвідування необхідно зареєструватись на сайті: <http://www.galexpo.com.ua/galmed/>

ІНФОРМАЦІЯ

Тел.: +380 (32) 294-91-12, +380 (67) 671-14-36

E-mail: nml@galexpo.lviv.ua

Facebook: <https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum>

Сайт: <http://www.galexpo.com.ua/galmed/>

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

стимулює пам'ять і навчання,
підвищує фізичну працездатність¹

ЗАСПОКОЮЄ

усуває психоемоційне
напруження,
тривожність, страх¹

НЕ БУДЬ «ОВОЧЕМ»!



Біфрен® ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

Тривожно-невротичні стани, хронічна втома:
1–2 капс. 3 р/день 2–3 тижні¹

Запаморочення:
1 капс. 3 р/день 12 днів¹

1. Інструкція по застосуванню ЛЗ Біфрен,
Р.П. №UA/12087/01/01.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН.

Склад. Діюча речовина: фенібут. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та нотропні засоби. Код АТС N06BX. **Фармакологічні властивості.** Біфрен® є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиаместична дія. Має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодійних, наркотичних, нейролептичних і протисудомних засобів. **Показання.** Астенічні та тривожно-

но-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів; у дітей — заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку — безсоння, нічний неспокій. Профілактика стресових станів, перед операціями або болючими діагностичними дослідженнями. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. Призначати також при хворобі Мен'єра, запамороченнях, пов'язаних із дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Дитячий вік до 11 років. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту:

нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції до лікарського засобу. Р.П. №UA/12087/01/01 UA-BIFR-PUB-092020-025

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

SARS-CoV-2, особистісна тривожність та мікробіом

Під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), розуміння складних взаємодій між вірусом та організмом-господарем стало критично важливим. Це розуміння необхідно для розробки цілісних і точних стратегій лікування. В цьому аспекті ретельно вивчаються мікробіом кишечника та його вплив на фізіологію людини. Водночас збільшується масив літературних даних, присвячених впливу COVID-19 на психічне здоров'я.

Вірус спричиняє фізичні зміни у внутрішньому середовищі організму людини та подає маладаптивні нейронні сигнали до центральної нервової системи (ЦНС). Зміни мікроглії та метаболічна перебудова нейронних мереж можуть зумовлювати зміни патернів активації інтегративних систем мозку [1], згодом – рецидивуючу тривожність, здатну інтерналізуватися як особистісна тривожність (підвищена схильність до переживань тривоги і занепокоєння без достатніх підстав).

Мікробні сигнали: субстрат належного функціонування імунної системи

Мікробіом відіграє ключову роль у передачі сигналів, які опосередковують імунну відповідь на зовнішні патогени [2, 3]. Бактерії беруть участь у міжвидовому «спілкуванні» та ініціюють передачу нейрохімічних сигналів, обмінюючись інформацією у формі ферментативних і нейрохімічних процесів із грибами, а також вірусами [4, 5].

При вірусних інфекціях бактерії травної та дихальної систем відіграють важливу роль у належній відповіді організму-господаря на інфекцію [6]. Як безпосередньо, так і опосередковано ці бактерії можуть взаємодіяти з вірусом, впливаючи на проникність бар'єрів, які перешкоджають міграції патогенів до кровообігу, та подавати нейрохімічні сигнали до ЦНС. Залежно від мікрооточення мікробіота може як протидіяти реплікації вірусу, так і сприяти їй, тому дисбіоз є потенційно небезпечним для організму-господаря [4, 6-8].

Одним із механізмів взаємодії бактерій з вірусними патогенами є т. зв. імунний праймінг через сигнали тол-подібних рецепторів, однак точні сигнальні шляхи, якими інформація передається від мікробіоти до ЦНС, залишаються нез'ясованими [7]. В нормальних фізіологічних умовах епітеліальний бар'єр товстого кишечника перешкоджає неконтрольованому надходженню бактерій до кровообігу [9, 10], однак дисбіоз може порушувати цей бар'єр за рахунок активації прозапальними бактеріями тол-подібних рецепторів TLR4 на дендритних клітинах, унаслідок чого комасали кишечника та продукти їхньої життєдіяльності надходять до кровообігу [11]. Метаболічні продукти мікробного походження можуть проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр, безпосередньо впливаючи на

фізіологію та функції мозку [1, 3]. Іншим шляхом, через який бактерії та їхні продукти життєдіяльності впливають на ЦНС, є передача сигналів через блукаючий нерв – основний шлях осі «кишечник – мозок» (з подальшим розвитком недостатньої або надмірної активації парасимпатичної нервової системи) [10]. Цей дисбаланс може спричиняти перебудову імунної відповіді, зміну проникності стінки кишечника, розвиток порушень нейротрансмітерних систем та ендокринних органів. У зв'язку із цим мікробний дисбіоз здатен спричиняти психопатологічні симптоми на кшталт тривожності чи депресії [3].

Психопатологічні симптоми також можуть бути наслідком зміненої під впливом бактерій нейротрансмітерної активності, що передається аферентними волокнами блукаючого нерва [3, 10, 12]. Передача сигналів до ЦНС сприяють і нейрופоди ентоероендокринних клітин [7]. Отже, потрапляння вірусу SARS-CoV-2 до ендотеліальних клітин кишечника порушує нормальну передачу сигналів між різноманітними популяціями клітин організму-господаря та бактеріями-комасалами, внаслідок чого зменшується секреція необхідних коротколанцюгових жирних кислот і посилюється продукція прозапальних молекул.

Інфекції та нейронна активність мозку

Експериментальні моделі інфекцій, спричинених нейроінвазивними / нейротропними вірусами, продемонстрували розвиток хронічних когнітивних та неврологічних дефіцитів [13]. Ці патологічні зміни асоціюються з підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єра та вивільненням інтерферону-γ, а також інших прозапальних цитокінів [14].

Багатограшний профіль несприятливих наслідків COVID-19 включає також і неврологічний, когнітивний та психіатричний дефіцит, що свідчить про нейротропний / нейроінвазивний потенціал вірусу [15]. Дослідження in vivo й in vitro підтверджують, що SARS-CoV-2 здатен до нейроінвазії та реплікації у нейронах ЦНС, а також в астроцитах з подальшим ушкодженням клітин і тканин [16-18]. Саме індукована вірусом SARS-CoV-2 втрата цілісності гематоенцефалічного бар'єра та приплив прозапальних молекул до ЦНС є причинами асоційованих із затяжним COVID-19 неврологічних, а також психічних розладів [15].

Вважається, що функціональні порушення у ЦНС насамперед уражають щільні нейронні мережі на кшталт первинної сенсорної кори [19]. В уражених нейронних мережах знижується точність сполучення з іншими нейронними системами мозку та погіршується надійність виконання належних функцій [20, 21], що може пояснювати психічні, а також фізичні симптоми хвороби [22, 23].

Метаболічні та нейрохімічні зміни у ЦНС є наслідком активації мікроглії в уражених ділянках мозку [3, 24]. Хронічна активація мікроглії унаслідок постійно підвищених рівнів прозапальних цитокінів зумовлює підвищену відповідь на імунну стимуляцію, тобто надмірну імунну відповідь. Цей феномен, покликаний підтримувати організм у стані підвищеної пильності стосовно інфекцій, супроводжується місцевим посиленням вивільнення глутамату. Отже, в уражених вірусом ділянках із праймінгом мікроглії спостерігається глутамат-індукована надмірна активація [24]. Надмірний приплив глутамату та розвиток ексайтотоксичності порушують співвідношення синаптичного й позаклітинного глутамату, а також гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Домінування глутамату пригнічує синаптичні ефекти ГАМК, сприяючи надмірній збудливості та неправильній обробці сигналів у нейронних системах і мережах [25].

Під час інфекційних захворювань зсув співвідношення глутамат/ГАМК на користь глутамату є наслідком високого рівня прозапальних цитокінів і надмірного вивільнення глутамату, яке спричиняє вихід синаптичного глутамату в позасинаптичний простір. В умовах зниженої здатності до усунення позаклітинного глутамату ця речовина зв'язується з активованими іонотропними та метаболічними рецепторами мікроглії. Це додатково підсилює вироблення прозапальних цитокінів і вивільнення глутамату й оксиду азоту в позаклітинний простір, замикаючи хибне коло [24, 26]. Коливання синаптичних і позасинаптичних концентрацій глутамату та відповідні зміни активації іонотропних рецепторів спричиняють дисфункцію синапсів, а також нестабільність нейропередачі, порушуючи активність інгібіторних систем мозку. Саме ці механізми можуть лежати в основі психічних розладів, асоційованих з вірусними інфекціями [24, 25, 27]. В наш час зв'язок між індукованою вірусами чи бактеріями активацією мікроглії та розладами емоційно-настрійної сфери не викликає сумнівів. Так, у пацієнтів з депресією спостерігається надмірна активація мікроглії передньої поясної кори [24].

Мережа пасивного режиму роботи мозку: інфекції та тривожність

Мережа пасивного режиму роботи мозку (MIPPRM; англ. default mode network) являє собою функціонально та структурно сполучену мозкову нейронну мережу, яка бере участь у таких процесах, як обдумування, автобіографічна пам'ять, спонтанне мислення, а також деякі аспекти емоцій [28]. Аномальна активація MIPPRM і зміни її функціональної активності асоціюються із низкою нейропсихіатричних захворювань, включаючи шизофренію, тривожні та депресивні розлади [29-31]. Порушення нейрохімічної координації між збуджувальним нейротрансмітером глутаматом і гальмівним нейротрансмітером ГАМК може спричинити недостатню деактивацію MIPPRM, отже, надмірну увагу до деяких стимулів, що зумовлює нав'язливі думки [29]. Підвищення активності головної топографічної ділянки MIPPRM (задньої поясної кори) асоціюється з депресією, тривожністю та занепокоєнням. За генералізованих тривожних розладів посилення функціональних зв'язків між різними відділами MIPPRM підсилює обробку сенсорних сигналів і порушує інтеграцію стимулів довкілля, спричиняючи в людини напругу та надмірну пильність навіть у стані спокою [22].

Загалом мікробні та вірусні інфекції зумовлюють хронічну (опосередковану праймінгом мікроглії) надмірну активацію глутамінергічних систем, а також спричинену запаленням деактивацію парасимпатичної системи й асоційовану зі стресом перебудову функцій ендокринних органів. Ці патологічні зміни формують ідеальне середовище для порушень когнітивних процесів, наприклад, сприйняття та навчання.

На думку авторів, небезпека довготривалої персистенції вірусу в організмі може полягати в довготривалій нейроадаптації. За тривалої інфільтрації ЦНС вірусами внаслідок локального гіпоксичного апоптозу, зміненого в умовах запалення метаболізму нейронів, і порушених нейрохімічних процесів з'являються зміни нейрональної активності, які можуть спричинити порушення сенсорного сприйняття та розлади поведінки [20, 27]. Хронічна висока чутливість до сенсорних сигналів, неадекватна фільтрація інформації та нав'язливе обдумування викривлених понятійних концепцій можуть сприяти формуванню негативного підкріплення, а також підсилювати відчуття невпевненості й емоційно несприятливі очікування [32, 33]. Тривала активація імунних відповідей замикає хибне коло, спричиняючи хронічне запалення та мікробний дисбіоз. В таких умовах організм існує у стані тривожності, яка згодом інтерналізується і стає рисою характеру [20, 34, 35].

Мікробний симбіоз як основа схильності до хвороб і предиктор успішності лікування

Оскільки імунна відповідь суттєво залежить від мікрофлори, від симбіозу між різними мікроорганізмами й організмом-господарем може залежати ймовірність розвитку хвороби.

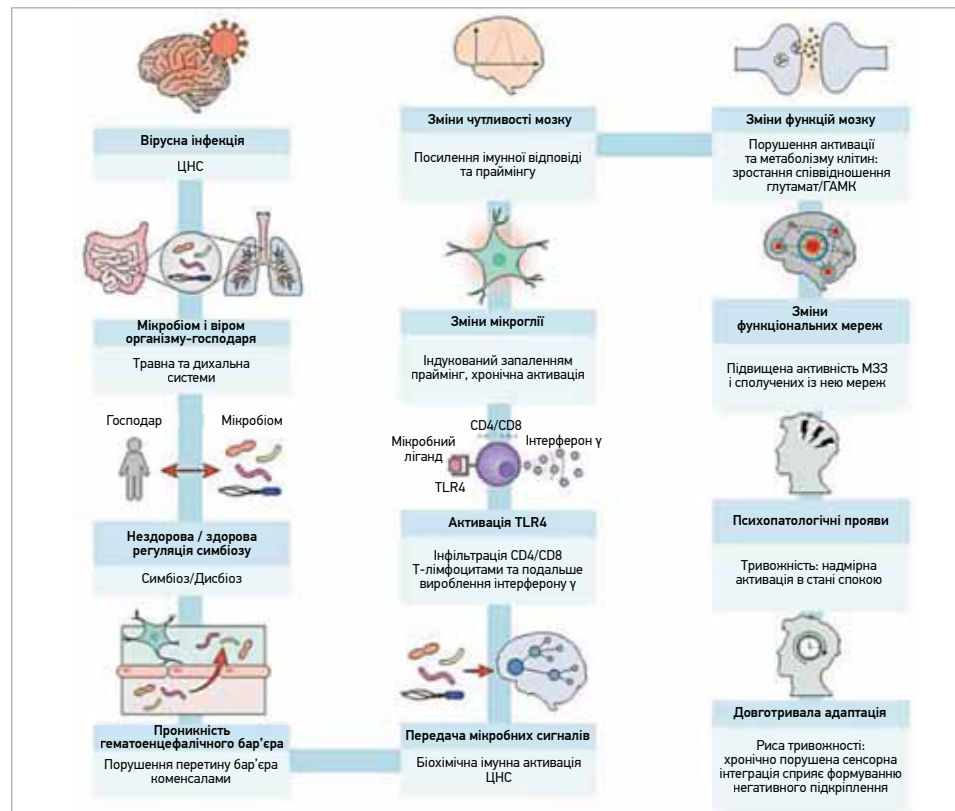


Рис. Від вірусної інфекції до тривожності: імунна відповідь під контролем мікробіому

Примітки: TLR4 – тол-подібний рецептор-4; ІФНУ – інтерферон γ.

Продовження на стор. 52.

SARS-CoV-2, особистісна тривожність та мікробіом

Продовження. Початок на стор. 51.

ДОВІДКА «ЗУ»

Отже, в різних людей спостерігаються різні чутливості до інфільтрації вірусом і різна тяжкість симптомів залежно від доінфекційного мікробного гомеостазу, стратегій імунного захисту та нейрофізіологічного фону.

В науковому світі широко точаться дискусії щодо застосування пробіотиків для профілактики, контролю та лікування вірусних інфекцій. З огляду на різноманітні імуномодуляторні ефекти бактерій цей спосіб втручання може бути природним методом профілактики інфекційних хвороб. Пробіотики можуть знижувати чутливість до вірусних інфекцій та тяжкість прогресування хвороби [36]. Ймовірно, ці ефекти опосередковані посиленою загальною активністю імунної системи, яка дозволяє рано виявити патоген і запобігти його поширенню, а також розмноженню за рахунок посиленої передачі сигналів до ЦНС. Для цього ключову важливість має підтримка здорового мікробного симбіозу [37, 38]. Експериментальні дані свідчать, що призначення лактобацил і біфідобактерій може зменшувати штучно спричинену глутаматну ексайтотоксичність за рахунок збільшення виснажених запасів ГАМК [25].

ВИСНОВКИ

1. За рахунок мікробної комунікації та змін внутрішнього середовища організму коменси кишечника можуть стимулювати чи обмежувати реплікацію вірусів в організмі людини.
2. Мікробні продукти запускають процеси праймінгу мікроглії шляхом передачі сигналів через тол-подібні рецептори, стимулюючи інфільтрацію патологічних вогнищ Т-лімфоцитами CD4+ та CD8+ і вироблення інтерферонів.
3. Праймінг мікроглії та хронічна активація можуть підвищувати вивільнення глутамату в нейронних структурах, впливаючи на когнітивну функцію та процеси інтеграції інформації.
4. Постійна активація імунологічних процесів і нейрохімічний дисбаланс у вигляді збільшення співвідношення глутамат/ГАМК можуть спричиняти формування негативних підкріплень та субоптимальне функціонування організму загалом, підтримуючи стан тривожності, який надалі може інтерналізуватися як особистісна тривожність.
5. Зазначені процеси можуть бути пояснені постінфекційних тривожних станів.

З огляду на тісний зв'язок між вірусними інфекціями, включаючи COVID-19, імунною відповіддю та розвитком тривожності, можна дійти висновку, що для поповнення пулу ГАМК в організмі та патогенетичного лікування постінфекційних депресій, а також астеній патогенетично обґрунтованим є застосування ГАМК-ергічних препаратів (Біфрен®, компанія Acino, Швейцарія). Роль Біфрену в цьому випадку полягає у відновленні фізіологічного балансу між глутаматом і ГАМК із нормалізацією співвідношення збуджувальних та гальмівних сигналів. Стабілізація гальмівних сигналів дозволяє запобігти тривожності, яка нерідко спостерігається під час і після інфекційних хвороб. Крім того, експериментальне дослідження J. Tian та співавт. (2021) виявило, що пероральне застосування ГАМК зменшує імовірність тяжкого пневмонію та смерті в інфікованих мишами коронавірусом мишей, що є свідченням потенціалу ГАМК як протекторного засобу при COVID-19 [39].

Недостатність ГАМК при вірусних хворобах зумовлена в тому числі й зменшенням продукції цього нейромедіатора мікробіотою, передусім кисломолочними бактеріями та біфідобактеріями. Тому для поповнення запасів ГАМК і відновлення співвідношення ГАМК/глутамат необхідне екзогенне надходження цієї речовини. Дослідження показують, що добавки ГАМК впливають на кількісний та якісний склад мікрофлори кишечника, а також на метаболізм цих бактерій, розриваючи хибне коло дисбіозу та формування тривожності внаслідок дефіциту ГАМК. Крім того, добавки ГАМК підсилюють локальний імунітет слизових оболонок кишечника за рахунок стимуляції вироблення секреторного імуноглобуліну А. ГАМК запропоновано застосовувати для покращення мікробно-метаболічних характеристик кишечника з метою підсилення власного імунного захисту [40].

