



Здоров'я нації — добробут держави



ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 11 (528) 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Академік НАМН України
Микола Тронько

**Хвороба Альцгеймера
й інші когнітивні порушення
при цукровому діабеті**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук, професор
Катерина Посохова

**Фармакологічний нагляд
та оцінка безпеки
антибіотикотерапії**



Читайте в рубриці **Антибіотикотерапія**
на сторінці **15**



Кандидат медичних наук
Сергій Маляр

**Соматично незрозумілі синдроми
та функціональні розлади
з погляду психіатра**

Читайте на сторінці **31**



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

Леркамен[®] АПФ

лерканідипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії^{1*}



Angeloni E. et al. Clin Exp
Hypertens. 2015;37(5):404-410
(lercanidipine+enalapril)

Kai-Hung Cheng et al. Curr Med Res
Opin. 2017;33(6):1111-117
(lercanidipine)

Fici F et al. High Blood Press
Cardiovasc Prev. 2020 Feb;27(1):43-9
(lercanidipine+enalapril)

UA_Lef_02_2021_V1_Advert. Затверджено 15.03.2021.



**Комбінація двох антигіпертензивних засобів з
різними механізмами дії може забезпечити більший
захист від розвитку головних серцево-судинних
подій та ураження органів мішеней^{2,3,4}**

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕРКАМЕН[®] АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН[®] АПФ 10/20

Склад: діючі речовини: лерканідипін, еналаприл. Леркамен[®] АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг, та еналаприлу малеату 10 мг; Леркамен[®] АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг, та еналаприлу малеату 20 мг. **Показання.** Леркамен[®] АПФ 10/10: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії лерканідипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг. Леркамен[®] АПФ 10/20: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин препарату, будь-якого інгібітору АПФ або блокаторів кальцевих каналів дигідропіридинового ряду, а також до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі ангіонабряку в результаті попереднього лікування інгібітором АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк. Вагітність або планування вагітності. Тяжка ниркова недостатність. Тяжка печінкова недостатність та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза — одна таблетка один раз на день як мінімум за 15 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто (>1/100 до <1/10): Запаморочення, головний біль, кашель. Побічні реакції, що виникають нечасто (>1/1000 до <1/100): рідко (>1/10000 до <1/1000) — див. повну інструкцію. **Виробник.** Рекордат Індустрія Хіміка е Фармачеутика С.п.А., Італія. **Повноважний представник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **Місцезнаходження представника.** Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

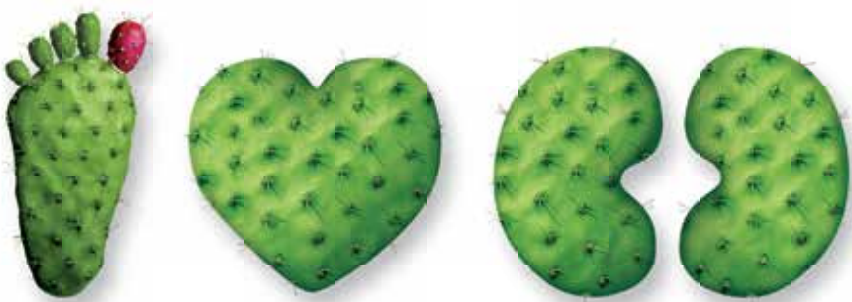
* Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік, показань, протипоказань, побічних реакцій, особливостей застосування)¹.

1. Інструкція для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) лікарського засобу ЛЕРКАМЕН[®] АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН[®] АПФ 10/20, РГІ№ UA/13568/01/01, № UA/13569/01/01 наказ МОЗ України № 228 від 11.02.2021. 2. Borghi C., Santi F Patient Preference and Adherence 2012;6 449- 455. 3. Williams B, Mancia G, et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021- 3104. 4. Rump L.C Arzneimittelforschung 2010; 60(3): 124- 130.

Представництво —
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: [044] 494 33 88, факс:[044] 494 33 89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI
За ліцензією Recordati

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

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



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

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** – у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

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

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

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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Діагностика та ведення подагри

Клінічні настанови NICE, 2022

NICE National Institute for Health and Care Excellence

ВІД РЕДАКЦІЇ

У червні 2022 року британський Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (NICE) оновив настанови з ведення подагри, які включають рекомендації щодо діагностики захворювання, лікування нападів, довгострокової уратзнижувальної терапії (УЗТ) та критерії направлення до ревматолога. Примітно, що в цих рекомендаціях фебуксостат (Аденурік®) уперше отримав статус препарату для першої лінії терапії подагри (раніше його радили застосовувати лише як препарат другої лінії, коли прийом алопуринолу був неефективний та/або спричиняв серйозні побічні ефекти). Отже, відтепер пацієнти з подагрою вже на старті лікування зможуть отримати важливі переваги від призначення сучасного препарату УЗТ фебуксостату, як-от потужніший уратзнижувальний ефект, краща переносимість, органопротекторний вплив тощо.

Вступ

Подагра – тип артриту, спричинений кристалами моноурату натрію, які формуються всередині і навколо суглобів, що призводить до загострень – раптових нападів тяжкого болю та набряку. При подагрі можуть уражатися будь-які суглоби, але найчастіше це дистальні суглоби, як-от великі пальці ніг, коліна, кісточки та пальці рук.

У Великій Британії поширеність подагри становить 2-3 випадки на 100 осіб. Захворювання зазвичай виявляють у чоловіків віком понад 30 років і жінок у менопаузі. Віддалені ускладнення подагри включають пошкодження суглобів і камені в нирках. Приблизно 25% пацієнтів із подагрою мають супутню хронічну хворобу нирок (ХХН) 3-5 стадії.

Ведення подагри найчастіше здійснюють лікарі первинної ланки без консультацій ревматолога. Для усунення нападів застосовують переважно нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), колхіцин або кортикостероїди, але в більшості пацієнтів напади повторюються. З метою попередження нападів використовують препарати, які знижують рівні уратів у крові (фебуксостат, алопуринол). Утім, лише третина хворих на подагру приймають ці ліки, і серед цих пацієнтів лише в третині випадків терапія використовується ефективно (тобто до досягнення цільового сироваткового рівня уратів).

Діагностика та обстеження

Симптоми й ознаки

Подагру слід підозрювати за наявності будь-якої з таких ознак:

- раптовий початок (часто вночі) тяжкого болю, який супроводжується почервонінням і набряком, в одному чи обох перших метатарсофалангових суглобах;
- тофуси.

На діагноз подагри також може вказувати, хоча й із меншою вірогідністю, такий самий біль в інших суглобах (середина стопи, кісточки, коліна, кисті, зап'ястя, лікті).

У пацієнтів із болючими, почервонілими та набряклими суглобами диференціальний діагноз включає септичний артрит, відкладання кристалів пірофосфату кальцію і запальний артрит. У разі підозри на септичний артрит пацієнта слід негайно направити до спеціаліста.

Хронічний запальний біль у суглобах може свідчити про хронічний подагричний артрит.

Діагностика

Для підтвердження клінічного діагнозу в пацієнтів із симптомами й ознаками подагри визначають сироватковий рівень уратів (≥ 360 мкмоль/л, або ≥ 6 мг/дл). Якщо цей показник < 360 мкмоль/л (< 6 мг/дл) реєструється під час нападу і є серйозна підозра на подагру, визначення сироваткового рівня уратів слід повторити принаймні через 2 тиж після того, як спалах ущухне.

У сумнівних випадках можна виконати аспірацію суглоба з мікроскопією синовіальної рідини. Якщо аспірацію провести неможливо або діагноз подагри все ще залишається невизначеним, можна скористатися рентгенографією, ультразвуковим дослідженням чи двоенергетичною комп'ютерною томографією уражених суглобів.

Інформаційна підтримка

Пацієнту з подагрою і його родині та/або доглядачам на момент встановлення діагнозу і під час подальших візитів слід надати персоналізовану інформацію стосовно ведення захворювання, зокрема роз'яснити:

- симптоми й ознаки подагри;
- причини подагри;

- що захворювання прогресує без лікування, оскільки високі рівні сечової кислоти в крові призводять до формування нових уратних кристалів;

- наявність у пацієнта будь-яких факторів ризику, як-от спадковість, надмірна вага або ожиріння, вживання певних препаратів, супутні захворювання (ХХН, артеріальна гіпертензія та ін.);

- як вести напади подагри і які існують варіанти лікування;

- що подагра є позитивним станом, за якого необхідна довготривала УЗТ для усунення уратних кристалів і попередження загострень, зменшення тофусів і профілактики віддалених пошкоджень суглобів;

- де знайти інші джерела інформації та підтримки, як-от місцеві групи підтримки, онлайн-форуми та національні благодійні організації.