Таким чином, у період відновлення після вірусних інфекцій в організмі зростає потреба в ГАМК, яку можна задовольнити за допомогою відповідних сучасних ГАМК-ергічних препаратів. Біфрен® (фенібут) є похідним ГАМК та фенілетиламіну, який чинить виражений антигіпоксичний, антиамнестичний та транквілізуючий вплив. Біфрен® підвищує фізичну та розумову працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх; поліпшує сон; зменшує прояви астенії та вазовегетативні симптоми (головний біль, відчуття тяжкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність). Важливо, що поліпшення самопочуття та підвищення мотивації до активної діяльності спостерігаються вже з перших днів терапії Біфреном.

Список літератури знаходиться в редакції.

Büttiker P., Weissenberger S., Stefano G.B., Kream R.M. and Ptacek R. (2021) SARS-CoV-2, Trait Anxiety, and the Microbiome. Front. Psychiatry 12:720082. doi: 10.3389/fpsyt.2021.720082.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ❗ ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ❗ ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ❗ ти лікар або ж невдовзі ним станеш

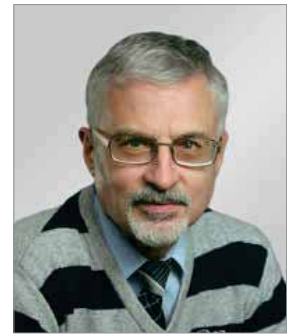
це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо надсилати резюме на електронну адресу: zu@health-ua.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

Д.В. Русланов, к.м.н., доцент кафедри фізичного виховання, Харківська державна академія дизайну та мистецтв



Д.В. Русланов

Психотерапія дітей та підлітків: проблеми і вирішення

Прочитавши назву статті, хтось, можливо, помітить: навіть у одній темі розглядати досить різні підходи – дитячу та підліткову психотерапію? Відповідь проста: для контрасту. Для розуміння всіх обставин, в яких психотерапевт змушений урахувати рівень розвитку суб'єктів, отже, й застосовувати різну стратегію терапії. Мислення дітей є незрілим; вони несамоостійні та цілком залежать від близького оточення дорослих, покладаючись на їхнє бачення світу та вказівки. Підлітки ж набули і певного досвіду, і багажу знань; вони вже надкритично оцінюють життя в сім'ї порівняно із суспільством. Однак у філософському сенсі дітей і підлітків об'єднує одне – це ті ж самі особистості в різні періоди розвитку, з лише їм властивими внутрішніми стимулами до дії та пізнання. Крім того, причина проблем дитячого і підліткового віку завжди єдина – або нездорове ставлення батьків, або вплив несприятливого соціуму.

Загальні аспекти

Загалом усі порушення світосприйняття і поведінки в дітей та підлітків, з якими мають справу психотерапевти, можна розподілити на 2 категорії: преморбідні й морбідні. Відмінності між ними полягають у ступені вираженості симптоматики та глибині проблеми. Іншими словами, слід вирішити, чим саме це є – багальними випадками, де цілком ефективно застосувати варіант нетривалої психотерапії, або ж порушення досягли ступеня захворювання (звісно, не психотичного рівня), які однозначно потребують системного психотерапевтичного втручання?

Психотерапевти здебільшого працюють з такими групами морбідних порушень згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКБ-10):

- невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади (F-4);
- поведінкові синдроми, пов'язані з фізіологічними порушеннями і фізичними факторами (F5);
- порушення психологічного розвитку (F8-9);
- поведінкові й емоційні розлади, що розпочинаються зазвичай у дитячому та підлітковому віці (F9-9).

Крім зазначених категорій, можуть бути випадки психосоматичної проблематики, що належать до терапевтичної та ендокринної патології (наприклад, проблеми зі шлунково-кишковим трактом, порушення функцій щитоподібної залози у дівчат тощо).

Симптоматика порушень є різноманітною; вона залежить як від зовнішніх причин, так і від особливостей розвитку особистості. Кожен із негативних факторів додає власної специфічності, забезпечуючи різнобарвність страждання. Крім того, певне значення має тривалість порушень: це новий випадок із раптовим початком або ж хронічні переживання з анамнезом >3 міс?

Розроблена під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) багатословна система діагностики психічних хвороб дитячого та підліткового віку передбачає розгляд 5 напрямів, як-от:

- 1 клінічний психіатричний синдром;
- 2 відставання в поведінковому розвитку;
- 3 рівень інтелекту;
- 4 органічна патологія;
- 5 аномальні психосоціальні умови.

Під час спілкування з пацієнтом (дитиною або підлітком) лікар зобов'язаний уже за його зовнішністю та рухами тіла (без дотримання) дійти певних висновків. Згодом (з урахуванням вікового періоду) аналізуються фізичний розвиток, когнітивний рівень, емоційні реакції, особливості поведінки. Виокремлюють захисні механізми та ефекти, елементи страху, агресії, депресії. Пріоритетом є особливості комунікації. Крім негативу, слід досліджувати й позитив – позитивні риси дитини/підлітка та її/його т. зв. ресурси, тобто ті елементи життя, де вона/він відчуває себе впевненим, сильним, які приносять йому радість.

Діагностика страждань у дітей і підлітків буває складною, адже в незрілому віці нелегко визначити: та чи інша поведінка – це прояв психічного захворювання або варіант кризового розвитку, який може із часом повністю компенсуватися? Додають проблем також явища психоморфозу та коморбідності, що спостерігаються останніми десятиліттями. Щоб уникнути помилок (аби випадково не зайти на територію психіатра), в поведінці підпідліткового завжди варто шукати сліди органічної психічної патології, у т. ч. аутизму.

Порушення психіки в дітей і підлітків обумовлені поєднанням внутрішніх, а також зовнішніх проблем. Головною із внутрішніх проблем є нестійкість особистості до подолання життєвих перешкод. У більшості випадків вона обмежена певними рамками, іншими словами, зіставляється з локальними труднощами. Індивідуальну нестійкість і характер особистісних труднощів можна досить упевнено прогнозувати, орієнтуючись на дату народження (нумерологію і східну астрологію).

Зазначимо зовнішні причини дитячих, а також підліткових проблем. Варто виокремити 4 основні групи, кожна з яких розглядаємо детальніше:

- сімейні негаразди та негативний вплив близького оточення;
- негативний психологічний вплив соціуму;
- психологічна та фізична залежність;
- викривлене фокусування на внутрішньому світі, що супроводжується неправильним світосприйняттям і поведінкою.

Проблеми через сімейні негаразди та негативний вплив близького оточення – найбільш різнобарвна група. Серед причин – сварки між батьками, розлучення і виховання підлітка лише одним із них,

наявність антипатичного молодшого / старшого брата чи сестри, надмірний контроль та насильство з боку дорослих або, навпаки, відсутність належного виховання (все дозволено). Поведінку пацієнта, особливо маленького, варто розглянути як наслідок дисфункції усередненої сім'ї, установлених в ній звичаїв і взаємодій між її членами.

Проблеми внаслідок негативного психологічного впливу навколишнього соціуму в підлітковому середовищі сьогодні зустрічаються досить часто. Так, із проявами булінгу (цькування), за статистикою, в період шкільного навчання в нашій країні має справу ледь не кожен другий; інша справа, що до психотерапевтів потрапляють лише одиниці з числа постраждалих; інші переживають усе самотужки, нерідко залишаючи в пам'яті біль і злість. Сюди ж належать і випадки потрапляння до сектантської залежності.

Проблеми психологічної та фізичної залежності – це наркоманія, токсикоманія, ігromанія. Психотерапія тут досить складна та потребує дотримання обмежувальних умов. Потрібна максимальна ізоляція підлітка від усіх негативних факторів, у т. ч. людського, аж до повного заперення в абсолютно нове середовище. Обов'язково змінюють звичне поведінкове життя підлітка: його слід максимально завантажити фізичною працею (спортом). І, звичайно ж, необхідний достатній часовий період перебування підлітка в створеному терапевтичному режимі. В цьому віці сенс розвитку особистості полягає у дорослішанні, тому для вирішення проблем залежності оптимально є когнітивно-біхевіористська психотерапія. З огляду на складність ситуації нерідко за призначенням психіатра застосовують лікарську підтримку.

Проблеми викривленого фокусування на внутрішньому світі, що супроводжуються неправильним світосприйняттям і поведінкою, містять випадки анорексії та хворобливого прагнення змінити свою зовнішність. Ці проблеми особливо підкреслюють підміну ефективного входження в систему цінностей соціуму та подолання життєвих труднощів механізмами псевдоадаптивної і дезадаптивної поведінки.

Стратегії у психотерапії дитячо-підліткового віку

Загалом стратегії дитячої та підліткової психотерапії є єдиними. Вони містять щонайменше 6 ключових моментів:

- 1 установлення контакту й ефективної комунікації;
- 2 діагностика особистості пацієнта (формування портрета), імовірного стилю його поведінкових реакцій;
- 3 діагностика психологічних / психічних порушень і пов'язаних з ними життєвих проблем (або навпаки);
- 4 обрання і проведення оптимального режиму психотерапії;
- 5 створення і підтримка високого рівня мотивації пацієнта до проведення психотерапії та внутрішньої трансформації;
- 6 різноманітна емоційна підтримка з боку психотерапевта.

Відмінності дитячої практики є пріоритетна просвітницько-виховна робота з батьками та сімейним оточенням. Егоцентризм батьків і їхнє педагогічне невігластво часом стають справжнім психологічним терором для дітей. Ступінь негативного виховання може бути таким високим, що західні експерти придумали спеціальний термін «токсичні батьки».

Необхідною є діагностика міжособистісних сімейних відносин і встановлення у сім'ї правил поведінки; на основі власних висновків психотерапевт акцентує увагу на помилках дорослих і навчає їх новим елементам виховання дітей. Перефразовуючи відому тезу І. Канта, дитина багато в чому є тим, що робить з неї виховання. Саме тому до лікаря-психотерапевта, який працює з дітьми й підлітками, підвищені вимоги щодо лікарської чуйності та гнучкості підходу.

При психотерапії доводиться враховувати і нові риси особистості пацієнта, що виявляються, і невідомі раніше обставини його проблем, і відповідність обраного психотерапевтичного інструментарію віку та рівню розвитку підліткового. Також слід мати на увазі вплив негативних трендів суспільства, котрі часто представлені ситуаціями «агресор-жертва», де пацієнт може мати роль як одного, так і іншого.

Психотерапія дітей

Психотерапія дітей має досить обмежений інструментарій; здебільшого це:

- різноманітні форми ігрової терапії з навчанням поведінковим навичкам у складних ситуаціях і зрозумілим для дитини поясненням необхідних істин;
- глибока сугестія (гіпнолітерапія).

Рекламовану психологами арт-терапію варто розглядати на-самперед як діяльність, що полегшує комунікацію між лікарем і маленьким пацієнтом, а не адекватну дорослішання допомогу. Хоча продукти творчості дитини об'єктивно відображають її складний внутрішній світ, їхнє трактування є неоднозначним і суб'єктивним.

Ігрові методи показані для широкого спектра розладів психіки, порушень поведінки та соціальної адаптації. Відомі різні напрями: недирективна ігрова терапія (Експлайн), ігрова терапія відреагування (Леві) або побудови відносин (Тафтой, Аллен) тощо.

В контексті ігрової терапії слід чітко розуміти, що грою вона є лише в уявленні дорослих, для дитини ж це – справжнє життя. Саме тому під час визначення початкових умов гри відповідно до вікової категорії підліткового психотерапевт повинен орієнтуватися не на вік, а на інтуїтивно й емпатію усвідомлюваний рівень розвитку пацієнта. Ігрова діяльність (як і спілкування дорослих з дитиною) має щонайменше відповідати високій планці, а краще на дециду її перевищувати. Таке перевищення для дитини означає дорослість; ситуація сама собою є привабливою для маленьких пацієнтів, а також потужним стимулом для продовження психотерапевтичного спілкування. Поширене в побуті непрофесійне зниження когнітивного рівня гри чинить, навпаки, негативний вплив на дітей, гальмуючи їхній розвиток.

Важлива умова організації ігрового процесу – дитина має почуватися в безпеці, а також те, що її прийнято до спільноти, іншими словами, вона має бути задоволеною умовами сталої комунікації. Лікаря, зі свого боку, необхідно завоювати довіру й авторитет, щоб когнітивні послуги були почуті пацієнтом, правильно ним виконані, зафіксувалися в свідомості. Особливістю дитячого сприйняття є базова довіра авторитетному дорослому, коли аргументи та докази особливої ролі не мають.

Яскравий приклад того, як слід провести моментальну психотерапію з дитиною, чудово описав Зигмунт Мілошевський, польський письменник детективного жанру. Розглянемо уривок з його твору «Заплутатися в павутинні» (2007) у дещо трансформованому вигляді.

«Шацький купив еклер... Він йшов до дерев'яного під'їзду, як раптом із бічної доріжки на самоті вилетіла дівчина та ледь не протаранила його. Кермо зачепило пакет з еклерами, папір розірвався; одне тістечко впало та розбилося на асфальті. Дівчинка, дуже схожа на його доньку, зупинилася, а коли побачила на потрисканому асфальті тістечко, її губи вигнулися в плачливий гримасу.

– Широ перепрошую, маленька, – швидко сказав Шацький. – Я не помітив, що ти ідеш, задумався, ось і стукнув тебе тістечками. З тобою нічого не сталося?

Вона заперечно похитала головою, але в її очах були слози.

– Хух, ну прямо камінь із серця. А я вже боявся, що якийсь еклер тебе образив. Знаєш, ці тістечка можуть бути дуже зловтишними. Вони нападують абсолютно несподівано, ну прямо як ласки, тому я і тримаю їх у пакеті. Але цей, схоже, нам уже не страшний, ти як вважаєш? – схилився він над тістечком і боязко відштовхнув його пальцем.

Дівчинка розсміялася. Після цього Теодор вийняв із розірваного пакета ціллітний еклер і дав їй.

– Тримай, це як вибачення, – сказав він. – Тільки їж обережно, щоб він не розсережився.

Дівчинка невпевнено озирнулася навкруги, взяла у Шацького тістечко та поїхала, насилу утримуючи рівновагу. Вона і справді була дуже схожою на дочку».

Психотерапія підлітків

У рамках психотерапії підлітків лікар має справу з помітно значимим спектром проблем порівняно з дітьми. В підлітковому віці збільшуються вимоги Его (егоцентризму). На тлі незрілого світосприйняття і світорозуміння проявляється безглузда самовпевненість, а незадоволеність мрії спричиняє образу на навколишній світ, злість, агресію, мстивість. Комунікація блокує бажання позбутися від нотацій дорослих і прагнення наполягти на своєму, зробити по-своєму, а ступінь негативізму та конфліктності просто «зашкалює». Наявний знижений рівень когнітивного розвитку із проявами алогічності, неадекватності, нездогадливості, небажанням вчитися («дитячість» мислення, дефіцит розумових зусиль). Спостерігається завищений, знову ж таки, «дитячий» рівень домогтис свого у формі прагнення до неробства та вседозволеності бажань і поведінки («хочу – і роблю!»). Обтяжливі фактори – поширений синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) і гейм-залежність.

Продовження на стор. 56.

Корвалтаб Метео®

Залишайтеся собою за погоди будь-якої!



**1 капсула
НА ДОБУ**



**Екстракт
родіоли рожевої¹**



55 мг

**Екстракт лимонника
китайського¹**



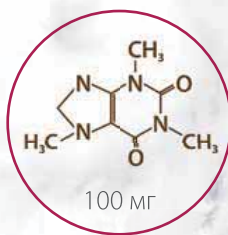
100 мг

**Екстракт
женьшеню¹**



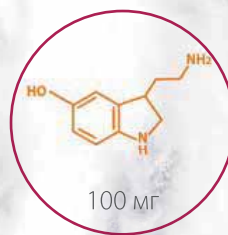
100 мг

Кофеїн¹



100 мг

L-теанін¹



100 мг

Поліпшує
розумову
діяльність та увагу¹

Сприяє
підвищенню
працездатності¹

Зменшує
втому
та сонливість¹

Сприяє
підвищенню опірності
організму до зміни
погодних умов¹

Корвалтаб Метео®. Звіт № 3/8-A-4686-19-68302E від 22.01.2020. Рекламa дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтеся з листком-вкладишем. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Є протипоказання до застосування. У разі відсутності покращення самопочуття протягом 7 днів застосування рекомендовано звернутися до сімейного лікаря щодо доцільності подальшого прийому. У разі виникнення побічних ефектів та запитань просимо звертатися до відділу фармаконадзора ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333.

1. Функціональні властивості дієтичної добавки «Корвалтаб Метео®» за ТУ У 10.8-30117001-009:2019. UA-CMET-PUB-012021-008

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



Діагностика та лікування сезонного афективного розладу, або Як подолати «зимовий блюз»

З початком холодної пори року більшість людей відчувають певні сезонні перемиї в самопочутті й поведінці: тією чи іншою мірою змінюють рівень енергії, сон, харчові звички і настрої. У пацієнтів із сезонним афективним розладом (САР) ці зміни набувають патологічного характеру і можуть суттєво порушувати повсякденне життя. САР можна вважати одним із проявів метеочутливості – погіршення стану здоров'я у відповідь на зміни кліматичних умов.

Що таке САР?

Уперше САР як клінічний стан, який піддається лікуванню, був описаний у 1980-х роках. Коли лікар Норман Розенталь переїхав із рідної Південної Африки до Сполучених Штатів, він відзначив, що почувався менш продуктивним в осінньо-зимовий період, проте повертається до нормального стану на початку весни. Під час наукової роботи в Національному інституті здоров'я США Розенталь співпрацював з Алом Леві, який вивчав мелатонін, і Томом Вером, котрий досліджував вплив світла на продукцію мелатоніну та циркадіанні ритми. Разом вони дійшли висновку про ефективність яскравого світла в лікуванні САР. Потім цей синдром був описаний у багатьох редакціях Діагностичних і статистичних настанов (DSM).

Згідно із DSM-5, САР є підтипом великого депресивного розладу (ВДР) або біполярного розладу I чи II типу, коли депресивні епізоди повторюються в певний сезон і повністю зникають або змінюються на манію чи гіпоманію в інші пори року. Утім, на думку багатьох вчених, САР слід вважати окремим діагнозом, оскільки клінічні прояви та підходи до лікування відрізняються від таких ВДР.

Поширеність САР

Епідеміологічні дослідження свідчать, що поширеність САР у Північній Америці та Європі становить 1-20% населення і значною мірою залежить від широти. У північних штатах США і на півдні Канади

(приблизно відповідає широтам України) зимовий САР, за якого симптоми з'являються в осінньо-зимовий період, виявляють приблизно в кожного п'ятого мешканця. Найчастіше на САР страждають дорослі молодого віку та жінки – за різними даними, співвідношення жінки/чоловіки становить від 2:1 до 9:1. Проте цей синдром може також спостерігатися в дітей, підлітків і людей старшого віку.

Етіологічні теорії

Патогенетичні теорії САР ґрунтуються на нейротрансмітерах, гормонах, порушенні циркадіанних ритмів, генетичному поліморфізмі й психологічних факторах.

У людини швидкість обміну серотоніну в головному мозку є найнижчою в осінньо-зимовий період; зі збільшенням освітленості продукція серотоніну зростає. У пацієнтів із САР, яких лікували яскравим світлом, рецидив після припинення терапії супроводжувався зниженням рівнів серотоніну й катехоламінів. На роль серотоніну в патології САР також може вказувати ефективність серотонінергічних препаратів.

Згідно з гіпотезою фазового зсуву, при САР має місце затримка циклу «сон – неспання» відповідно до циклу «світло – темрява»; на це вказує затримка початку сну, ритмів мелатоніну, кортизолу й температури тіла в деяких пацієнтів із САР.

За гіпотезою фотонного навантаження, коротші фотоперіоди (години світлового дня) та/або менш інтенсивне світло в осінньо-зимовий сезон призводять до недостатньої дози світла (дефіциту фотонів) для

Великий депресивний розлад	Зимовий САР	Літній САР
• Пригнічений настрій більшість часу дня, майже щодня • Відчуття безнадії і нікчемності • Низький рівень енергії • Розлади сну • Зміни апетиту й маси тіла • Відчуття млявості або схвильованості • Труднощі з концентрацією • Часті думки про смерть або суїцид	• Низький рівень енергії • Підвищена сонливість • Переїдання • Збільшення маси тіла • Потяг до вуглеводів • Соціальне відсторонення (відчуття «зимової сплячки»)	• Поганий апетит, що супроводжується зниженням маси тіла • Безсоння • Ажитация • Неспокій • Епізоди насильницької, агресивної поведінки

Обведіть одну цифру в кожному рядку, щоб позначити, наскільки наступні показники чи відчуття змінюються залежно від пори року (0 = без змін, 1 = дещо змінюється, 2 = змінюється помірно, 3 = значно змінюється, 4 = змінюється дуже сильно)					
Загальна тривалість сну (включно з нічним сном і коротким денним сном)	0	1	2	3	4
Соціальна активність (друзі, родина, колеги)	0	1	2	3	4
Загальний настрій, відчуття здоров'я	0	1	2	3	4
Маса тіла	0	1	2	3	4
Апетит (тяга до їжі та кількість їжі)	0	1	2	3	4
Рівень енергії	0	1	2	3	4
Інтерпретація: сума балів <6 – немає сезонної залежності; 6-11 – легкий варіант САР («зимовий блюз»), ≥12 – клінічно значимий САР.					

Порівняно з іншими порами року які з наступних симптомів частіше спостерігаються в осінньо-зимовий період?		
Я більше сплю (включно зі сном удень)	Так	Ні
Мені важче прокинутися вранці	Так	Ні
Я маю низький рівень енергії вдень, відчуваю втому більшість часу	Так	Ні
Загалом я почувався гірше пізно ввечері, ніж зранку	Так	Ні
Я маю виражений тимчасовий спад настрою або рівня енергії пообіді	Так	Ні
Я маю потяг до солодкої та крохмалистої їжі	Так	Ні
Я їм більше солодкої та крохмалистої їжі незалежно від того, чи маю до неї потяг	Так	Ні
Мені сильно хочеться солодкого, але зазвичай у другий половині дня	Так	Ні
Взимку я набираю вагу більше, ніж улітку	Так	Ні
Інтерпретація: що більше відповідей «так», то більша ймовірність зимового САР. Відповідь «так» хоча б на одне твердження свідчить про потенційну користь від лікування САР навіть за відсутності пригніченого настрою.		

сітківки, що у вразливих людей може спричинити виникнення САР. Про це свідчить позитивна кореляція між тяжкістю депресії та двома показниками інтенсивності світла (хвилинами сходу сонця та глобального

опромінювання) в пацієнтів із САР. Крім того, в нещодавньому метааналізі встановили дозозалежний зв'язок між інтенсивністю світлової терапії та ступенем покращення типових (але не атипових) симптомів депресії.

Деякі пацієнти із САР на довгі ночі взимку можуть реагувати тривалішим нічним вивільненням мелатоніну – гормону, який викликає сон. Цей феномен спостерігається в багатьох ссавців, у яких подовжена тривалість вивільнення мелатоніну є сигналом сезонної зміни репродуктивної активності. Ймовірно, що люди із САР зберегли здатність «відстежувати» сезони в таких спосіб.

Дослідження в близнюків, родинних із пробандами із САР й інших гомогенних групах свідчать, що САР, принаймні частково, може бути спадковим розладом. Ймовірно залучені гени пов'язані із синтезом серотоніну й дофаміну, а також з молекулярними компонентами циркадіанного «годинника».

Американський дослідник Майкл Янг запропонував модель «подвійної схильності», відповідно до якої особи з анамнезом САР мають: 1) фізіологічну схильність до появи атипових симптомів узимку та 2) психологічну схильність до розвитку когнітивних й афективних симптомів депресії у відповідь на вегетативні порушення. Ця модель ґрунтується на спостереженні, що пацієнти із САР ретроспективно розповідали про початок астени, гіперсомнії та підвищення апетиту до розвитку когнітивних й афективних симптомів.

Продовження на стор. 56.

САР мовою цифр

Середній вік пацієнтів із САР становить **18-30 років**, але синдром може спостерігатися в будь-якому віці

У широтах України **10-20%** людей страждають на зимовий САР

6% пацієнтів потребують госпіталізації

9 із 10 осіб із вираженими психічними порушеннями зазнають стигматизації та дискримінації

55% пацієнтів мають членів родини зі схожими симптомами



Найтяжчі прояви **САР** спостерігають із грудня по лютий

Співвідношення жінок і чоловіків **2:1-9:1**

60-80% випадків добре піддаються лікуванню

4% мають члена родини, який зловживає алкоголем

+3,6 кг середнє збільшення маси тіла протягом осінньо-зимового сезону в пацієнтів із САР

Діагностика та лікування сезонного афективного розладу, або Як подолати «зимовий блюз»

Продовження. Початок на стор. 55.

Клінічні прояви та діагностика САР

Провідними симптомами зимового САР є пригнічений настрій і низький рівень енергії в холодну пору року. Крім того, особи із цим підтипом САР восени та взимку можуть відчувати підвищену роздратованість, мати труднощі з концентрацією, спати більше, ніж зазвичай, уникати соціальної активності, відчувати сильний потяг до вуглеводів і цукру, а також набирати вагу через переїдання (табл. 1). Тяжкість цих проявів може варіювати в широких межах. Легкий САР, в англійській літературі відомий як субсиндромальний САР, або «зимовий блюз», часто залишається поза увагою. З іншого боку, в деяких пацієнтів САР може бути тяжким настільки, що повністю заважає нормально функціонувати. Депресія при тяжкому САР може бути такою ж сильною, як і за ВДР, навіть можуть з'являтися суїцидальні думки.

Для скринінгу САР у загальнотерапевтичній практиці зручно застосовувати індивідуальний опитувальник депресії PIDS-SA, а саме другу та четверту його частини, які, відповідно, дозволяють оцінити сезонну залежність симптомів і доцільність призначення лікування (табл. 2, 3).

Лікування САР

Підходи до лікування САР зазвичай включають призначення антидепресантів, адаптогенів, світлотерапію та психологічне

консультування. Пацієнтам із САР рекомендовано збалансовано харчуватися, підтримувати режим роботи і відпочинку (зокрема, лягати спати в один і той же час, бажано о дев'ятій-десятій вечора), відмовитися від алкоголю та куріння, отримувати регулярні фізичні навантаження, бажано на свіжому повітрі.

З огляду на дисрегуляцію рівнів серотоніну в головному мозку як потенційних механізм розвитку САР перспективними препаратами при цьому розладі вважали селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Проте Кокранівський огляд досліджень СІЗЗС при САР наголошує на відсутності доказів ефективності; крім того, 27% пацієнтів довгостроково припиняють лікування через побічні ефекти.

Терапія яскравим світлом, або фототерапія, покликана компенсувати природну нестачу світла як імовірну першопричину САР. Для цього застосовують спеціальні світлові бокси або цілі кімнати, які випромінюють повний спектр світла, подібний до такого сонячного світла. Лікування проводять виключно під наглядом лікаря-спеціаліста, по 20-60 хв експозиції холодно-білим денним світлом з освітленістю 10 000 люкс щодня в осінньо-зимові місяці. Побічні ефекти фототерапії включають втому очей, підвищений ризик вкрової макулярної дегенерації, головний біль, роздратованість і порушення сну. Світлову терапію не можна поєднувати із застосуванням фотосенсибілізуювальних препаратів, як-от літій, мелатонін, фенотіазидні

антипсихотики та деякі антибіотики. У певних випадках на тлі фототерапії можуть з'являтися гіпоманія та суїцидальні думки протягом перших днів лікування.

Сезонний афективний розлад є одним із проявів метеочутливості, що робить доцільним призначення пацієнтам із цим синдромом адаптогенів – речовин природного походження, котрі підвищують увагу та фізичну витривалість, зменшують стрес-індуковані порушення й розлади, пов'язані з нейроендокринною системою. Саме такі адаптогени містить Корвалтаб Метео® (компанія «Асіно», Швейцарія) – засіб із п'яти компонентним складом, спеціально створений для підвищення стійкості організму до змін кліматичних умов. При САР застосування кожного компонента Корвалтаб Метео® є патофізіологічно та клінічно обґрунтованим.

Кофеїн регулює активність нейротрансмітерів серотоніну й дофаміну в головному мозку, яка порушується при САР, а також підсилює фізичні й розумові здібності організму, зменшує надмірну сонливість та апетит, завдяки чому протидіє ключовим патофізіологічним і клінічним проявами цього синдрому.

Л-теанін, натуральний компонент чаю, модулює різні функції головного мозку, зокрема значно підвищує α -ритм, який асоціюється з розслабленим станом пильності та спокою, без супутньої сонливості. Клінічні дослідження показали, що Л-теанін є ефективним і безпечним для зменшення симптомів депресії й асоційованої когнітивної дисфункції.

Лимонник китайський (Schisandra chinensis) традиційно використовується як тонізуючий засіб, зменшує сонливість, фізичну й розумову втому, покращує загальне самопочуття. Лимонник допомагає організму встановити «верхню межу» секреції кортизолу, що зменшує потяг до солю.

Родіола рожева (Rhodiola rosea) найбільш відома своїм антистресовим ефектом. У численних дослідженнях продемонстрована здатність екстракту родіоли зменшувати депресивні симптоми та стрес-індуковану втому, покращувати когнітивні функції і якість життя. У нещодавньому огляді екстракт родіоли рекомендований як специфічний засіб при САР.

Женьшень звичайний (Panax ginseng) збільшує розумову працездатність і стійкість до фізичних навантажень, рекомендований для лікування стрес-індукованих депресивних симптомів. Імовірним механізмом дії екстракту женьшеню при депресії є збільшення рівнів серотоніну в гіпокампі, що пояснює його патофізіологічну роль у лікуванні САР.

У клінічних дослідженнях, які продемонстрували ефективність і безпеку компонентів Корвалтаб Метео®, тривалість лікування становила до 3 міс і довше; це свідчить про можливість застосування зазначеного засобу протягом усього осінньо-зимового сезону для усунення проявів і профілактики «зимового блюзу».

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

Д.В. Русланов, к.м.н., доцент кафедри фізичного виховання, Харківська державна академія дизайну та мистецтв

Психотерапія гіпестей та підлітків: проблеми і вирішення

Продовження. Початок на стор. 53.

Конфліктність і протестність підлітків можуть бути пов'язані як з віковими гормональними змінами, так і з психологічним тиском сім'ї та соціуму. Крайнім проявом може стати втеча з дому. Її слід розглядати крізь призму глобальної катастрофи незрілого життя. Водночас, якими б причинами не була зумовлена втеча, така поведінка є в абсолютній більшості випадків регресією, примітивно дитячою формою захисної поведінки. Втім, нерідко агресивність і конфліктність у підлітковому віці мають не захисний характер, а є ознакою своєрідної мімікрії в агресивному середовищі підлітків, що їх оточує. Суб'єкти, які є по суті слабкими натурами (жертвами), вимушено підкоряються принципу «з вовками жити – як вовк вити».

Ефективна психотерапія підлітків тримається на «трёх китах», це:

- емоційна підтримка;
- створення мотивації;
- зрозумілі підказки щодо правильних вчинків.

Оптимальним варіантом психотерапії є когнітивно-поведінкова, яка має форму т. зв. поведінкової репетиції. По суті, цей прийом поєднує рольову гру із проблемно-вирішальним підходом. Перший (когнітивний) етап передбачає роз'яснення проблеми та можливих варіантів поведінки. Тут найважливіше – змістити світорозуміння і світосприйняття підлітка, його точку зору, змити точку збирання (К. Кастанеда). На другому етапі пацієнт у конкретній та знайомій для нього проблемній ситуації перевіряє нові й ефективніші способи поведінки. Основний акцент робиться на поточні актуальні вчинки підлітка. В розбиранні помилок слід діяти м'яко, послідовними повтореннями, за принципом «вода камінь точить», а часом, якщо підліток наразі не готовий і не здатний побачити «колоду в своєму оці», взагалі не акцентувати увагу на них.

Оскільки нинішні підлітки зазвичай не схильні до довготривалих розмов, у лікаря обмежений час для отримання потрібного результату; його дії мають бути гранично точними й «енергоємними», тому у всіх випадках неocenенною є будь-яка інформація щодо психології підлітка, в т. ч. езотерична, заснована на нумерології та східній астрології.

Приклад. Одного разу автору довелося провести нетривалу ефективну сесію психотерапії у парі з колегою – великим професіоналом своєї справи. Колега – жінка – має дар

психотерапевта: пацієнти будь-якого віку з різними культурними цінностями самі тягнуться до неї буквально з перших хвилин спілкування.

Це відбулося у відпустці на морі, в обстановці кемпінгу. Сусіди – сім'я: бабуся, дід, онучка Олена – дівчинка-підліток 14-15 років, а також її молодший брат Іван – «дзига» 6-7 років. Дід – м'яка, добра особистість без спеціальної освіти, не потребував випити, головною ж «здобувачкою» була бабуся, розумна, інтелегентна жінка. В дітей явно простежувалися проблеми: дівчинка була засмученою, а брат некерований – абсолютно не слухався діда та лише наполюючи – бабуся; вгамувати його могла лише сестра, але для неї це був не дитячий, а дорослий гніт.

Як виявилось, батько дівчинки покинув сім'ю, повністю відсторонився від батьківських обов'язків, а мати «придбала» для дітей байдужого вітчима і теж фактично їх закинула. Десь через тиждень спілкування із сусідами, під вечір, колега безтурботною фразою з посмішкою зупинила Олену, яка проходила повз. Зав'язалася розмова, яка легко торкнулася душевного болю дівчинки. І тоді колега сказала: «Чого стояти, бери стілець і сідай». Розмова продовжилася сидячи. Трохи згодом до них приєднався і я. Так ми і розмовляли втрох: двоє дорослих і Олена.

Без переказувань тривалої бесіди зупинимось на ключових моментах. Колега використовувала переважно емоційно-інтуїтивний підхід, що базувалося на високому ступені емпатії. Мені для розуміння психології сприялияття і поведінки Олени було простіше скористатися відомостями нумерології та астрології. Головні проблеми дівчинки полягали в її неможливості та тягарі турботи про брата, за якого вона внутрішньо відчувала відповідальність. Ці проблеми добре висловилися в її нумерологічній характеристиці: тонка душевна організація (інтуїтивний психолог) і схильність до дитячої віри в казкове щастя (9) при об'єктивній необхідності стати «казковим солдатом» (7). Саме це і треба було донести до свідомості Олени. Нижче наведені стислі тези наших звернень до дівчинки:

«Ми бачимо, як тобі непросто живеться, як нелегко самій; та ще й за браком доводиться доглядати. Ми не тільки бачимо, а й багато розуміємо, оскільки в житті теж відчували щось схоже; нехай і в іншій формі. І переживали були, і ноцми часом плакали... Знай: ти – хороша дівчинка! Адже далеко не кожен зміг би так доглядати за братиком.

Проблема в тому, що ти – романтик, завжди бачиш в людях хороше, а вони раптом виявляються іншими...

На жаль, так створений світ, в якому, як уже склалося, ти опинилася на самоті зі своїм молодшим братом. Бабуся з дідусем тебе люблять, але вони мало чим можуть допомогти, здебільшого – підтримати матеріально. Так, твоїм однокласникам, подругам, однокласникам легше, у них все по-іншому. В тебе, на жаль, складніша доля, і від цього не втекти. Ми знаємо: тобі належить пройти складний, може, дуже складний шлях. Однак це не означає, що життя завжди буде таким, як зараз. Ні! Ти станеш щасливою, вір у це! Труднощі це будуть, але ти сильна; в тебе вийде їх подолати. Адже ти ще й дуже красива, насамперед внутрішню. Зсередини ти випромінюєш особливе світло; інакше ми б ніколи не заговорили з тобою і не спробували допомогти.

Ти думаєш, чому маєш доглядати за братиком, коли це обов'язок ваших батьків? Але ж ти – його єдина підтримка; в нього теж нікого немає, крім тебе. Він це знає, тому і слухається тебе більше, ніж дідусь з бабусею. Просто зараз брат мало що розуміє. Повір, коли він виросте, то обов'язково оцінить взаємини, які у вас склалися, і відплатить тобі взаємністю повною мірою і стане у всьому підтримувати. Тому цінуй те, що є всередині тебе, свою силу і красу. Випросяйся! Розпарюєш плечі! Підними голову та витри слюзи. Прийде час – ти розквітнеш і станеш когось дуже-дуже потрібною. Просто знай, що все це буде! Ти впорасиш!».

Вся розмова тривала ≈40 хв. Очевидно, вона приголомшила дівчинку, оскільки спочатку в неї наворачили слюзи, але потім вона раптово розслабилася і тихо заплакала. Звичайно, це не був справжній інсайт, але якийсь прорив в її світогляді – однозначно.