Ведення нападів подагри

Перша лінія лікування нападу подагри – НПЗП, колхіцин або короткий курс пероральних кортикостероїдів з урахуванням супутніх захворювань, супутніх препаратів та побажань пацієнта. У разі застосування НПЗП варто розглянути призначення інгібіторів протонної помпи.

За неефективності, непереносимості чи наявності протипоказань до призначення НПЗП або колхіцину можна застосовувати внутрішньосуглобові чи внутрішньом'язові ін'єкції кортикостероїдів.

Інгібітори інтерлейкіну-1 можна використовувати виключно у випадках неефективності, непереносимості чи наявності протипоказань до призначення НПЗП або колхіцину і тільки після консультації ревматолога.

Полегшити біль може прикладання пакетів із льодом на уражений суглоб (додатково до призначених ліків).

Після того як напад ущухне, рекомендовано контрольний візит для визначення сироваткового рівня уратів, надання інформації щодо зменшення ризику майбутніх нападів, оцінки способу життя і супутніх захворювань (включно з кардіоваскулярними факторами ризику й ХХН), перегляду призначених ліків, а також для обговорення користі та ризиків довготривалої УЗТ.

Дієта і спосіб життя

На сьогодні немає доказів, що якась специфічна дієта попереджає напади подагри чи знижує сироваткові рівні уратів. Отже, рекомендовано дотримуватися здорової, збалансованої дієти. Водночас пацієнтам слід роз'яснити, що надмірна вага чи ожиріння та надмірне вживання алкоголю можуть підвищувати ризик нападів подагри та тяжкість симптомів.

Довготривале ведення подагри

Уратзнижувальної терапії з використанням стратегії treat-to-target потребують пацієнти з подагрою, які мають:

- часті або тяжкі напади;
- ХХН 3-5 стадії (категорії швидкості клубочкової фільтрації – ШКФ – G3-G5);
- тофуси;
- хронічний подагричний артрит;
- поточну терапію діуретиками.

УЗТ (за стратегією treat-to-target) також може призначитися пацієнтам із першим чи подальшими нападами подагри, які не мають вищеперерахованих критеріїв.

Важливо роз'яснити пацієнтові, що УЗТ зазвичай продовжується після досягнення цільового сироваткового рівня уратів та зазвичай є позитивним лікуванням.

УЗТ розпочинають принаймні через 2-4 тиж після завершення нападу. У разі частих нападів УЗТ можна починати й під час нападу.

Стратегія treat-to-target («лікування до досягнення цілі»)

Полягає в початковому призначенні низької дози уратзнижувального препарату з подальшим визначенням сироваткових рівнів уратів 1 раз на місяць із метою підвищення титрування дози (за умови доброї переносимості) аж до досягнення цільового рівня уратів – < 360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Нижчі цільові сироваткові рівні уратів можуть застосовуватися в пацієнтів із подагрою, які:

- мають тофуси або хронічний подагричний артрит;
- продовжують страждати на часті напади попри сироваткові рівні уратів < 360 мкмоль/л (< 6 мг/дл).

Уратзнижувальна терапія

Для стартової УЗТ за стратегією treat-to-target можна використовувати фебуксостат або алопуринол; між двома препаратами обирають залежно від супутніх захворювань і побажань пацієнта.

Фебуксостат vs алопуринол

- При застосуванні в першій лінії терапії фебуксостат зменшує частоту нападів подагри порівняно з алопуринолом й ефективніше знижує сироваткові рівні уратів.
- Фебуксостат титрувати легше, ніж алопуринол, оскільки існує лише дві дози фебуксостату і він призначається 1 раз на день.
- Цільовий сироватковий рівень уратів частіше досягається при застосуванні в першій лінії фебуксостату порівняно з алопуринолом.
- За умови однорічної УЗТ з використанням стратегії treat-to-target різниця у витратах на лікування між фебуксостатом й алопуринолом є мінімальною.

Пацієнтам із подагрою, які мають тяжку супутню кардіоваскулярну патологію (приміром, інфаркт міокарда чи інсульт в анамнезі, нестабільну стенокардію), у першій лінії терапії рекомендовано застосовувати алопуринол.

Якщо цільові сироваткові рівні уратів не досягаються або початково призначений препарат погано переноситься, його слід замінити на інший препарат (фебуксостат або алопуринол).

Попередження нападів подагри на початку або під час титрування УЗТ

На початку та під час титрування УЗТ варто обговорити з пацієнтом користь і ризики прийому препаратів.