Дія відбувалася на території кемпінгу, де для оточуючих ми були як на долоні. Втім, ніхто не заважав нам. Бабуся лише кидала погляд у наш бік, але, мабуть, інтуїтивно, не наближалася; інші сусіди делікатно мовчки проходили повз. Дівчинка деякий час поплакала, згодом почала посміхатися крізь слюзи, які незабаром висохли. Очевидно, нам вдалося знайти і підхід, і семантику (зрозумілі слова), щоб досягти її «просвітлення», оскільки наступного тижня змінилися і її настрій, і постава, з'явилися рішучість і впевненість, а бабуся висловила подяку за допомогу онучці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Лікування пацієнтів з облітеруючими захворюваннями судин нижніх кінцівок: результати нового рандомізованого дослідження APOLO

У вересні 2021 р. в Києві пройшла науково-практична конференція «Сухаревське читання: судинна хірургія, флебологія та ангіологія в епоху COVID-19». Пропонуємо до вашої уваги огляд озвучених у межах заходу доповідей від провідних вітчизняних фахівців, що були присвячені аспектам лікування облітеруючих захворювань судин нижніх кінцівок та результатам нового рандомізованого дослідження APOLO.

Досвід клінічного застосування препарату депротеїнізованого гемодеривату із крові телят Актівегін у терапії різних неврологічних розладів, зокрема цереброваскулярних патологій та когнітивних порушень різного походження, налічує близько 45 років. Препарат має тривалу історію як засіб для лікування захворювань периферичних артерій та діабетичної полінейропатії (ДПН) (Guehkt et al., 2017).

Водночас Актівегін продовжує бути у фокусі уваги вчених, а результати нових досліджень підтверджують його ефективність та профіль безпеки, поглиблюючи наші уявлення про механізми дії та терапевтичний потенціал (Brock et al., 2020).

Фармакотерапія переміжної кульгавості: погляд клінічного фармаколога



Як зазначила завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професорка **Ганна Володимирівна Зайченко**, сучасний компетентний клінічний практик у середньому не більш ніж 100 лікарських препаратів, обізнаний – до 50. Загалом в Україні зареєстровано близько 14 тис. лікарських препаратів, а світовий фармринок налічує понад 350 тис. ліків.

Для корекції кардіоваскулярних ризиків та поліпшення прогнозу щодо функціонування кінцівки доцільними є зміна способу життя хворих і застосування інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II, статинів та антитромбоцитарних засобів. Своєю чергою арсенал фармакотерапії для корегування симптомів та впливу на якість життя у пацієнтів із переміжною кульгавістю (стадії II за Фонтейном) налічує набагато менше лікарських препаратів, що довели свою ефективність.

Вочевидь, облітеруючі захворювання судин нижніх кінцівок мають певний бекграунд, який пацієнти із коморбідними станами, індивідуальними особливостями та генетичною схильністю накопичують роками. Усі ці фактори ризику потребують медикаментозної корекції або принаймні спеціальної підготовки на преопераційній стадії, під час втручання та особливо – у післяопераційному періоді.

«Точками прикладання» при розгляді підходів до терапії уражених периферичних артерій (ЗПА) є:

- кардіоваскулярні ризики;
- прогноз щодо функціонування кінцівки (вплив на чинники ризику, ступінь і швидкість атеросклеротичної оклюзії);
- симптоми переміжної кульгавості (вплив на ішемізовані тканини та якість життя хворих).

Тож для лікування переміжної кульгавості слід впливати як на основні чинники захворювання, так і на ішемізовані тканини, що суттєво змінюють свій метаболізм та чутливість. Також потрібно дбати про якість життя пацієнта та пам'ятати про необхідність дотримуватися засад доказової медицини.

Доповідачка нагадала, що найдавнішим представником периферичних вазодилаторів є пентоксифілін, який поліпшує реологічні властивості крові (плинність), зменшуючи

її підвищену в'язкість. Він покращує знижену здатність еритроцитів і лейкоцитів до деформації, інгібує агрегацію еритроцитів та адгезію нейтрофілів до ендотелію судин.

Водночас нещодавній метааналіз досліджень ефекту застосування пентоксифіліну в пацієнтів із переміжною кульгавістю показав невістийний результат: у дозі 400 мг 3 р/добу він майже не впливав на основні клінічні показники. На тлі приймання лікарського препарату (порівняно із плацебо) спостерігалася вірогідне збільшення максимальної дистанції ходи (МДХ) лише на 11% та безбольової (БДХ) – на 9% (Stevens et al., 2019).

Своєю чергою інгібітор фосфодіестерази III цилостазол пригнічує агрегацію тромбоцитів, сприяє вазодилатації, чинить антипроліферативний ефект на клітини непосмугованих м'язів судин та при тривалому застосуванні може дещо покращувати ліпідогаму. Результати метааналізу дев'ятих плацебо-контрольованих досліджень за участю 1634 пацієнтів, що отримували цилостазол у дозі 100 мг двічі на добу протягом 24 тижнів, продемонстрували збільшення МДХ на 60,4-129,1 м, БДХ – на 47,3-93,6 м. Загалом хворі на тлі використання цилостазолу досягали на 42,1 м суттєвішого подовження МДХ, ніж у групі плацебо (Pande et al., 2011). Цей ефект був нижчим в осіб із цукровим діабетом (ЦД).

Порівняльне дослідження ефективності цилостазолу та пентоксифіліну в пацієнтів із переміжною кульгавістю продемонструвало кращу ефективність цилостазолу щодо впливу на МДХ (Dawson et al., 2000).

Проте 2013 р. у відповідь на повідомлення Іспанського агентства за контролю за препаратами та медичними виробами (AEMPS) був ініційований перегляд співвідношення користь/ризик для цилостазолу, зазначені побічні ефекти з боку серцево-судинної системи та ризики кровотеч, розширений перелік протипоказань. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) спільно з Європейським товариством васкулярних хірургів (ESVS) щодо діагностики та лікування ЗПА, цилостазол характеризується високою варіабельністю ефекту (від 25 до 75% за показником МДХ) та має антитромбоцитарну дію, тому його необхідно застосовувати з обережністю в поєднанні з іншими антиагрегантами, що підвищують ризик кровотеч.

Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) зазначає, що цилостазол може бути застосований як препарат другої лінії терапії для пацієнтів, у яких зміна способу життя та інші відповідні заходи не сприяли значущому послабленню симптомів переміжної кульгавості. Ефект терапії слід переоцінювати кожні 3 місяці, а за його відсутності приймання цилостазолу має бути припинене (EMA, 2013). Натомість стосовно пентоксифіліну немає достатньої кількості послідовних даних рандомізованих клінічних досліджень (РКД), щоб його можна було рекомендувати пацієнтам із переміжною кульгавістю (ESC/ESVS, 2017). Аналогічні рекомендації надані Американською асоціацією серця та Американською колегією кардіологів (AHA/ACC, 2016).

Своєю чергою L-аргінін, що є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, використовують протягом останніх 10 років. У подвійному засліпленому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із переміжною кульгавістю пероральне приймання L-аргініну в дозі 3 г/добу протягом 6 місяців було менш ефективним порівняно

із плацебо щодо поліпшення ендотеліальної функції та збільшення дистанції ходи. Отже, він не є корисною дієтичною добавкою для пацієнтів із переміжною кульгавістю та ЗПА (Wilson et al., 2007).

В європейських рекомендаціях із діагностики та лікування ЗПА зазначено, що для L-аргініну бракує послідовних даних РКД, щоб рекомендувати його пацієнтам із переміжною кульгавістю (ESC/ESVS, 2017).

Слід зазначити, що Актівегін має низку досліджених ефектів. Він чинить метаболічні (підвищення утилізації кисню та глюкози, енергетичного метаболізму), мікроциркуляторні (збільшення капілярного кровотоку, ендотеліопротективна дія, поліпшення реології еритроцитів) та нейтропротекторні ефекти (підвищення показника виживання нейронів при ішемії, зменшення інтенсивності процесів апоптозу, оксидативного стресу). Завдяки цьому підвищується виживання клітин в умовах ішемії та поліпшується їх енергетичний, а відтак – функціональний стан, що зумовлює клінічну ефективність лікарського засобу.

Актівегін покращує параметри мікроциркуляції та вазомоторної активності мікросудинного ендотелію (Федорович, Соболева, 2015). Він значуще збільшує капілярний кровоток, кількість функціонуючих капілярів та зменшує необхідність артеріовенулярного шунтування. Препарат підвищує метаболічну активність ендотелію мікросудин і поліпшує оксид-синтазу функцію ендотелію мікросудин (ендотеліопротективний ефект).

Клінічну ефективність Актівегіну підтверджено в багатьох РКД (Muller-Buhl et al., 1991; Zigler, 2009; Brock et al., 2020). У нещодавньому проведеному дослідженні APOLO (2020) показано достовірне збільшення дистанції ходи під його впливом відповідно до сучасних стандартів доказової медицини. Зокрема, доведено ефективність дозування 1200 мг/добу та застосування таблетованої форми.

Збереження ефекту після закінчення курсу терапії протягом найменше 12 тижнів свідчить про те, що Актівегін впливає на певні патогенетичні механізми ЗПА. Актівегін починає працювати дуже швидко, після чого ефект нарощується, і при переході з ін'єкційної форми на таблетовану, та навіть після його відміни, відзначено післядію лікарського препарату.

Таким чином, згідно із сучасними рекомендаціями, наявні лише обмежені дані (які мають слабку або помірну силу з високою варіабельністю), що підтверджують ефективність вазоактивних засобів. Додаткова користь від їх застосування у поєднанні з фізичними вправами і терапією статинами невідома (ESC/ESVS, 2017).

Актуальність нових досліджень щодо оптимальної фармакотерапії у пацієнтів із переміжною кульгавістю підкреслюється в усіх консенсусних документах провідних профільних товариств.

Ефективність та безпека застосування Актівегіну в пацієнтів із захворюванням периферичних артерій: результати дослідження APOLO



Завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, д. мед. н., професор **Іван Михайлович Гудза** зауважив, що історія вивчення застосування Актівегіну в пацієнтів із ЗПА є довгою, і попередні дослідження продемонстрували його ефективність. У подвійному засліпленому РКД із плацебо-контролем APOLO вивчали ефективність та профіль безпеки препарату в пацієнтів з облітеруючим ЗПА стадії IIb за Фонтейном

у межах симптоматичної терапії. Дослідники мали на меті визначити стійкість позитивного ефекту Актівегіну щодо подовження дистанції ходьби, а також впливу препарату на якість життя та профіль безпеки порівняно із плацебо.

У дослідження було включено 366 хворих на ЗПА стадії IIb за Фонтейном із 19 медичних центрів трьох країн (Грузія, Казахстан, Росія). Пацієнти були рандомізовані до груп Актівегіну або плацебо у співвідношенні 1:1 (184 та 182 відповідно). Учасники мали симптоми переміжної кульгавості, яка на момент скринінгу спостерігалася впродовж останніх шести місяців. Діагноз ЗПА стадії IIb за Фонтейном (БДХ <200 м) підтверджували даними ультразвукового дослідження та тредміл-тесту.

Також критеріями виключення були:

- вік 40-75 років;
- стійка поведінка щодо тютюнокуріння впродовж не менше трьох місяців до рандомізації;
- кістково-плечовий індекс у стані спокою $\leq 0,9$ (за даними дуплерографії);
- інформована згода на ініціювання процедури дослідження.

Основні критерії виключення: III або IV стадія за Фонтейном (біль у спокої, ішемічна виразка чи гангрена); варіабельність МДХ >25% під час тредміл-тесту; реконструкція артерій нижніх кінцівок або симпатектомія впродовж трьох місяців до скринінгу; наявність показань до хірургічної/інтервенційної реваскуляризації; інфаркт міокарда або серйозне кардіоваскулярне втручання впродовж трьох місяців до скринінгу, застійна серцева недостатність III-IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), неконтрольований ЦД або ДПН, приймання вазоактивних препаратів протягом 14 днів до рандомізації.

Дослідження включало 1-2-тижневий період скринінгу та рандомізацій, 12-тижневий період лікування та 12-тижневий період спостереження (загальна тривалість – 25-26 тижнів). Протягом перших 2 тижнів після рандомізації пацієнти отримували Актівегін у дозі 1200 мг/добу внутрішньовенно із подальшим переходом на таблетовану форму впродовж ще 10 тижнів (1200 мг/добу). Через 12 тижнів хворі припиняли застосування Актівегіну і протягом наступних 12 тижнів отримували лише стандартну терапію (антиагреганти, антигіпертензивні засоби, статини тощо).

Первинною кінцевою точкою була зміна БДХ (%) на 12-й тиждень порівняно з вихідними даними (тредміл-тест). Вторинні кінцеві точки включали такі параметри, як:

- зміна БДХ (%) на 2-му та 24-му тижнях після рандомізації;
- зміна МДХ порівняно із початковими даними на 2, 12 та 24-му тижнях;
- частка пацієнтів із появою болю у спокої на 12-му та 24-му тижнях;
- кількість хворих, яким було проведено реваскуляризаційні процедури на 24-й тиждень;
- модифікація якості життя згідно з опитувальником SF-36 на 12-му та 24-му тижнях.

Додатково дослідники оцінювали безпеку та переносимість Актівегіну за розвитком небажаних явищ шляхом аналізу лабораторних показників, даних електрокардіографії, стану основних органів і систем, результатів загального огляду, зміни маси тіла.

Завершили дослідження 174 та 177 пацієнтів у групах Актівегіну і плацебо відповідно. За отриманими результатами, на 2-й тиждень було зафіксоване суттєве збільшення БДХ – на 22,4% у групі Актівегіну та 6,6% на тлі плацебо; на 12-й тиждень – 51,2 та 22% відповідно; на 24-й тиждень (через 12 тижнів після завершення приймання препарату) – 60,6 та 25,1% відповідно. Отже, у групі Актівегіну спостерігалася статистично значущі переваги порівняно із плацебо щодо подовження БДХ через 12 тижнів (первинна кінцева точка), а також 2 і 24 тижні (вторинні кінцеві точки) (рис. 1).

Що стосується вторинної кінцевої точки – оцінки ефективності змін МДХ (м), на 2-й тиждень (після завершення інфузійної терапії) у групі плацебо мало місце погіршення МДХ (-6,85 м), тоді як на тлі застосування Актовегіну – статистично достовірне подовження МДХ (на 23,37 м). Ще виразніші зміни було відзначено на 12-му тиждні: МДХ у групі плацебо та Актовегіну становила 5,69 і 52,23 м відповідно, на 24-й тиждень – 10,9 та 61,82 м відповідно (рис. 2).

Свою чергою зміни якості життя щодо фізичного здоров'я від вихідного рівня згідно з оцінкою за SF-36 на 12-му тиждні становили 2,36 бала у групі Актовегіну та 1,92 бала – плацебо, на 24-му тиждні – 2,36 і 1,59 бала відповідно. Тобто показники поліпшення фізичного здоров'я у групі Актовегіну зберігалися після відміни терапії до кінця дослідження, тоді як на тлі плацебо вони знижувалися, хоча й не були підтверджені статистично значущими достовірними даними. Натомість статистично значимі зміни якості життя щодо ментального здоров'я на 12-му тиждні становили 2,95 бала у групі Актовегіну та 6,8 бала – плацебо, на 24-му тиждні – 3,45 і 1,17 бала відповідно.

Окрім того, профіль безпеки Актовегіну виявився прийнятним – не було зафіксовано серйозних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату. Частота несприятливих явищ не відрізнялася від такої для плацебо. Під час спостереження науковці не зафіксували жодної побічної реакції, яку було розцінено як асоційовану з досліджуваним препаратом.

Загалом було показано, що Актовегін сприяє статистично достовірному збільшенню ДБХ у пацієнтів із ЗПА стадії ІІв за Фонтейном порівняно із плацебо через 12 тижднів терапії. Досягнення статистично значущої різниці за вторинним кінцевим результатом щодо збільшення ДБХ через 2 і 24 тиждні та зміни МДХ через 2, 12 і 24 тиждні порівняно із початковими даними також свідчить про переваги Актовегіну в лікуванні ЗПА стадії ІІв за Фонтейном на відміну від плацебо. Досягнутий терапевтичний ефект Актовегіну щодо збільшення ДБХ зберігався та навіть дещо посилювався після завершення терапії. Внаслідок лікування суттєво поліпшувалася якість життя хворих за показником ментального здоров'я, при цьому було показано сприятливий профіль безпеки препарату.

Таким чином, як зазначив спікер, отримані дані дослідження APOLLO підтвердили результати попередніх РКД. Продемонстровано, що Актовегін поліпшує функціональний стан ішемізованих тканин у пацієнтів із атеросклеротичним ураженням периферичних артерій, при цьому ефект терапії зберігається після відміни препарату.

Клінічні прояви та способи нівелювання хронічної розгальованої ішемії нижніх кінцівок у хворих на ЦД



Завідувач відділення діабетичної стопи Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України (м. Київ), д. мед. н., **Микола Васильович Свиридов** підкреслює, що у своїй практиці лікарі постійно стикаються з пацієнтами із ЦД, що мають виразні судинні розлади нижніх кінцівок. Згідно з даними ВООЗ (2019), світова поширеність ЦД продовжує зростати, відповідно, спостерігається і підвищення частоти його ускладнень у вигляді синдрому діабетичної стопи (17-19%). За прогнозами, до 2040 р. у світі буде на 200 млн більше осіб із ЦД, ніж сьогодні, при цьому 46,3% випадків залишаються не діагностованими (Diabetes Atlas, 2015).

При ЦД на тлі діабетичної нейропатії відбувається зниження больової та інших видів чутливості, що призводить до травм і деформацій стопи, утворення пресорних виразок з їх подальшим інфікуванням та виконанням різноманітних ампутацій. Також виразки є наслідком судинних розладів на тлі діабетичної макро- та мікроангіопатії, що наявна у 10% хворих. В останніх дослідженнях показано, що частка пацієнтів із хронічною розгальованою ішемією

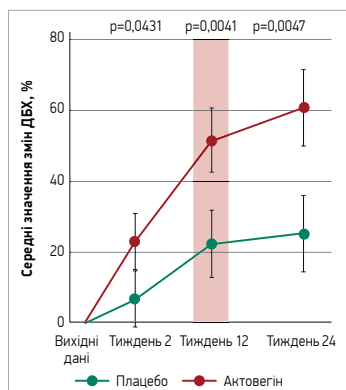


Рис. 1. Динаміка змін ДБХ у групах: результати дослідження APOLLO

нижніх кінцівок (ХЗІНК) вже становить близько 50% (EWMA, 2018).