Пацієнтам, які розпочали УЗТ або перебувають на етапі титрування, до досягнення цільового сироваткового рівня уратів для зменшення ризику нападів можна пропонувати колхіцин, а якщо він неефективний, протипоказаний або погано переноситься – низькі дози НПЗП чи пероральних кортикостероїдів (із можливим супутнім призначенням інгібіторів протонної помпи). У випадках неефективності, непереносимості чи наявності протипоказань до призначення колхіцину, НПЗП або кортикостероїдів після консультації ревматолога можна призначити інгібітор інтерлейкіну-1.

Моніторинг сироваткових рівнів уратів

Рекомендований 1 раз на рік у пацієнтів із подагрою, які продовжують УЗТ після досягнення цільового сироваткового рівня уратів.

Направлення до спеціаліста

Направлення пацієнта з подагрою до ревматолога слід розглянути в таких випадках:

- діагноз подагри сумнівний;
- лікування є протипоказаним, не переноситься або неефективне;
- ХХН 3b-5 стадії (категорії ШКФ G3b-G5);
- пацієнт має трансплантований орган.

Повний текст рекомендацій:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng219>

Підготував **Олексій Терещенко**

Ефективність топічних антисептиків у профілактиці та лікуванні інфекцій

Серед доступних протимікробних агентів препарати на основі повідон-йоду залишаються популярними завдяки своїй високій ефективності та хорошій переносимості. Широкий спектр активності повідон-йоду, здатність проникати через біоплівки, відсутність резистентності, високі протизапальні властивості, низька цитотоксичність і хороша переносимість – важливі фактори на користь обрання цього антисептика в клінічній практиці. За останні декілька десятиліть було опубліковано численні звіти про використання повідон-йоду. Актуальні дані чітко підтверджують його ефективність для загоєння ран та інактивації збудників вірусних інфекцій.

Зокрема, в систематичному огляді досліджень *in vitro* та *in vivo*, опублікованому 25 вересня 2022 року [1], оцінювалася ефективність антисептиків в інактивації SARS-CoV-2. Мета аналізу – оцінка доказовості досліджень, в яких використовувалися ополіскувачі для рота чи назальні спреї задля зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 у слині, а також надання рекомендацій, заснованих на доказах, з метою обмеження поширення COVID-19.

Оцінювалися обсерваційні дослідження *in vivo* та *in vitro*, опубліковані англійською мовою з грудня 2019 по квітень 2022 року, для визначення ступеня віруліцидності ополіскувачів для рота та/або назальних спреїв проти SARS-CoV-2.

Дослідження *in vivo*

В 11 дослідженнях *in vivo* оцінювали віруліцидну ефективність різних препаратів серед 339 пацієнтів із SARS-CoV-2. У 5 випробуваннях було проведено декілька експериментів із використанням різних препаратів. Лише 1 дослідження оцінювало ефективність назальних спреїв щодо зниження вірусного навантаження, тоді як інші використовували для цього полоскання рота:

- полоскання рота **хлоргексидином** оцінювали в 6 експериментах (105 пацієнтів);
- 2 експерименти оцінювали **хлоргексидин у поєднанні з перекисом водню** у 23 хворих;
- 3 експерименти оцінювали лише **перекис водню** серед 28 пацієнтів;
- **повідон-йод** використовувався в 5 експериментах (55 хворих);
- в 2 експериментах застосовували ополіскувач **цетилпіридинію хлорид** для 11 пацієнтів;
- **3 різні препарати** оцінювали 1 раз у 3 різних експериментах: b-cyclodextrinecitrox – рідина для полоскання рота (CDCM) (76 хворих), Linola Sept – рідина для полоскання рота Dr August Wolff (29 пацієнтів) і гіпохлорит натрію (NaClO) (12 хворих).

Дослідження *in vitro*

Загалом у дослідженнях *in vitro* (22 випробування) було проведено 79 експериментів із різними продуктами в різні часові проміжки. Тривалість контакту – від 15 с до 10 хв. Повідон-йод був найширше оціненим препаратом (32 експерименти), наступні за частотою хлоргексидин і фторид/хлорид натрію вивчалися в 11 і 9 експериментах відповідно.

Метааналіз віруліцидної ефективності різних препаратів проти SARS-CoV-2 *in vivo*

Використання ополіскувача для рота чи назального спрею *in vivo* значно знижувало вірусне навантаження в слині протягом періоду від 5 хв до 3 год на 67%.