Отже, недооцінка стану кровотоку в нижній кінцівці є однією з причин незадовільних результатів хірургічного лікування осіб із синдромом діабетичної стопи. Це пов'язано з тим, що стан кровотоку часто оцінюють запізно, коли вже розвиваються серйозні ускладнення.

У хворих на ЦД є власні особливості як ураження судинного артеріального русла, так і формування виразково-некротичних проявів на ступні. Причина – поступовий розвиток ХЗІНК на тлі діабетичної полінейропатії. Варто зазначити, що фонові ДПН у хворих на ЦД згладжує класичні прояви ХЗІНК.

Саме у пацієнтів із ЦД є власні нюанси та особливості ураження артеріальних судин різного діаметра (переважно артерій середнього калібру на рівні голімки). Це дає надію на загоєння ран за допомогою розширеної консервативної терапії без реваскуляризації (за відсутності можливості її виконання судинними хірургами) при ретельному догляді за раною з урахуванням сучасних підходів до ведення ранового процесу. У таких випадках імовірність загоєння виразки/рани існує, але вона є суттєво нижчою, ніж при адекватній реваскуляризації.

Варто зазначити, що фонові ДПН у хворих на ЦД згладжує класичні прояви ХЗІНК.

Сучасні уявлення про комплексне лікування ХЗІНК, а саме дію Актовегіну, суттєво розширилися завдяки дослідженню APOLLO (2020), що ґрунтується більш на клінічних проявах ураження периферичних артерій (переміжна кульгавість). Частка осіб із ЦД становила лише 18,8%, проте не були включені пацієнти із глікованим гемоглобіном >9% та ДПН.

Імовірно, повною мірою застосовувати результати дослідження APOLLO для хворих на ЦД можна не завжди. Проте на підставі даних цієї та інших робіт (Muller-Buhl et al., 1991; Zigler et al., 2009) можна глибше зрозуміти механізми мультимодальної дії Актовегіну з точки зору доказової медицини. Це дозволяє широко використовувати препарат при всіх формах ураження стопи в осіб із ЦД та оцінювати доцільність його внесення до локальних протоколів.

У пацієнтів із ЦД Актовегін чинить такі ефекти (Ziegler et al., 2009; Buchmayer et al., 2011):

- підвищує утилізацію клітинами глюкози завдяки вмісту інозитол фосфоолігосахаридів;
- підвищує інтенсивність транспорту глюкози із крові до м'язу на 20%;
- сприяє достовірному зниженню глікованого гемоглобіну при тривалому застосуванні (шість місяців) у дозі 2000 мг.

Лектор зазначив, що власний 30-річний досвід застосування Актовегіну дозволяє спостерігати розкриття потенціалу його терапевтичної дії, особливо при ішемічних станах. Разом із позитивним ефектом при використанні у високих дозах клініцисти констатують головну перевагу препарату – незначну кількість побічних явищ.

Що ж стосується деструктивних процесів на ступні: якщо при нейроішемічному варіанті ураження стопи протягом чотирьох тижнів стандартна комплексна терапія ранового процесу малоєфективна або неефективна протягом 10 днів при ішемії, рекомендовано включати допоміжні опції ведення ран, які мають системний ад'ювантний характер (IWGDF, 2019).

Основні проблеми терапії хворих на ЦД із ХЗІНК спостерігаються у постперфузійному періоді, коли виникає синдром

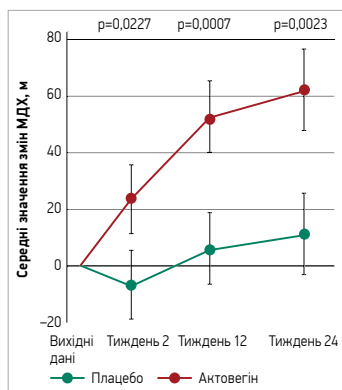


Рис. 2. Динаміка змін МДХ у групах: результати дослідження APOLLO

реоксигенаційних розладів. Для їх усунення в нашій клініці розроблено окрему лікувальну програму зі збереження опороздатності стопи з використанням ланки антигіпоксиків, ключовим з яких є «реаніматор клітин» – високоочищений депротейнізований гемодериват Актовегіну.

Критеріями ефективності застосування програми є:

- динаміка клінічної картини: зменшення больового синдрому, поліпшення сну, потепління стопи, відновлення усіх видів чутливості;
- перехід вологості гангрені в суху;
- альтерація у рані шляхом поліпшення трофіки тканин;
- перебіг ранового процесу: відмежування зон некрозів, «оживлення» ран;
- поява перспектив виконання «малих» операцій та дистальних ампутацій стопи на противагу високому усуненню нижньої кінцівки.

М.В. Свиридов навів дані з власної клінічної практики щодо вивчення ефективності Актовегіну у високих дозах (2000 мг/добу) в постперфузійному періоді за визначенням

транскутантної напруги кисню (ТСРО₂). Якщо від початку дослідження показники ТСРО₂ автори використовували як метод діагностики ступеня ішемії стопи, то надалі після відновлення кровотоку оксиметрія мала оцінювальний характер ефекту реваскуляризації в поєднанні з призначенням Актовегіну.

У таких хворих при включенні до лікувальної програми Актовегін больовий синдром зникав через 1-2 доби, а клінічний ефект змін у рані спостерігався на 8-10-ту добу після реваскуляризації. Плавне нівелювання явищ постперфузійних розладів без ускладнень мало місце вже на 4-5-ту добу після відновлення кровотоку. В разі зменшення кількості виконання високих ампутацій нижніх кінцівок.

ВИСНОВКИ

Доцільність застосування Актовегіну в пацієнтів із хронічними облітеруючими захворюваннями судин нижніх кінцівок доведено з позицій доказової медицини.

Відповідно до результатів дослідження APOLLO, Актовегін поліпшує функціональний стан ішемізованих тканин у осіб з атеросклеротичним ураженням периферичних артерій. При цьому ефект терапії зберігається щонайменше впродовж трьох місяців після відміни препарату.

Верше результатами РКД за участю пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій підтверджено ефективність Актовегіну в дозі 1200 мг, зокрема таблетованої форми. Поліпшення функціонального стану ішемізованих тканин відбувається за рахунок метаболічних та мікроциркуляторних ефектів, що були доведені у доклінічних і клінічних дослідженнях.

У хворих на ЦД із деструктивними формами діабетичної стопи на тлі ХЗІНК комплексне хірургічне лікування, що включає і призначення Актовегіну, сприяє оптимізації перебігу ранового процесу, поліпшенню динаміки клінічної картини хвороби та збереженню опороздатності нижньої кінцівки.

Підготувала **Олександра Демецька**

За сприяння ТОВ «Танеда Україна».

C-APROM-UA/AVG/0447

АКТОВЕГІН ПРАЦЮЄ ДЛЯ ЖИТТЯ КЛІТИН*



Зображення упаковки носить ілюстративний характер.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг.

Активні речовини, які входять до складу препарату Актовегін, є похідними від вітаміну В12 (кобальт) та мають властивості, подібні до вітаміну В12. Вони здатні наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемоглобіну, а також поліпшувати кровообіг. Актовегін є препаратом, який діє на клітинному рівні, стимулюючи метаболізм клітин. Він здатний наповнювати клітини енергією, стимулювати синтез білка, підвищувати рівень гемог

ДОРСУМ

Ін'єкційний міорелаксant з центральним механізмом дії¹



Перелік літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДОРСУМ NPP/UA/17619/01/01

Інформація з безпечної лікарської засоби Дорсум

Склад. 1 мл розчину для ін'єкції містить метоксарбамолу 100 мг. Характеристика. Розчин для ін'єкцій. Метоксарбамол є міорелаксantом центральної дії із седативними властивостями. Механізм дії не встановлений, але можливо він пов'язаний із загальним пригніченням центральної нервової системи (ЦНС). Його дія проявляється поліпшенням болі, зменшенням спазму м'язів та підвищенням руховості ураженого м'яза.

Показання до застосування. Для полегшення дискомфорту, пов'язаного із гострим болем при захворюваннях опорно-рухового апарату як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності (м'язового відпочинку), фізіотерапії та інших заходів.

Протипоказання. Не слід призначати пацієнтам із захворюваннями нирок або з підозрою на їх існування, через наявність у лікарському засобі поліетиленгліколю 500, який збільшує навантажувальний ефект і затримку севовідведення у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Гіперчутливість до метоксарбамолу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Спосіб застосування та дози

Призначений тільки для внутрішньом'язового застосування. Загальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мл на добу протягом не більше 3 днів поспіль, за винятком лікування пацієнта. У разі, якщо стан пацієнта потребує продовження лікування метоксарбамолом, подібний курс можна повторити після 48-годинної перерви. Дозування та частота ін'єкцій повинні ґрунтуватися на тяжкості стану та реакції на лікування. Для полегшення симптомів середнього ступеня тяжкості достатньо може бути одна доза 1 грам. Для найважчих випадків або в післяопераційному стані додаткові дози в 1 грам можна повторювати кожні 8 годин, максимум до 3 г на добу протягом не більше 3 днів поспіль.

Спеціальні інструкції щодо застосування при правці

Існують клінічні дані, які свідчать про те, що метоксарбамол може сприятливо впливати на контроль нервово-м'язових проявів правки. Проте це не замінює стандартну процедуру обробки рани, застосування правцевого антисептика, пеніциліну, трахеотомії, контролю балансу рідини та симптоматичне лікування. Ін'єкційний метоксарбамол слід вводити швидко до курсу лікування.

Побічна дія. Повідомляти про такі побічні реакції при застосуванні метоксарбамолу (деякі з них можуть бути пов'язані з надмірно швидким введенням внутрішньом'язової ін'єкції): анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, гарячка, головний біль, брадикардія, похолодання (приливи), артеріальна гіпотензія, тромбофлебіт, реакції гіперчутливості, амнезія, сплутаність свідомості, диплопія, неприємний або передерипотний стан, втрата свідомості, сонливість та ін. (повний перелік див. інструкцію).

Передозування. Інформація про гостру токсичність метоксарбамолу обмежена. Передозування метоксарбамолом часто поєднується з алкоголем або іншими засобами, що пригнічують ЦНС, та включає такі симптоми: нудота, сонливість, розмитість зору, артеріальна гіпотензія, судороги та кома. У постмаркетинговому періоді повідомляти про летальні випадки від передозування метоксарбамолом або при його застосуванні разом з іншими засобами, що пригнічують ЦНС, алкоголем або психотропними засобами.

Особливості застосування

Незважаючи на повідомлення про успішність пригнічення епілептичних судом при застосуванні метоксарбамолу, застосовувати його пацієнтам з епілепсією не рекомендується. Не рекомендується для підшкірного введення. Як і для інших лікарських засобів, які вводять внутрішньом'язово або внутрішньом'язово, слід ретельно контролювати дози та дотримуватися швидкості ін'єкції. Швидкість введення не повинна перевищувати 3 мл на хвилину, тобто дві ампули по 5 мл вводити приблизно протягом 3 хвилин. Оскільки ін'єкційний препарат метоксарбамолу гіпертонічний, слід уникати судинної екстравазації. Горизонтальне положення пацієнта зменшить ймовірність побічних реакцій.

Пацієнта необхідно попередити про те, що метоксарбамол може викликати сонливість або запаморочення, що може погіршити здатність керувати автотранспортом або обслуговувати інші механізми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Метоксарбамол може інгібувати дію протидієтичного броміду, тому його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із м'язовою слабкістю (Myasthenia gravis), які отримують антихолінестеразні засоби. Оскільки метоксарбамол може чинити дію загального пригнічення ЦНС, пацієнти, які отримують ін'єкційний метоксарбамол, повинні бути попереджені про комбінацію ефектів з алкоголем та іншими препаратами, що пригнічують ЦНС. Застосування у період вагітності або годування груддю. Ін'єкційний метоксарбамол не слід застосовувати вагітним жінкам, особливо на ранніх термінах вагітності, та жінкам які планують вагітність, за виключенням того, коли, за однією лікарю, потенційна користь перевищує можливий ризик. Метоксарбамол та/або його метаболіти виділяються у молоко тварин. Однак немає даних про виділення його метаболітів у грудне молоко людини. Слід дотримуватися обережності при призначенні метоксарбамолу жінкам, які годують груддю.

Діти. Безпека та ефективність ін'єкційного метоксарбамолу у педіатричних пацієнтів не встановлена, крім випадків застосування при правці (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Увага та терміни зберігання. Зберігати в оригінальній упаківці при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Термін придатності 3 роки. Умови відпуску. За рецептом. За детальною інформацією зверніться до тексту інструкції препарату ДОРСУМ.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дорсум P.L. UA/17619/01/01

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (видаючи), ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, зазначеного в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. ©2020 ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА».

Всі права захищені.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua.

Для повідомлення про небезпечні явища при застосуванні лікарських засобів компанії ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua

Матеріал затверджено до розповсюдження: 26.10.2020

Матеріал придатний до: 25.10.2022

Досвід застосування ін'єкційних міорелаксантів із центральним механізмом дії при неспецифічному болю в спині та МФБС



Н.К. Свиридова

Хронічний нейропатичний біль (НБ) – це патологія нервової системи, яка характеризується постійним або повторюваним епізодичним болем, що триває >3 міс. Больові відчуття протягом тривалого часу значно погіршують життя людини, серйозно впливаючи як на її стан здоров'я, так і на економічні витрати. Для усунення больового синдрому все більше провідних неврологів застосовують міорелаксанти, які дозволяють зменшити надмірний потік імпульсів від уражених м'язових волокон. Про власний досвід застосування міорелаксантів у своїй доповіді на науково-практичній конференції «Клініко-практичні аспекти в сучасній неврології» розповіла завідувачка кафедри неврології та рефлексотерапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталія Костянтинівна Свиридова.

НБ спричиняється ураженням периферичної та/або центральної нервової системи – ділянок, які відповідають за передачу та аналіз соматосенсорної інформації (температури, дотиків, болю). Ураження цих нервових структур зумовлює дисфункцію ноцицептивної та антиноцицептивної систем, у результаті чого навіть мінімальне подразнення нерва спричиняє больові відчуття, які варіюють від незначного дискомфорту до вираженого та навіть нестерпного болю, що потребує якісного й ефективного лікування. Останнє насамперед залежить від етіології та клінічної форми хвороби.

Етіологічні чинники захворювання надзвичайно різноманітні. Згідно з останніми даними, основними причинами появи НБ є:

- порушення обміну речовин;
- діабетична невропатія;
- нейродегенеративні захворювання;
- судинні захворювання;
- аутоімунні патології;
- пухлини;
- травми;
- інфекції;
- отруєння;
- спадкові захворювання.

На сьогодні єдиною відомою класифікацією НБ є міжнародна класифікація головного болю, яка обмежується лише uszkodженнями черепних нервів і невралгіями. Натомість, згідно з концепцією МКХ-11, яка найближчим часом набере чинності, специфічні клінічні форми хронічного НБ (залежно від рівня ураження нервової системи) розподіляють на:

■ периферичний НБ:

- невралгія трищелевого нерва (в т. ч. вторинні головні й орорфасціальні болі);
- uszkodження периферичних нервів (у т. ч. хронічний посттравматичний біль);
- полінейропатія з больовим синдромом;
- постгерпетична невралгія;
- болісна радикулопатія;

■ центральний НБ:

- uszkodження спинного та головного мозку (в т. ч. хронічний посттравматичний біль центрального генезу);
- постінсультний біль;
- біль, асоційований з розсіяним склерозом.

Однак у більшості випадків НБ є неспецифічним за своєю природою, що пов'язано з його поліетіологічністю, а в деяких випадках, навпаки, багатofакторність хвороби зумовлює «маскування» інших патологій у вигляді типової клініки НБ.

Клінічний випадок

Пацієнт К., 36 років.

Скарги та анамнез: чоловік скаржиться на біль в правому плечі без іррадіації, які тривають >3 міс. Попередні травми плеча та шиї заперечує.

Об'єктивно: під час огляду не виявлено обмежень обсягу рухів в плечовому суглобі. При неврологічному огляді вогнищової неврологічної симптоматики також виявлено не було.

Результати додаткових обстежень: патологічних змін на рентгенограмі правого плечового суглоба не виявлено.

Початкове лікування: пацієнту було призначено курс фізичної терапії.

Через 2 міс хворий повернувся з тими самими скаргами, додатково повідомивши, що прийом безрецептурних анальгетиків і міорелаксантів надає йому лише нетривале полегшення. При більш детальному опитуванні, об'єктивному огляді, консультації ортопеда-травматолога та після проведення КТ правого плечового суглоба патології виявлено не було.

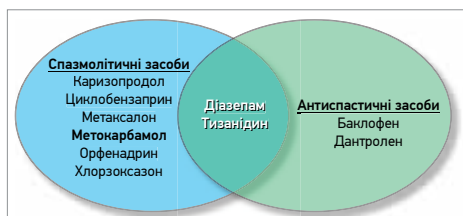


Рис. Класифікація міорелаксантів центральної дії

Лише під час третього звернення хворий почав описувати відчуття печіння за типом дизестезії, яке поширюється від правого плеча вниз (уздовж руки до кисті), що дозволило запідозрити ураження гілок плечового сплетіння. При подальшому МРТ-дослідженні було виявлено об'ємне утворення в ділянці верхівки правої легені, після чого пацієнта було скеровано на консультацію до онколога.

Звичайно, такі хворі зустрічаються рідко, але лікар завжди має бути насторожений щодо таких випадків і за найменших сумнівів повинен проводити необхідні дообстеження для верифікації діагнозу. Натомість найчастіша клінічна форма НБ, з якою може мати справу кожен лікар, – це біль у спині.

Варто зауважити, що лише 5% дорсалгій з'являються внаслідок патології міжхребцевого диска, а основними етіологічними чинниками болю в спині є остеоартрит міжхребцевих (фасеткових) суглобів (спондилоартроз) і міофасціальний больовий синдром (МФБС). Рідше НБ у попереку зумовлюють ішемія паравертебральних м'язів, їх мікротравми та дисфункція фасеткових суглобів і зчленувань хребта.

Дорсалгії нерідко складно піддаються лікуванню і часто потребують специфічної мультимодальної терапії, одним з етапів якої є зниження м'язового тону. Останній ефект відносно легко досягається за допомогою використання міорелаксантів, чим пояснюється значне збільшення частоти їхніх призначень останніми роками.

С. Witenko та співавт. (2014) продемонстрували, що хоча міорелаксанти вважають суперечливою альтернативою для усунення загострень хронічного неспецифічного болю в спині, щонайменше 35% пацієнтів призначають їх за цієї патології, а 18,5% отримують початкову терапію міорелаксантами. Також часто вони призначаються для лікування гострого болю в спині.

За рівнем впливу на нервову систему міорелаксанти розподіляють на засоби периферичної та центральної дії. Серед останніх виокремлюють антиспастичні та спазмолітичні препарати, що продемонстровано на рисунку.

Антиспастичні агенти впливають на спинний мозок або безпосередньо на скелетні м'язи, знижуючи м'язовий гіпертонус і припиняючи мимовільні спазми. Ці препарати використовуються при спастичних станах, як-от церебральний параліч, розсіяний склероз і травми спинного мозку. Поширеними антиспастичними засобами, які застосовуються в практиці, є баклофен і дантролен.

У свою чергу, спазмолітичні міорелаксанти зменшують м'язові спазми за рахунок зміни провідності центральної нервової системи; їх розподіляють на бензодіазепінові та небензодіазепінові препарати:

- **бензодіазепіни** (діазепам) посилюють постсинаптичну гальмівну дію ГАМК у нейронах і зазвичай використовуються для лікування гострого болю в спині та як седативні, анксиолітичні чи протисудомні засоби;

- **небензодіазепінові засоби** (каризопродол, метаксалон, метокاربамол) діють на стовбур головного мозку та спинний мозок і призначаються для зменшення м'язових спазмів при НБ.

За даними М.А. Uberall (2017), у Німеччині як препарат першої лінії з метою тривалого перорального лікування пацієнтів із м'язовим болем у спині / попереку великого поширення набув метокاربамол, що предствлений в Україні препаратом **Дорсум** (ін'єкційною формою).

Дорсум – це ін'єкційний міорелаксант із центральним механізмом дії, ефект якого проявляється полегшенням болю, зменшенням спазму м'язів і підвищенням їхньої рухливості. Метокاربамол, який є активною речовиною препарату **Дорсум**, був схвалений Управлінням за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA, США) для полегшення дискомфорту, пов'язаного із гострим болем при захворюваннях опорно-рухового апарату, як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності (м'язового відпочинку), фізіотерапії та інших заходів. В Україні його широко використовують за аналогічними показаннями.

Перевагами препарату **Дорсум** є можливість його використання внутрішньом'язово та внутрішньовенно і зручність титрування добової дози, що дозволяє мінімізувати побічні ефекти, а також забезпечити необхідну дозу метокاربамолу в організмі. Схема дозування лікарського засобу продемонстрована в таблиці.

Ступінь захворювання	Доза препарату	Спосіб введення
Легкий	1 ампула/день*	внутрішньом'язово (по 1 ампулі в кожну сідницю); внутрішньовенно
Середній	2 ампули/день одноразово*	внутрішньом'язово (по 1 ампулі в кожну сідницю); внутрішньовенно
Тяжкий та післяопераційний стан	До 6 ампул/день з перервою між введеннями 8 год*	внутрішньом'язово (по 1 ампулі в кожну сідницю); внутрішньовенно

Примітки: * максимум до 3 днів поспіль; за потреби курс можна повторити через 48 год.

При в/в струминному типі введення 1 ампула **Дорсум** вводиться безпосередньо у вену з максимальною швидкістю 3 мл/хв (тобто 1 ампула вводиться приблизно за 2 хвилини). При в/в крапельному введенні 1 ампула **Дорсум** додається до в/в крапельниці 0,9 % розчину натрію хлориду (препарат не слід розводити більше ніж у 250 мл).

У 2021 році в Україні під керівництвом доктора медичних наук, професора Михайла Михайловича Ороса було проведено багатоцентрове дослідження з метою порівняння швидкості та вираженості міорелаксуючого ефекту ін'єкційних метокاربамолу (**Дорсум**) і тіоколікозиду. У випробуванні взяли участь 90 хворих із неспецифічним болем у спині з м'язово-тонічним синдромом та міофасціальним больовим синдромом спини (МФБС), яких розподілили на 3 групи по 30 пацієнтів: перша група отримувала метокاربамол (**Дорсум**), друга – тіоколікозид, третя – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

За результатами дослідження виявили, що вже через 3 дні після початку терапії стан пацієнтів (зменшення болю за ВАШ, візуальною аналоговою шкалою), котрі отримували метокاربамол, покращився на 49%, тоді як стан хворих, яким призначали тіоколікозид, – на 36%, а тих, хто приймав НПЗП, – лише на 17%. У половини пацієнтів (15 з 30 в кожній групі) для оцінки впливу на м'язовий спазм було проведено ЕНМГ (електронейроміографію). Протягом 3 днів після старту лікування у 12 пацієнтів (80%) з групи метокاربамолу зареєстровано зникнення ознак спазму м'язів за результатами електронейроміографії, тоді як на тілі прийому тіоколікозиду таких результатів досягло 8 пацієнтів (53,3%), а в групі контролю (НПЗП) – 7 (46,7%). Що стосується виникнення побічних явищ, то в групі пацієнтів, які отримували **Дорсум** (метокاربамол), жодних побічних явищ зафіксовано не було, що говорить про його гарну переносимість. Натомість пацієнти, які отримували тіоколікозид, повідомляли про виникнення диспепсичних явищ та седативного ефекту.

На завершення доповіді Наталія Костянтинівна підкреслила, що завдяки кращій переносимості та вираженим знеболювальним і міорелаксуючим ефектам препарат **Дорсум** є засобом вибору серед ін'єкційних міорелаксантів при болю в спині, а також у пацієнтів із МФБС.

Підготував **Євгеній Ботаневич**

КОНТРОЛЬОВАНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



НОВИНКА



ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Регістраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18616/01/01 від 16.03.2021.

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

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Voedfeld, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22:2, 141-148.
2. Noura T. Shurrah, El-Shaimaa F. Arafa. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.
3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV)



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Скринінг і ведення предіабету: роль лікарів первинної ланки та оновлення стандартів ADA 2022

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – хронічне і постійно прогресуюче захворювання, ефективність лікування якого значно залежить від своєчасного початку терапії. Це пов'язано з т. зв. феноменом метаболічної пам'яті. Згідно із цією теорією, гіперглікемія запускає маховик глибоких метаболічних змін на клітинному рівні, зупинити який уже через деякий час не вдається навіть за допомогою досягнення нормоглікемії. Коли ж слід розпочинати лікування ЦД 2 типу? Одразу після встановлення діагнозу? Хоча б так, але в ідеалі – ще на етапі предіабету.

Хто має виявляти та вести пацієнтів із предіабетом?

Предіабет – це термін, що використовується стосовно людей, рівні глюкози в яких не відповідають критеріям діабету, але відображають аномальний метаболізм вуглеводів.

Критерії діагностики предіабету, запропоновані Американською діабетичною асоціацією (ADA):

- рівень глюкози крові натще – 5,6-6,9 ммоль/л (порушення глікемії натще), АБО
- постпрандіальний рівень глюкози через 2 год після проведення перорального глюкозотолерантного тесту із 75 г глюкози – 7,8-11,0 ммоль/л (порушення толерантності до глюкози), АБО
- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – 5,7-6,4%.

Важливо розуміти, що предіабет у клінічній практиці – це або випадкова знахідка, або (вкрай рідко) результат цілеспрямованого скринінгу в групах ризику. Проводити такий скринінг вузькі спеціалісти просто не в змозі, тому виявлення предіабету – це, безумовно, прерогатива лікарів загальної практики.

Що стосується лікування, то в економічно розвинених країнах, де система охорони здоров'я працює на принципах економічної ефективності, веденням не лише пацієнтів із предіабетом, а й більшістю хворих на ЦД 2 типу займаються лікарі первинної ланки. Зауважте, що кількість осіб із предіабетом приблизно така сама, як і хворих на ЦД 2 типу; в світовому масштабі обчислюється сотнями мільйонів. Отже, ведення осіб із предіабетом має знаходитися в зоні відповідальності лікарів загальної практики.

Що нового в рекомендаціях ADA 2022 стосовно діагностики предіабету та ЦД 2 типу?

Впродовж останнього десятиліття діабетологія розвивається досить стрімко, тому щороку ADA вносить чимало змін до своїх стандартів медичної допомоги хворим на ЦД.

Цьогорічні ключові зміни:

- урахування супутніх захворювань при визначенні терапії першої лінії;
- зміна вікового порогу для скринінгу на ЦД і предіабет у дорослих.

Донедавна ADA рекомендувала проводити скринінг на ЦД за відсутності факторів ризику із 45 років. Однак експерти зазначають, що зростає кількість людей із ЦД, у яких захворювання розвивається в молодшому віці, тому із 2022 року ADA рекомендовано проводити скринінг для всіх людей

із 35 років. У дорослих із надмірною масою тіла чи ожирінням, які мають один або декілька факторів ризику тестування на предіабет та/або ЦД 2 типу, скринінг слід проводити незалежно від віку.

Фактори ризику ЦД 2 типу згідно з рекомендаціями ADA:

- расова / етнічна приналежність високого ризику (наприклад, афроамериканці, латиноамериканці, корінні американці, американці азіатського походження, жителі тихоокеанських островів);
- анамнез серцево-судинних захворювань;
- артеріальна гіпертензія ($\geq 140/90$ мм рт. ст. або антигіпертензивне лікування);
- рівень холестерину ЛПВЩ < 35 мг/дл (0,90 ммоль/л) та/або рівень тригліцеридів > 250 мг/дл (2,82 ммоль/л);
- жінки із синдромом полікістозних яєчників;
- відсутність фізичної активності;
- інші клінічні стани, пов'язані з резистентністю до інсуліну (наприклад, тяжке ожиріння, чорний акантоз).

Якщо результати аналізів нормальні, повторний скринінг доцільно проводити із 3-річними інтервалами, а за появи симптомів або додаткових факторів ризику – позапланово. Пацієнти із предіабетом повинні проходити щорічне обстеження. Людям із ВІЛ скринінг на ЦД і предіабет рекомендований перед початком / зміною антиретровірусної терапії та через 3-6 міс після цього. Жінки, в яких діагностовано гестаційний ЦД, повинні проходити довільне тестування щонайменше кожні 3 роки.

Шкали для оцінки ризику розвитку предіабету та ЦД 2 типу

Корисним для практичної роботи є застосування шкал, які допомагають ідентифікувати осіб із підвищеним ризиком розвитку предіабету та ЦД 2 типу. Ці тести можуть використовувати не тільки лікарі загальної практики, а й самі пацієнти.

Один із таких тестів був розроблений ADA ще в 1993 році. Його валідність була підтверджена за допомогою епідеміологічних даних Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC), і саме ця шкала рекомендована сьогодні CDC. Щоб спростити тест і зробити його придатним у тому числі для самих пацієнтів, до нього було включено лише ті показники здоров'я, які люди знають про себе, наприклад вік, зріст і вага, але не рівень цукру в крові чи холестерину. Людина з високим показником тесту (≥ 5 балів) має значний ризик розвитку предіабету і потребує оцінки рівня глюкози в крові. Шкала ADA/CDC постійно вдосконалюється на основі результатів відповідних досліджень, її останнє оновлення відбулося у 2021 році (рис. 1).

Тест ризику предіабету

1. Скільки вам років?

2. Як ви вважаєте, чи діагностували у вас коли-небудь гестаційний діабет?

3. Чи є у вас мати, батько, сестра чи брат, хворі на цукровий діабет?

4. Чи є у вас мати, батько, сестра чи брат, хворі на цукровий діабет?

5. Чи діагностували у вас коли-небудь високий рівень цукру в крові?

6. Чи фізично активні?

7. Яка ваша вагова категорія?

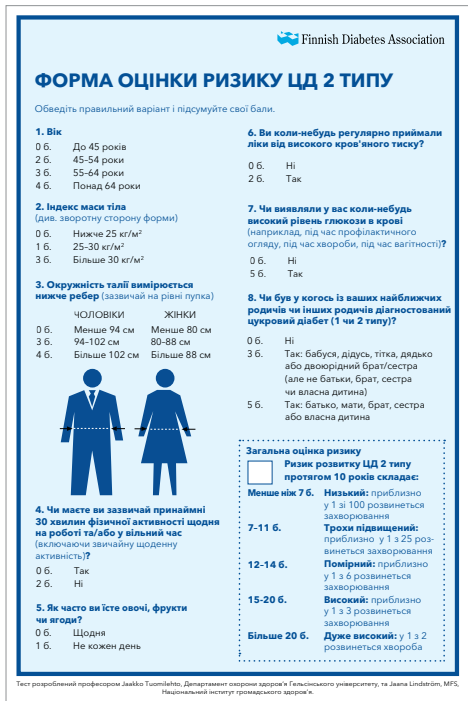
Загальний бал: []