Об'єднані дані продемонстрували, що **повідон-йод був пов'язаний з найвищою віруліцидною ефективністю порівняно з іншими препаратами.**

Метааналіз віруліцидної ефективності різних препаратів проти SARS-CoV-2 *in vitro*

Після аналізу найефективнішим засобом виявився повідон-йод (незалежно від його концентрації). Другим за ефективністю втручанням із погляду віруліцидної активності *in vitro* був цетилпіридинію хлорид. Третім за ефективністю втручанням за підсумками аналізу визнано ефірні олії. Найменш ефективне втручання було пов'язане з препаратами, що містять фторид натрію або хлорид натрію.

Одним із найвивченіших антисептичних засобів є повідон-йод. Це антимікробна сполука широкого спектра дії, що складається з потужного бактерицидного агента йоду, який міститься в молекулі-носії – повідоні. Результати метааналізу довели, що **повідон-йод є найефективнішим віруліцидним препаратом**

проти SARS-CoV-2 як у дослідженнях *in vivo*, так і *in vitro*. Виявлено, що середня різниця у вірусному навантаженні становить до 86% протягом 3 год після промивання повідон-йодом. Тоді як його ефективність зростає за концентрацій >1%, час полоскання ротової порожнини коливається від 1 до 2 хв. Оскільки повідон-йод можна безпечно використовувати в ротовій порожнині в концентраціях до 2,5% протягом 5 міс, це свідчить про його потенційну ефективність у боротьбі з поширенням SARS-CoV-2.

Хлоргексидин є катіонною поверхнево-активною речовиною та синтетичним бігуанідом із широким спектром протимікробної дії. Рідина для полоскання рота із хлоргексидином ефективна проти герпесу, грипу, паратрипу та гепатиту В, але докази щодо його ефективності проти SARS-CoV-2 обмежені. Аналіз досліджень *in vivo* продемонстрував, що хлоргексидин є другим за ефективністю проти SARS-CoV-2, оскільки він знизив середнє оральне вірусне навантаження на 72%. І навпаки, експерименти *in vitro* продемонстрували дуже обмежену терапевтичну користь хлоргексидину для зниження вірусного навантаження.

Перекис водню – антисептичний розчин, який чинить мікробіцидну дію шляхом утворення гідроксильних вільних радикалів, здатних атакувати мембранні ліпіди та інші важливі компоненти клітин патогенів. Результати цього огляду показали, що перекис водню для полоскання порожнини рота не перевершує інших препаратів щодо зменшення навантаження на слину SARS-CoV-2 як *in vivo*, так і *in vitro*.

Цетилпіридинію хлорид – четвертинна амонієва сполука, що чинить противірусну дію через фізико-хімічне руйнування ліпідної оболонки вірусу, яка є такою самою, як і мембрана, що оточує SARS-CoV-2. Цей засіб не продемонстрував багатонадійних результатів *in vivo*, але виявився другим за ефективністю препаратом після повідон-йоду *in vitro*. Однак кількість пацієнтів *in vivo* була обмеженою (11 хворих), тому для надання надійних рекомендацій необхідна подальша валідація цетилпіридинію хлориду в більших когортах.

За результатами цього систематичного аналізу зроблено висновки про те, що повідон-йод для полоскання рота виявився (клінічно) одним із найефективніших для зниження орального вірусного навантаження SARS-CoV-2.

В описовому огляді [2], опублікованому 8 жовтня 2022 року, оцінювалася поточна та потенційна роль антисептиків у процедурах лікування інфекцій у хронічних хворих у будинках для людей похилого віку. Досліджувалися сучасні стратегії та проблеми щодо лікування стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), догляду за хронічними ранами та гігієни порожнини рота.

У грудні 2020 року відбулася нарада за участю всіх авторів «Антисептика в лікуванні інфекцій в умовах будинків для людей похилого віку». Обговорення за результатами цієї наради складають основу цього нарративного огляду.

Метою роботи було вивчення доступної інформації про:

- лікування MRSA, в т. ч. процедура деколонізації;
- лікування хронічних ран;
- догляд за порожниною рота в будинках для людей похилого віку.

Деколонізація, метою якої є зменшення або усунення бактеріального навантаження на організм, – невід'ємна стратегія, що використовується для контролю та запобігання поширенню MRSA. Деколонізація MRSA передбачає використання інтраназального антимікробного агента, а також антисептичне промивання тіла для усунення бактерій з інших ділянок тіла. Усунення носійства *Staphylococcus aureus* особливо важливе для запобігання системним інфекціям.