Якщо ви набрали 5 балів або вище

1 бал: 55-64, 65-74, 75-84, 85-94, 95-104, 105-114, 115-124, 125-134, 135-144, 145-154, 155-164, 165-174, 175-184, 185-194, 195-204, 205-214, 215-224, 225-234, 235-244, 245-254, 255-264, 265-274, 275-284, 285-294, 295-304, 305-314, 315-324, 325-334, 335-344, 345-354, 355-364, 365-374, 375-384, 385-394, 395-404, 405-414, 415-424, 425-434, 435-444, 445-454, 455-464, 465-474, 475-484, 485-494, 495-504, 505-514, 515-524, 525-534, 535-544, 545-554, 555-564, 565-574, 575-584, 585-594, 595-604, 605-614, 615-624, 625-634, 635-644, 645-654, 655-664, 665-674, 675-684, 685-694, 695-704, 705-714, 715-724, 725-734, 735-744, 745-754, 755-764, 765-774, 775-784, 785-794, 795-804, 805-814, 815-824, 825-834, 835-844, 845-854, 855-864, 865-874, 875-884, 885-894, 895-904, 905-914, 915-924, 925-934, 935-944, 945-954, 955-964, 965-974, 975-984, 985-994, 995-1004, 1005-1014, 1015-1024, 1025-1034, 1035-1044, 1045-1054, 1055-1064, 1065-1074, 1075-1084, 1085-1094, 1095-1104, 1105-1114, 1115-1124, 1125-1134, 1135-1144, 1145-1154, 1155-1164, 1165-1174, 1175-1184, 1185-1194, 1195-1204, 1205-1214, 1215-1224, 1225-1234, 1235-1244, 1245-1254, 1255-1264, 1265-1274, 1275-1284, 1285-1294, 1295-1304, 1305-1314, 1315-1324, 1325-1334, 1335-1344, 1345-1354, 1355-1364, 1365-1374, 1375-1384, 1385-1394, 1395-1404, 1405-1414, 1415-1424, 1425-1434, 1435-1444, 1445-1454, 1455-1464, 1465-1474, 1475-1484, 1485-1494, 1495-1504, 1505-1514, 1515-1524, 1525-1534, 1535-1544, 1545-1554, 1555-1564, 1565-1574, 1575-1584, 1585-1594, 1595-1604, 1605-1614, 1615-1624, 1625-1634, 1635-1644, 1645-1654, 1655-1664, 1665-1674, 1675-1684, 1685-1694, 1695-1704, 1705-1714, 1715-1724, 1725-1734, 1735-1744, 1745-1754, 1755-1764, 1765-1774, 1775-1784, 1785-1794, 1795-1804, 1805-1814, 1815-1824, 1825-1834, 1835-1844, 1845-1854, 1855-1864, 1865-1874, 1875-1884, 1885-1894, 1895-1904, 1905-1914, 1915-1924, 1925-1934, 1935-1944, 1945-1954, 1955-1964, 1965-1974, 1975-1984, 1985-1994, 1995-2004, 2005-2014, 2015-2024, 2025-2034, 2035-2044, 2045-2054, 2055-2064, 2065-2074, 2075-2084, 2085-2094, 2095-2104, 2105-2114, 2115-2124, 2125-2134, 2135-2144, 2145-2154, 2155-2164, 2165-2174, 2175-2184, 2185-2194, 2195-2204, 2205-2214, 2215-2224, 2225-2234, 2235-2244, 2245-2254, 2255-2264, 2265-2274, 2275-2284, 2285-2294, 2295-2304, 2305-2314, 2315-2324, 2325-2334, 2335-2344, 2345-2354, 2355-2364, 2365-2374, 2375-2384, 2385-2394, 2395-2404, 2405-2414, 2415-2424, 2425-2434, 2435-2444, 2445-2454, 2455-2464, 2465-2474, 2475-2484, 2485-2494, 2495-2504, 2505-2514, 2515-2524, 2525-2534, 2535-2544, 2545-2554, 2555-2564, 2565-2574, 2575-2584, 2585-2594, 2595-2604, 2605-2614, 2615-2624, 2625-2634, 2635-2644, 2645-2654, 2655-2664, 2665-2674, 2675-2684, 2685-2694, 2695-2704, 2705-2714, 2715-2724, 2725-2734, 2735-2744, 2745-2754, 2755-2764, 2765-2774, 2775-2784, 2785-2794, 2795-2804, 2805-2814, 2815-2824, 2825-2834, 2835-2844, 2845-2854, 2855-2864, 2865-2874, 2875-2884, 2885-2894, 2895-2904, 2905-2914, 2915-2924, 2925-2934, 2935-2944, 2945-2954, 2955-2964, 2965-2974, 2975-2984, 2985-2994, 2995-3004, 3005-3014, 3015-3024, 3025-3034, 3035-3044, 3045-3054, 3055-3064, 3065-3074, 3075-3084, 3085-3094, 3095-3104, 3105-3114, 3115-3124, 3125-3134, 3135-3144, 3145-3154, 3155-3164, 3165-3174, 3175-3184, 3185-3194, 3195-3204, 3205-3214, 3215-3224, 3225-3234, 3235-3244, 3245-3254, 3255-3264, 3265-3274, 3275-3284, 3285-3294, 3295-3304, 3305-3314, 3315-3324, 3325-3334, 3335-3344, 3345-3354, 3355-3364, 3365-3374, 3375-3384, 3385-3394, 3395-3404, 3405-3414, 3415-3424, 3425-3434, 3435-3444, 3445-3454, 3455-3464, 3465-3474, 3475-3484, 3485-3494, 3495-3504, 3505-3514, 3515-3524, 3525-3534, 3535-3544, 3545-3554, 3555-3564, 3565-3574, 3575-3584, 3585-3594, 3595-3604, 3605-3614, 3615-3624, 3625-3634, 3635-3644, 3645-3654, 3655-3664, 3665-3674, 3675-3684, 3685-3694, 3695-3704, 3705-3714, 3715-3724, 3725-3734, 3735-3744, 3745-3754, 3755-3764, 3765-3774, 3775-3784, 3785-3794, 3795-3804, 3805-3814, 3815-3824, 3825-3834, 3835-3844, 3845-3854, 3855-3864, 3865-3874, 3875-3884, 3885-3894, 3895-3904, 3905-3914, 3915-3924, 3925-3934, 3935-3944, 3945-3954, 3955-3964, 3965-3974, 3975-3984, 3985-3994, 3995-4004, 4005-4014, 4015-4024, 4025-4034, 4035-4044, 4045-4054, 4055-4064, 4065-4074, 4075-4084, 4085-4094, 4095-4104, 4105-4114, 4115-4124, 4125-4134, 4135-4144, 4145-4154, 4155-4164, 4165-4174, 4175-4184, 4185-4194, 4195-4204, 4205-4214, 4215-4224, 4225-4234, 4235-4244, 4245-4254, 4255-4264, 4265-4274, 4275-4284, 4285-4294, 4295-4304, 4305-4314, 4315-4324, 4325-4334, 4335-4344, 4345-4354, 4355-4364, 4365-4374, 4375-4384, 4385-4394, 4395-4404, 4405-4414, 4415-4424, 4425-4434, 4435-4444, 4445-4454, 4455-4464, 4465-4474, 4475-4484, 4485-4494, 4495-4504, 4505-4514, 4515-4524, 4525-4534, 4535-4544, 4545-4554, 4555-4564, 4565-4574, 4575-4584, 4585-4594, 4595-4604, 4605-4614, 4615-4624, 4625-4634, 4635-4644, 4645-4654, 4655-4664, 4665-4674, 4675-4684, 4685-4694, 4695-4704, 4705-4714, 4715-4724, 4725-4734, 4735-4744, 4745-4754, 4755-4764, 4765-4774, 4775-4784, 4785-4794, 4795-4804, 4805-4814, 4815-4824, 4825-4834, 4835-4844, 4845-4854, 4855-4864, 4865-4874, 4875-4884, 4885-4894, 4895-4904, 4905-4914, 4915-4924, 4925-4934, 4935-4944, 4945-4954, 4955-4964, 4965-4974, 4975-4984, 4985-4994, 4995-5004, 5005-5014, 5015-5024, 5025-5034, 5035-5044, 5045-5054, 5055-5064, 5065-5074, 5075-5084, 5085-5094, 5095-5104, 5105-5114, 5115-5124, 5125-5134, 5135-5144, 5145-5154, 5155-5164, 5165-5174, 5175-5184, 5185-5194, 5195-5204, 5205-5214, 5215-5224, 5225-5234, 5235-5244, 5245-5254, 5255-5264, 5265-5274, 5275-5284, 5285-5294, 5295-5304, 5305-5314, 5315-5324, 5325-5334, 5335-5344, 5345-5354, 5355-5364, 5365-5374, 5375-5384, 5385-5394, 5395-5404, 5405-5414, 5415-5424, 5425-5434, 5435-5444, 5445-5454, 5455-5464, 5465-5474, 5475-5484, 5485-5494, 5495-5504, 5505-5514, 5515-5524, 5525-5534, 5535-5544, 5545-5554, 5555-5564, 5565-5574, 5575-5584, 5585-5594, 5595-5604, 5605-5614, 5615-5624, 5625-5634, 5635-5644, 5645-5654, 5655-5664, 5665-5674, 5675-5684, 5685-5694, 5695-5704, 5705-5714, 5715-5724, 5725-5734, 5735-5744, 5745-5754, 5755-5764, 5765-5774, 5775-5784, 5785-5794, 5795-5804, 5805-5814, 5815-5824, 5825-5834, 5835-5844, 5845-5854, 5855-5864, 5865-5874, 5875-5884, 5885-5894, 5895-5904, 5905-5914, 5915-5924, 5925-5934, 5935-5944, 5945-5954, 5955-5964, 5965-5974, 5975-5984, 5985-5994, 5995-6004, 6005-6014, 6015-6024, 6025-6034, 6035-6044, 6045-6054, 6055-6064, 6065-6074, 6075-6084, 6085-6094, 6095-6104, 6105-6114, 6115-6124, 6125-6134, 6135-6144, 6145-6154, 6155-6164, 6165-6174, 6175-6184, 6185-6194, 6195-6204, 6205-6214, 6215-6224, 6225-6234, 6235-6244, 6245-6254, 6255-6264, 6265-6274, 6275-6284, 6285-6294, 6295-6304, 6305-6314, 6315-6324, 6325-6334, 6335-6344, 6345-6354, 6355-6364, 6365-6374, 6375-6384, 6385-6394, 6395-6404, 6405-6414, 6415-6424, 6425-6434, 6435-6444, 6445-6454, 6455-6464, 6465-6474, 6475-6484, 6485-6494, 6495-6504, 6505-6514, 6515-6524, 6525-6534, 6535-6544, 6545-6554, 6555-6564, 6565-6574, 6575-6584, 6585-6594, 6595-6604, 6605-6614, 6615-6624, 6625-6634, 6635-6644, 6645-6654, 6655-6664, 6665-6674, 6675-6684, 6685-6694, 6695-6704, 6705-6714, 6715-6724, 6725-6734, 6735-6744, 6745-6754, 6755-6764, 6765-6774, 6775-6784, 6785-6794, 6795-6804, 6805-6814, 6815-6824, 6825-6834, 6835-6844, 6845-6854, 6855-6864, 6865-6874, 6875-6884, 6885-6894, 6895-6904, 6905-6914, 6915-6924, 6925-6934, 6935-6944, 6945-6954, 6955-6964, 6965-6974, 6975-6984, 6985-6994, 6995-7004, 7005-7014, 7015-7024, 7025-7034, 7035-7044, 7045-7054, 7055-7064, 7065-7074, 7075-7084, 7085-7094, 7095-7104, 7105-7114, 7115-7124, 7125-7134, 7135-7144, 7145-7154, 7155-7164, 7165-7174, 7175-7184, 7185-7194, 7195-7204, 7205-7214, 7215-7224, 7225-7234, 7235-7244, 7245-7254, 7255-7264, 7265-7274, 7275-7284, 7285-7294, 7295-7304, 7305-7314, 7315-7324, 7325-7334, 7335-7344, 7345-7354, 7355-7364, 7365-7374, 7375-7384, 7385-7394, 7395-7404, 7405-7414, 7415-7424, 7425-7434, 7435-7444, 7445-7454, 7455-7464, 7465-7474, 7475-7484, 7485-7494, 7495-7504, 7505-7514, 7515-7524, 7525-7534, 7535-7544, 7545-7554, 7555-7564, 7565-7574, 7575-7584, 7585-7594, 7595-7604, 7605-7614, 7615-7624, 7625-7634, 7635-7644, 7645-7654, 7655-7664, 7665-7674, 7675-7684, 7685-7694, 7695-7704, 7705-7714, 7715-7724, 7725-7734, 7735-7744, 7745-7754, 7755-7764, 7765-7774, 7775-7784, 7785-7794, 7795-7804, 7805-7814, 7815-7824, 7825-7834, 7835-7844, 7845-7854, 7855-7864, 7865-7874, 7875-7884, 7885-7894, 7895-7904, 7905-7914, 7915-7924, 7925-7934, 7935-7944, 7945-7954, 7955-7964, 7965-7974, 7975-7984, 7985-7994, 7995-8004, 8005-8014, 8015-8024, 8025-8034, 8035-8044, 8045-8054, 8055-8064, 8065-8074, 8075-8084, 8085-8094, 8095-8104, 8105-8114, 8115-8124, 8125-8134, 8135-8144, 8145-8154, 8155-8164, 8165-8174, 8175-8184, 8185-8194, 8195-8204, 8205-8214, 8215-8224, 8225-8234, 8235-8244, 8245-8254, 8255-8264, 8265-8274, 8275-8284, 8285-8294, 8295-8304, 8305-8314, 8315-8324, 8325-8334, 8335-8344, 8345-8354, 8355-8364, 8365-8374, 8375-8384, 8385-8394, 8395-8404, 8405-8414, 8415-8424, 8425-8434, 8435-8444, 8445-8454, 8455-8464, 8465-8474, 8475-8484, 8485-8494, 8495-8504, 8505-8514, 8515-8524, 8525-8534, 8535-8544, 8545-8554, 8555-8564, 8565-8574, 8575-8584, 8585-8594, 8595-8604, 8605-8614, 8615-8624, 8625-8634, 8635-8644, 8645-8654, 8655-8664, 8665-8674, 8675-8684, 8685-8694, 8695-8704, 8705-8714, 8715-8724, 8725-8734, 8735-8744, 8745-8754

Скринінг і ведення предіабету: роль лікарів первинної ланки та оновлення стандартів ADA 2022

Продовження. Початок на стор. 65.



ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Сірчаний корок у практиці лікаря первинної ланки

Вушна сірка – це гідрофобна масна речовина, яка забезпечує механічний, протимікробний і протигрибковий захист епідермісу зовнішнього слухового ходу [1]. Сірка утворюється сірчаними та сальними залозами, змішується з епідермісом шкіри. Зазвичай вона виходить зі слухового ходу спонтанно за допомогою механізму самоочищення під час рухів щелепи: розмови, зівання тощо.



Ф.Б. Юрочко



Д.Б. Копанська

Сірка виводиться зсередини назовні слухового ходу. Цьому крім рухів щелепи також сприяє міграція епідермісу [2]. У нормі внаслідок злучення епідермісу з барабанної перетинки та зовнішнього слухового ходу сірка не накопичується, а самостійно виходить назовні (рис. 1) [3].

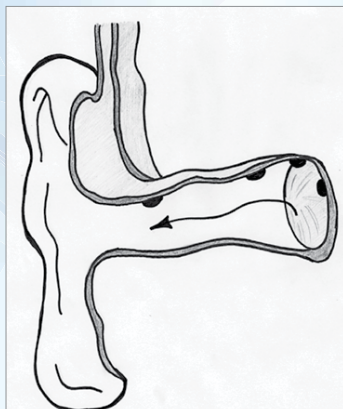


Рис. 1. Шлях міграції епідермісу та сірки назовні із зовнішнього слухового ходу

Серед усіх причин закладеності вуха на першому місці є сірчані корки. Згідно зі статистичними даними вони трапляються приблизно в 10% дітей, 5% дорослих, 57% літніх людей і 1/3 пацієнтів із розумовою відсталістю та різними вадами розвитку [4]. Накопичення сірки може перешкоджати виконанню отоскопії [5]. Усунення сірчаного корка є одною



Рис. 2. Отоскопічна картина при сірчаному корку

з найчастіших оториноларингологічних процедур, які можуть виконувати лікарі первинної ланки [6].

Сірчаний корок часто спричиняє неприємні відчуття, але також може призводити до серйозних наслідків, як-от злоякісний зовнішній отит. Основні симптоми сірчаного корка наведено в таблиці 1. Єдиний метод діагностики сірчаного корка – отоскопія (рис. 2).

Причини утворення сірчаного корка

Є чотири основні фактори, які призводять до накопичення сірки, а саме: надмірне її утворення, обструкція слухового ходу, неадекватна міграція епідермісу, спадковість. Часто утворення сірчаного корка пов'язане з комбінацією цих факторів [7].

Надмірне утворення сірки

Якщо швидкість утворення сірки перевищує швидкість евакуації сірки з вуха, то настають затримка сірки й утворення корка. У деяких осіб може бути ідіопатична гіперпродукція сірки [8]. У пацієнтів з алергією сірки утворюється більше, причина цього невідома.

Обструкція слухового ходу

Певні варіанти будови зовнішнього слухового ходу можуть призводити до накопичення сірки. Доброякісні утвори слухового ходу (екзостози або остеоми) здатні порушувати міграцію сірки. Патологія м'яких тканин слухового ходу (зовнішній отит або післятравматичний рубець слухового ходу) зумовлює обструкцію. В окремих осіб можуть бути анатомічно вузький чи вигнутий слуховий хід або ж надмірний ріст волосся в латеральній частині слухового ходу. Все це спричиняє затримку сірки й утворення сірчаного корка [9].

Накопичення сірки може бути наслідком уведення в слуховий хід сторонніх предметів – слухових апаратів або внутрішньоканальних навушників, але найчастіша причина – чищення слухових ходів ватними паличками [10].

Неадекватна міграція епідермісу

Сірчані залози з віком поступово атрофуються, їх стає менше, а це призводить до більшої сухості сірки [11]; суха сірка гірше евакуується зі слухового ходу [12]. Ці складнощі посилюються волосинами слухового ходу, які більш виражені з віком [13]. Усі ці фактори є поясненням того, що в осіб похилого віку зростає частота утворення сірчаних корків [14]. Також у деяких осіб природний процес міграції епідермісу повільніший і недостатній [15].

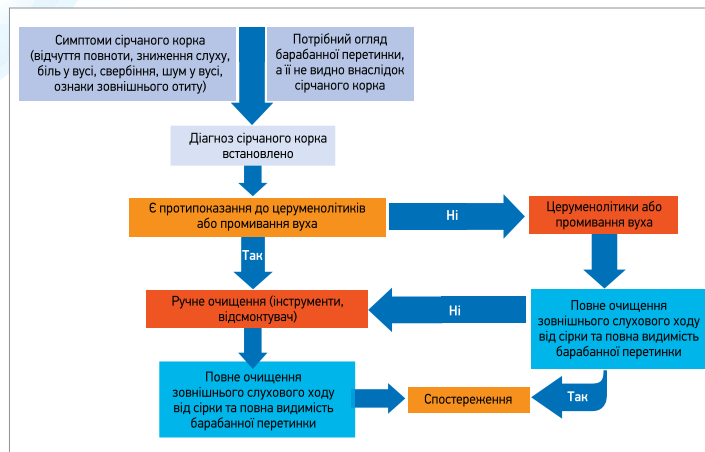


Рис. 3. Тактика дій у разі сірчаного корка

Примітка. Протипоказання до застосування церуменолітиків: порушення цілісності барабанної перетинки, активний дерматит або інфекція зовнішнього слухового ходу. Протипоказання до промивання зовнішнього слухового ходу: порушення цілісності барабанної перетинки, вушні операції в анамнезі, патологія зовнішнього слухового ходу, анамнез зовнішнього отиту, сірчаний корок єдиного вуха, яке чухе.

Спадковість

Вушну сірку можна поділити на два генетично детерміновані фенотипи: суха та вогка. Сухий підтип переважає в азіатів і корінних мешканців Америки, а вогий – у населення Африки та Європи [16]. Суха сірка є крихкою, за кольором – від світло-жовтої до сіро-коричневої; вогка – темна й липка. Здатність до утворення вогкої сірки передається спадково за рецесивним типом [17].

Допомога пацієнту

Перед усуненням сірки лікарем первинної ланки слід визначити потенційні протипоказання. До них належать порушення цілісності барабанної перетинки, екзостози, стеноз слухового ходу, цукровий діабет, прийом антикоагулянтів, імунодефіцит, променева терапія, що стосувалася ділянки слухового ходу [18]. Усі ці фактори збільшують ризик травми, інфекції чи кровотечі при виконанні деяких процедур у вусі [19].

Вважають, що церуменолітики та/або промивання вуха є ефективними й економічно доступними [20]. Якщо ж є протипоказання до промивання чи церуменолітиків або таке лікування виявилось неефективним, то рекомендують ручне усунення сірки (інструменти/відсмоктувач) [21]. Ручне очищення практично недоступне для лікаря первинної ланки, бо такі навички є істотно складнішими порівняно з іншими видами очищення [22], тому його має виконувати оториноларинголог.

Спостереження

Коли накопичення сірки не спричиняє жодних симптомів, а візуалізація барабанної перетинки не є потрібною, то радять тактику спостереження [23]. За появи симптомів або потреби огляду барабанної перетинки сірку усувають.

Способи усунення сірчаного корка

- 1) Церуменолітики (пацієнт).
- 2) Промивання слухового ходу (лікар первинної ланки, оториноларинголог).
- 3) Ручне усунення сірчаного корка (оториноларинголог).

Усунення сірчаного корка

Є три методи усунення корка в клінічній практиці: застосування церуменолітиків, промивання вуха та ручне очищення [24]. Часто ці методи використовують у комбінації. Тактика дій у разі сірчаного корка наведена на рисунку 3.

Застосування церуменолітиків. Церуменолітики розпушують щільний сірчаний корок, сприяють його виведенню без потреби промивання чи ручного усунення. Використання церуменолітиків дозволене при інтактній барабанній перетинці, без ознак активного дерматиту чи інфекції слухового ходу [25].

Використання церуменолітиків є дуже зручним: пацієнт може сам закрapati їх у вуха. Переважно застосування церуменолітиків достатньо для усунення корка, що виключає потребу в промиванні та запобігає виникненню ускладнень після нього: зовнішнього

Таблиця 1. Симптоми сірчаного корка
✓ Відчуття повноти у вусі
✓ Зниження слуху (іноді раптове після потрапляння води)
✓ Біль у вусі
✓ Свербіння у вусі
✓ Шум у вусі
✓ Запаморочення (іноді)
✓ Автофонія (пацієнт чує свій голос у вусі)
✓ Ознаки зовнішнього отиту

отиту, кровотечі тощо. Особливо це важливо для пацієнтів дитячого віку або з тяжкими хронічними захворюваннями: цукровим діабетом, коагулопатіями, хворобами печінки [26].

Найкращим представником церуменолітиків є А-Церумен Нео плюс – це французький засіб для м'якого усунення сірчаних корків і щоденної гігієни вух. У складі медичного виробу – поверхнево-активні речовини (натрію ацилсаркозинат, ефір сахарози) та зволожувач, які є чудовою комбінацією для швидкого очищення сірки.

Є дві форми медичного виробу А-Церумен Нео плюс: спрей 40 мл і монодоза по 2 мл. Спрей є ідеальним варіантом для всієї родини, оскільки він вміщує близько 270 доз і його вистачає надовго. Монодоза – це формат для одноразового використання, що дуже зручно брати із собою в дорогу.

Схема використання для розчинення сірчаного корка – 2 рази на добу впродовж 3-4 днів. Медичний виріб можна застосовувати для запобігання утворенню корків – 2 рази на тиждень.

Ми спостерігаємо помітно ліпший ефект А-Церумену Нео плюс щодо усунення сірчаного корка порівняно з церуменолітиками на основі води чи олій. Це підтверджено й у сучасному дослідженні [27]. Хоча пацієнти іноді віддають перевагу перекису водню, ми відзначаємо гірший його ефект щодо усунення накопичення сірки.

Промивання вуха. У клінічній практиці промивання часто виконують шприцом або електричним

пристроєм [28]. Це дуже ефективний метод, його найчастіше використовують у клінічній практиці [29]. Промивання вуха може робити лікар первинної ланки. При врахуванні протипоказань побічні ефекти рідкісні, але для запобігання подразнення вестибулярного апарату температура води для промивання має бути така сама, як і температура тіла [30].

Не варто промивати вуха пацієнтам із перфорацією барабанної перетинки чи тимпаностомними трубками через ризик потрапляння води до середнього вуха [31]. Також не можна робити промивання пацієнтам, які в анамнезі мають перенесені вушні операції. Тиск рідини на барабанну перетинку при промиванні є безпечним для звичайних вух, але істотно зростає ризик перфорації в разі потоншених чи атрофічних барабанних перетинок (попередні вушні операції чи травми) [32]. Не варто промивати вуха за наявності тимпаностомних трубок (вентиляційних шунтів) у пацієнтів, які не спостерігаються в оториноларинголога [33]. Також небажано промивати вуха при аномаліях слухового ходу, щоб уникнути зовнішнього отиту [34]. Промивання не варто робити особам з єдиним вухом, яке чує, якщо вони мають анамнез зовнішнього отиту [35].

Описано випадки зловживання зовнішнього отиту в пацієнтів із цукровим діабетом [36], тому слід обмірковувати, чи робити промивання таким пацієнтам та іншим особам з імунodefіцитом. Вушна сірка має кислий рН, вона криває

стілки слухового ходу, пригнічуючи ріст бактерій і грибків [37]. Усунення сірки підвищує рН, а введення води збільшує у сприйнятливих пацієнтів ризик розвитку зовнішнього отиту після промивання [38]. Ці й інші рекомендації наведено в таблиці 2.

Ручне очищення. Виконують за допомогою інструментів та/або відсмоктувача під контролем зору. Метод загалом є безпечним, але може призвести до травми при виконанні недосвідченим лікарем. Отож усунення корка за допомогою інструментів чи відсмоктувача рекомендуємо виконувати тільки оториноларингологу. Лікар первинної ланки має скерувати пацієнта із сірчаним корком до оториноларинголога також і тоді, коли при промиванні виникли біль або кровотеча з вуха чи після вимивання корка слух не відновився.

Перевагами ручного очищення є швидкість виконання й уникнення експозиції слухового ходу на вологу, що знижує ризик інфекцій [39]. Ручному усуненню віддають перевагу в пацієнтів із вродженою чи набутою патологією вуха, з перенесеними вушними

Таблиця 2. Клінічні рекомендації щодо лікування сірчаного корка

Усунення сірчаного корка не рекомендується, якщо немає симптомів чи потреби у візуалізації барабанної перетинки
Протипоказання до застосування церуменолітиків
1. Порушення цілісності барабанної перетинки
2. Активний дерматит або інфекція шкіри слухового ходу
Протипоказання до промивання вуха
1. Порушення цілісності барабанної перетинки
2. Вушна операція в анамнезі
3. Аномалії слухового ходу
4. Анамнез зовнішнього отиту
5. Промивання єдиного вуха, що чує
Скерування до оториноларинголога потрібне тоді, коли церуменолітики чи промивання неефективні чи протипоказані

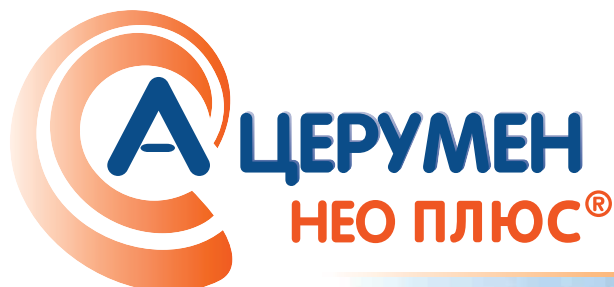
операціями й імунodefіцитом [40]. Слід пам'ятати, що при ручному очищенні є підвищений ризик перфорації барабанної перетинки, запаморочення, травми слухового ходу та болю [41].

ВИСНОВКИ

Лікарі первинної ланки відіграють ключову роль у виявленні та лікуванні пацієнтів із сірчаним корком. Знання доступних технік, а також протипоказань робить процедуру усунення корка безпечною й ефективною. Якщо церуменолітики чи промивання неефективні чи протипоказані (що трапляється рідко), пацієнта варто скерувати до оториноларинголога для ручного усунення корка.

Список літератури знаходиться в редакції.

3



Засіб для м'якого видалення сірчаних пробок і гігієни вух

НАТУРАЛЬНИЙ
БЕЗ КОНСЕРВАНТІВ
НАТУРАЛЬНИЙ

Малюкам
(від 6 місяців)
та дорослим



Коли вушко
потребує
м'якого догляду

ДЛЯ ВИДАЛЕННЯ
СІРЧАНИХ ПРОБОК



2 рази на добу
(вранці та ввечері)
протягом 3-4 днів

ДЛЯ
ГІГІЄНИ ВУХ



2 рази
на тиждень

Рішення медичного виробу призначено для розподілення серед медичних і фармацевтичних підприємств, для медичних установ та лікарів для покриття на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. А-Церумен Нео Плюс® вушний гігієнічний розчин, спрей 40 мл, А-Церумен Нео Плюс® вушний гігієнічний розчин, у флаконіх-капсулах 2 мл. Діагностична про картка № 023/2019 від 01.06.2019, № 025/2019 від 01.06.2019. Після застосування медичного виробу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Типи для зазначеного застосування. Категорія випуску: без рецепта. Виробник: Laboratoires Gilbert 928, Avenue du Denai de Gaulle, 10200 Neuilly-sur-Seine - FRANCE. Laboratoires Gilbert 928, Avenue du Denai de Gaulle, 10200 Neuilly-sur-Seine - FRANCE. Інтернет: T03 400000000. Україна — компанія Французької групи Bioscience, SODIS, в Київ, пр. Степана Бандери, 28А. Тел: +38 044 237 77 86. Подорожувати щодо карт на веб-сайт та набрати номер надати контактний номер телефону в e-mail: quality@bioscience.ua або за телефоном. Тарифна інформація згідно з тарифами Вашого оператора.

A-Cerumen Neo Plus 001 22 09 21

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАХІВЦІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Від французької
лабораторії Жільбер



BIOCODEX

Можливості фітотерапії у лікуванні циститу та сечосольового діатезу

Інфекційно-запальні захворювання сечових шляхів як причина звернення пацієнтів по амбулаторну допомогу посідають друге місце після інфекцій респіраторного тракту. Дуже часто терапевтам і сімейним лікарям доводиться мати справу з гострим неускладненим циститом та сечосольовим діатезом. За цих патологій доцільно використовувати фітотерапію, яка, з одного боку, впливає на більшість патогенетичних процесів, а з іншого – практично не має протипоказань, обмежень та ускладнень.

Переваги фітотерапії в урології

Протягом останніх років застосування фітотерапії у профілактиці та лікуванні уропатологій суттєво зросло. Продемонстровано, що доповнення антибіотикотерапії лікарськими травами має синергійний ефект. Окрім того, фітопрепарати здатні зменшувати резистентність патогенів до антибіотиків. У рослинах, які входять до складу фітопрепаратів, наявні хімічні складники, котрі захищають рослину від патогенних мікроорганізмів. Ці складники можуть успішно застосовуватися для лікування та профілактики інфекцій. Значна частка цих складників екстрагується із сечу, що дозволяє їм виконувати роль сечових антисептичних засобів. Основні механізми дії антимікробних складників фітотерапевтичних засобів – безпосередня здатність руйнувати мікробну клітину, протидіяти адгезії мікроорганізмів до епітеліальних клітин. Окрім того, фітохімічні складники рослинних препаратів є імунomodulatory, а також підсилюють власний антиоксидантний захист організму.

Основні переваги фітотерапії – незначна кількість побічних ефектів, фармакоекономічна доцільність такого лікування, доступність, відсутність розвитку резистентності бактерій та толерантності до препаратів. У зв'язку із цим застосування фітотерапії при циститі й сечосольовому діатезі стає все популярнішим у наш час.

Цистит

Цистит – запалення сечового міхура, яке зустрічається переважно в жінок. Протягом життя від 20 до 25% жінок страждають на гострий цистит, у 30% із них протягом року відбувається рецидив захворювання, а в 10% випадків спостерігається хронічна рецидивуюча форма. Цистит найчастіше розвивається в жінок активного репродуктивного віку, а також у менопаузальному періоді. Симптомом комплексного гострого циститу характеризується наявністю дизуричного та больового синдромів у поєднанні з бактеріурією і лейкоцитурією.

Оскільки цистити нерідко рецидивують, пацієнти (зазвичай жінки) отримують декілька курсів антибіотикотерапії на рік. Надмірне застосування антибіотиків спричиняє селекцію резистентних штамів, а також підвищує ймовірність розвитку побічних ефектів.

Одне із завдань фітотерапії полягає саме в поліпшенні механізму самоочищення сечових шляхів через стимуляцію діурезу. Сам акт сечовивипускання є природним механізмом захисту від інвазії збудників сечової інфекції, тому збільшення діурезу є обов'язковим заходом для її успішного лікування. Рослинні діуретики більше впливають на водний діурез (акварез), аніж на діурез як такий (за рахунок збільшення ниркового кровотоку чи участі в осмотичних процесах).

Фітолізін® Нефрокапсули (ТОВ «Гербапол Варшава», Польща) – один із відомих фітотерапевтичних засобів для лікування циститу. До складу капсул входять екстракти трави споришу (*Polygonum aviculare* L.), листя берези (*Betula pendula* Roth; *B. Verrucosa* Ehrh.), кореневища пирію (*Agropyron repens* L.), коренів петрушки (*Petroselinum crispum*), трави хвоща польового (*Equisetum arvense* L.), коренів любистку (*Levisticum radix*), трави золотарника (*Extractum Herbae Solidaginis virgaureae siccum*). Багатство складу капсул Фітолізін® Нефрокапсули

дозволяє цьому засобу чинити багатогранну сприятливу дію: спазмолітичну, антибактеріальну, протигрибкову, антисептичну, сечогінну, тонізуючу, протизапальну, болезаспокійливу.

Ефективність Фітолізін® Нефрокапсул у лікуванні циститу була доведена в декількох дослідженнях. Зокрема, у дослідженні А. V. Kuzmenko і співавт. (2018) 63 жінок із гострим неускладненим циститом рандомізували до групи однократного застосування 3 г фосфоміцину, а також до групи його поєднання із Фітолізін® Нефрокапсулами (1 капсула 3 р/добу 1 міс). Оцінка стану пацієнток проводилася при надходженні, а також через 3 та 7 днів після початку лікування і передбачала заповнення щоденників сечовивипускання, самостійну оцінку больових відчуттів, аналіз сечі, посів сечі. Протягом подальших 3 міс реєструвалися випадки рецидивів і періодично проводилися бактеріологічні аналізи сечі. Під час надходження всі пацієнтки скаржилися на біль у проекції сечового міхура, часте сечовивипускання незначними порціями та відчуття дискомфорту в ділянці уретри. В усіх жінок спостерігалися лейкоцитурія та бактеріурія.

На 3-й день в обох групах спостерігали однакове покращення клінічної картини: всі культури сечі були негативними. На 7-й день після початку лікування в пацієнток групи комбінованої терапії з Фітолізін® Нефрокапсулами спостерігали нормальні параметри лабораторних аналізів і відсутність клінічних проявів циститу; натомість у групі монотерапії фосфоміцином зберігалася лейкоцитурія. За 3-місячний період спостереження рецидиви циститу спостерігали в 19,4% учасниць групи фосфоміцину та лише в 9,4% жінок групи комбінованої

лікування із Фітолізін® Нефрокапсулами. Окрім того, бактеріологічне дослідження сечі виявило патоген, аналогічний ідентифікованому під час надходження, в зразках 16,1% пацієнток групи фосфоміцину та лише в 1 пацієнтки (3,2%) групи комбінованої терапії. Автори дослідження наголосили, що Фітолізін® Нефрокапсули не лише сприяють усуненню гострого циститу, а й дозволяють запобігати рецидивам, що додатково обґрунтовує доцільність їх застосування.

Сечосольовий діатез

Дисметаболічні нефропатії – це група захворювань, що характеризується інтерстиціальним процесом у нирках внаслідок порушення обміну речовин. В Україні у практиці сімейного лікаря частіше зустрічається синонім цього терміна – сечосольовий діатез.

Поява солей у сечовому осаді може бути транзиторною (при одноманітному харчуванні чи тимчасових порушеннях ферментних систем організму) або постійною (при хронічних захворюваннях, генетично детермінованому порушенні обміну речовин, низькій якості питної води). До факторів, що сприяють утворенню кристалів, зараховують високу концентрацію каменевтворюючих солей у сечі, недостатній водний режим, зниження частоти сечовивипускання, тривале використання медикаментів, наявність інфекції сечових шляхів, порушення травлення та ін. Тривала кристалурія, незалежно від її причини, призводить до відкладення кристалів у нирковій тканині з розвитком інтерстиціального процесу або солей у порожнинній системі нирок з утворенням конкрементів, ускладненням у вигляді мікробнозапальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів, порушенням уродинаміки.

Причинами гіперурикозії/гіперурикемії є особливості харчування (переважання в раціоні продуктів, що містять пурини, – м'ясо, ковбаса, субпродукти, консерви, ікра, шоколад), нервово-артирична аномалія конституції з рецидивуючим ацетонемічним синдромом, подагра у близьких родичів, спадкові захворювання, в основі яких лежать порушення синтезу сечової кислоти, – кантинурія, тривале застосування медикаментів (сечогінні, цитостатики, антигіпертензивні препарати, нестероїдні протизапальні препарати), лімфопроліферативні захворювання.

Клінічними проявами сечосольового діатезу найчастіше є: дизуричні явища, больовий синдром, зміна кольору сечі – цегляно-червоний, молочно-сірий або біло-жовтий; гематурія, диспептичні розлади.

Рання діагностика сечосольового діатезу і призначення відповідного лікування є надзвичайно важливими, оскільки на цій стадії можна сповільнити чи навіть зупинити патологічний процес.

Із метою лікування сечосольового діатезу і профілактики його ускладнень може використовуватися Фітолізін® Паста для приготування суспензії (оральне застосування), що містить екстракт, згущений із суміші лікарської рослинної сировини: кореневища пирію (*Agropyron repens* (L.) Beauv.), лущиня цибулі (*Allium cepa* L.), листя берези (*Betula pendula* Roth; *Betula pubescens* Ehrh.), насіння пажитнику (*Trigonella foenum-graecum* L.), коріння петрушки (*Petroselinum sativum* Hoffm.), трави золотарника (*Solidago virgaurea* L.), трави хвоща польового (*Equisetum arvense* L.), коріння любистку (*Levisticum officinale* Koch), трави гірчака патшиного (*Polygonum aviculare* L.). Допоміжними речовинами є ефірні олії шавлії, сосни, апельсина, м'яти перцевої. Фітолізін® Паста чинить сечогінну, протизапальну, антимікробну та знеболювальну дію; сприяє вимиванню піску, дрібних сечових конкрементів; запобігає збільшенню конкрементів або післяопераційному повторному утворенню каменів.

Призначення Фітолізін® Паст (1 чайна ложка 3 р/день протягом 3 міс) дорослим пацієнтам різної статі із сечосольовим діатезом та високим ризиком рецидивів каменевтворення забезпечувало стабільне підвищення рН сечі до показників 6,2–6,8 і зростання добового діурезу до 2,5 л. Отже, Фітолізін® Паста запобігає перенасиченню сечі каменевтворювальними речовинами та, відповідно, рецидивам каменевтворення. Ці ефекти реалізуються за рахунок діуретичного, протизапального та залужувального впливу, а також здатності притримувати патологічну кристалізацію каменевтворювальних речовин у сечі (Saenko V. et al., 2017). Багатоградна дія Фітолізін® Паста дозволяє запобігти не лише первинному каменевтворенню, а й вторинному уролітіазу.

Особливості Фітолізін® Паста та інших засобів цієї лінійки наведено в таблиці. Певні відмінності між цими фітотерапевтичними засобами надають змогу підібрати оптимальний препарат для кожного пацієнта залежно від патологічного стану та індивідуальних особливостей.

Загалом, обираючи оптимальний засіб лінійки Фітолізін®, слід пам'ятати просте правило: при циститі й інших неускладнених інфекціях сечових шляхів оптимальним є застосування Фітолізін® Нефрокапсул, а при сечосольовому діатезі – Фітолізін® Паст.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



ФІТОЛІЗИН®

МАГІЧНА СИЛА ПРИРОДИ



9 КОМБІНАЦІЯ ТРАВ



7 КОМБІНАЦІЯ ТРАВ



* Згідно інструкції про медичне застосування лікарського засобу Фітолізін® Паста і згідно листку-вкладенню Фітолізін® Нейрокапсули. Фітолізін® Нейрокапсули є дієтичною добавкою і не є лікарським засобом. Фітолізін® Нейрокапсули. Звіт за результатами робіт санітарно-епідеміологічної оцінки №8/2353 від 08.09.2020 р. Фітолізін® Паста. РП № UA/0471/01/01 від 22.10.2018р. Перераховані назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма. Права на використання торгових марок належать Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного застосування і у листку-вкладенні. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до товариства з обмеженою відповідальністю «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або лишити скаргу на якість препаратів Ви можете до товариства з обмеженою відповідальністю «Польфарма ЮА», 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, (066) 416-57-15 або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com.

 **polpharma**



Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистилат суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСИТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)^{1*}



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Код АТХ R05C. Відхаркувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. **Склад Респеро Миртолу:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання:** 1. Складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до компонентів препарату; запалі захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів; тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртолу** рекомендовано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендовано приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більший авіація і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задика, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчовивідних шляхів. **Виробник:** Г. Пол-Боскамп GmbH & Co. KG, Kiefer Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. RU №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна Імбх» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. 3 метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більший авіація і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задика, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчовивідних шляхів. **Виробник:** Г. Пол-Боскамп GmbH & Co. KG, Kiefer Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. RU №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна Імбх» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinootologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг 4 рази або 300 мг ефірної олії 4 рази або плацебо 4 рази протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). UA-RES-01-2021-V1 – Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**