Ідеальний антисептик для деколонізації MRSA є високоефективним проти MRSA, в т. ч. резистентних штамів, і не зумовлює резистентності чи перехресної резистентності.

Повідон-йод продемонстрував найвищу бактерицидну активність проти MRSA порівняно із хлоргексидином і мупіроцином, а також проти резистентних до хлоргексидину та мупіроцину штамів MRSA. Порівняно з назальним мупіроцином повідон-йод мав схожу ефективність у місці хірургічного втручання в пацієнтів, яким проводили ортопедичні операції. Важливо, що жодного разу не спостерігалось зв'язку між застосуванням повідон-йоду та індукцією резистентності бактерій або перехресної резистентності до антисептиків чи антибіотиків.

Хронічні рани, що не загоюються, – судинні виразки ніг, діабетичні виразки стопи та пролежні. Оскільки загоєння ран уповільнюється з віком, мешканці будинків для людей похилого віку складають вікову групу, найсприйнятливішу до розвитку хронічних ран.

MRSA наявний у 7-30% хронічних ран і може потрапити до крові, спричинивши тяжке захворювання. Одним із найважливіших факторів, що впливають на загоєння хронічної рани, є наявність біоплівки, яка збільшує імовірність інфікування. Зрілі біоплівки в хронічних ранах мають підвищену толерантність до багатьох антимікробних агентів.

Антисептик вибору для хронічних ран має:

- характеризуватися широким спектром антимікробної дії, потужною антибіоплівковою ефективністю;
- не спричиняти резистентності бактерій або перехресної резистентності;
- бути ефективним за наявності органічного матеріалу;
- сприяти загоєнню ран.

Алгоритм лікування хронічних ран із критичною колонізацією та/або біоплівкою передбачає процес механічного промивання антисептичним розчином повідон-йоду, очищення і дезінфекцію змоченою повідон-йодом марлею.

Поганий догляд за ротовою порожниною може зумовити пародонтит із негативним впливом на системне здоров'я, оскільки біоплівка, пов'язана з цим патогенним станом, здатна спричинити респіраторні інфекції через аспірацію бактерій. Належний гігієнічний догляд за порожниною рота та використання оральних антисептиків для полоскання можуть запобігти утворенню біоплівки й аспірації ротових бактерій.

Полоскання порожнини рота повідон-йодом (на додаток до видалення зубного каменю) значно покращувало зменшення глибини кишені зондування в пацієнтів із хронічним періодонтитом. У хворих із прогресувальним деструктивним періодонтитом місце застосування повідон-йоду покращило стан ясен у поєднанні з механічною обробкою зубів.

Ідеальний антисептик для догляду за порожниною рота:

- має бути ефективним проти широкого спектра поширених ротових патогенів без ризику виникнення резистентності;
- має знижувати ризик пародонтозу;
- має залишати зубні тканини та протези незабарвленими після використання;
- не має інгібуватися кров'ю та/або гноем.

Застосування повідон-йоду до штучної біоплівки, що складається з *Porphyromonas gingivalis* і *Fusobacterium nucleatum*, продемонструвало пригнічення росту цих бактерій, що свідчить про клінічну доцільність використання повідон-йоду для контролю піднясної біоплівки.

Важливо, що тривале використання рідини для полоскання рота з повідон-йодом не фарбує зуби, не спричиняє подразнення, не впливає на функцію щитоподібної залози та не спричиняє змін у смакових відчуттях.

Автори описового огляду [2] дійшли висновків, що **повідон-йод відповідає критеріям ідеального антисептика для підтримання загального здоров'я порожнини рота.** Водночас повідон-йод продемонстрував швидку віруліцидну активність проти SARS-CoV-2 *in vitro* як продукт для полоскання горла та рота, а також як антисептичний розчин, засіб для очищення шкіри і спреї для горла.

Отже, варто зазначити, що порівняно із хлоргексидином, полігексанідом і сріблом **повідон-йод має ширший спектр антимікробної дії – швидшу та потужнішу ефективність проти MRSA й інших мікроорганізмів, які зустрічаються в хронічних ранах, у т. ч. у біоплівках.** Оскільки немає повідомлень про резистентність бактерій або перехресну резистентність після впливу повідон-йоду, він може бути кращим для деколонізації MRSA порівняно з мупіроцином і хлоргексидином, які можуть спричинити резистентні штами MRSA. Засоби, що містять повідон-йод, мають більшу ефективність проти оральних патогенів порівняно з іншими антисептиками, як-от хлоргексидин. Окрім того, засоби на основі повідон-йоду, в т. ч. рідина для полоскання рота, продемонстрували *in vitro* швидку віруліцидну дію проти SARS-CoV-2 і можуть допомогти зменшити його передачу. Важливо, що на активність повідон-йоду не впливає негативно органічний матеріал, наприклад, той, що міститься в хронічних ранах і ротовій порожнині.

Література

1. Idrees M., McGowan B., Fawzy A., Abuderman A.A., Balasubramaniam R., Kujan O. Efficacy of Mouth Rinses and Nasal Spray in the Inactivation of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of In Vitro and In Vivo Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 12148. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912148>.
2. Alves P.J., Gryson L., Hajjar J., Lepelletier D., Reners M., Salazar J.R., Simon A. Role of antiseptics in the prevention and treatment of infections in nursing homes, *Journal of Hospital Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.09.021>.

Підготувала **Олена Костюк**

ЗМІСТ



АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Амоксицилін/клавуланат при негоспітальній пневмонії:
минуле, сьогодення, майбутнє..... 14

Фармакологічний нагляд та оцінка
безпеки антибіотикотерапії
К.А. Посохова, Л.М. Матюк..... 15

РЕВМАТОЛОГІЯ

Діагностика та ведення подагри3

Клінічні настанови NICE, 2022

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ефективність топічних антисептиків
у профілактиці та лікуванні інфекцій4

Хвороба Альцгеймера й інші когнітивні порушення
при цукровому діабеті
М.Д Тронько, О.І. Ковзун..... 8

Клінічні переваги лікування гострих
респіраторних інфекцій рослинними препаратами:
досвід Німеччини..... 16

Ефективність напроксену при різних клінічних ситуаціях:
акцент на жарознижувальний ефект
І.Ю. Головач.....39-40

КАРДІОЛОГІЯ

Аспекти клінічного застосування лерканідипіну
в пацієнтів з артеріальною гіпертензією10-11

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ..... 5, 7, 9, 37

Фармацевтична компанія Санофі
з початку війни передала як гуманітарну допомогу
31 млн доз ліків для щоденного лікування українців.....6

Новини світової медицини..... 36

УРОЛОГІЯ

Фітопрепарат Канефрон® Н у лікуванні
та профілактиці неускладнених інфекцій
нижніх сечових шляхів 18

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

Науково-практична конференція
ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ РЕВМАТОЛОГІЧНИЙ ФОРУМ - 2022
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
26 – 28 жовтня 2022, м. Київ

theumahub.org.ua

Основні науково-практичні напрями

- Питання своєчасної діагностики ревматоїдного та псоріатичного артрити
- Імплементация оновлених рекомендацій при спондилоартритах
- Питання ефективності та безпеки інноваційної терапії запальних артропатій
- Останні досягнення в менеджменті системного червоного вовчанку
- Підходи до діагностики та раціональної терапії системних васкулітів
- Досягнення в лікування системної склеродермії та запальних міопатій
- Остеоартроз як мультидисциплінарна проблема
- Актуальні питання системного остеопорозу
- Інфекційна безпека й питання вакцинації при ревматичних хворобах в еру COVID-19.
- Раціональні підходи до призначення та безпеки використання НПЗП, кортикостероїдів, препаратів базисної терапії
- Усвідомлений підхід до використання біосимілярів
- Ювенільні ревматичні захворювання: погляд на проблему
- Сучасний погляд на менеджмент хронічного болю
- Останні досягнення в методах візуалізації в ревматології
- Важливість мультидисциплінарного підходу в менеджменті ревматичних хвороб

Організаційний комітет: тел. +380 (68) 072-91-38;
e-mail: orgmetod2017@gmail.com; сайт: <https://rheumahub.org.ua/>

НОВИНИ МОЗ

Ще 10 автомобілів для транспортування вакцин від ЮНІСЕФ надійшли в регіони



Це вже друга партія таких транспортних засобів, які отримали Центри контролю й профілактики хвороб (ЦКПХ) від Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ). Першу партію з 10 автомобілів-рефрижераторів доставили наприкінці серпня.

«Імунопрофілактика під час війни особливо важлива, адже ми стикнулися з безліччю нових викликів і через міграційні процеси, і через зростання навантаження на систему охорони здоров'я. Проте Міністерство охорони здоров'я України робить усе можливе, щоби кожна дитина і кожен дорослий могли отримати свої щеплення за Національним календарем там, де вони перебувають. Такі автомобілі – це велика підтримка для нас, що дозволить оперативно доставляти вакцини в заклади охорони здоров'я в регіонах і зробити вакцини ще доступнішими», – наголосив Ігор Кузін, заступник міністра охорони здоров'я – головний державний санітарний лікар України.

Другу партію транспортних засобів отримали ЦКПХ Вінницької, Волинської, Житомирської, Кіровоградської, Сумської, Тернопільської, Харківської, Хмельницької та Чернівецької областей. Загалом ЮНІСЕФ передав Україні 30 автомобілів для регіонів. Усі авто оснащені спеціальним холодильним обладнанням з об'ємом для транспортування вакцин 4 куб. м за температурного режиму +2...+8 С°. Це дозволить доставляти необхідний запас вакцин до будь-якого закладу охорони здоров'я в межах області.

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

ПРЕСРЕЛІЗ

Фармацевтична компанія Санофі з початку війни передала як гуманітарну допомогу 31 млн доз ліків для щоденного лікування українців

sanofi

Від початку повномасштабного вторгнення і дотепер Санофі продовжує невпинно дбати про українських пацієнтів, надаючи необхідні ліки та підтримуючи охорону здоров'я країни в ці надскладні часи. Станом на вересень 2022 року компанія передала українським пацієнтам понад 31 млн доз лікарських засобів для щоденного лікування, які можуть допомогти понад 22 млн осіб. Загальна сума благодійної допомоги препаратами компанії перевищує 23 млн євро.

«З перших днів війни благодійний Фонд Санофі координує та пришвидшує надання гуманітарної допомоги життєво необхідними препаратами та вакцинами, щоб підтримати пацієнтів в Україні та українських біженців», – повідомили в компанії.

Також компанія Санофі на глобальному рівні надала допомогу в розмірі 5 млн євро, що були перераховані Червоному Хресту в Україні та сусідніх європейських країнах і спрямовані до Управління Верховного комісара ООН у справах біженців.

Серцево-судинні захворювання

Наприкінці серпня компанія відреагувала на запит Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та передала на склад Міністерства гуманітарну допомогу препаратом КЛЕКСАН®300 (33 тис. упаковок) загальною вартістю 600 тис. євро.

Зараз потреба в цьому препараті значно зросла, адже він застосовується для профілактики тромбоемболізму в хірургічних пацієнтів із вогнепальними пораненнями та мінно-вибуховою

травмою. Еноксапарин входить до протоколу МОЗ України щодо лікування COVID-19 з метою профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень, а також може використовуватися для запобігання утворення тромбів під час гемодіалізу.

В Україні серцево-судинні захворювання впродовж багатьох років залишаються найпоширенішою причиною смертності населення. Шок війни, біль, страх, цілодобовий стрес, загроза життю, сильна втома, які нерідко перевищують людські можливості, можуть зумовити

розвиток гострого коронарного синдрому. І цим пацієнтам теж потрібен КЛЕКСАН®300.

Також компанія передала МОЗ України гуманітарну допомогу препаратом із діючою речовиною мілринону лактат, котрий призначений для лікування серцевої недостатності. Цей препарат наразі незареєстрований в Україні, але вкрай потрібний українським пацієнтам, особливо в ці складні часи. Тому компанія прийняла рішення про забезпечення багатьох медичних закладів цим препаратом відповідно до затвердженої процедури.

Розсіяний склероз

Ще одним важливим напрямом гуманітарної допомоги стала поставка лікарських засобів для лікування пацієнтів із розсіяним склерозом (РС), які потребують безперервного позитивного дорогого лікування. Так, Санофі виділила гуманітарну підтримку у вигляді майже 1600 упаковок інноваційного препарату ОБАДЖІО® для лікування РС.

Рідкісні захворювання

Пацієнтам із рідкісними хворобами важливо не припиняти та не переривати лікування, адже це може призвести до незворотних наслідків для їхнього здоров'я. У той час, коли в нашій країні триває війна, питання продовження терапії для таких пацієнтів набуває надважливого значення.

Гуманітарна програма Санофі (ICAP), що діє в Україні з 2002 року, навіть у тяжкі воєнні часи продовжує сприяти тому, щоб терапія для орфанних пацієнтів була безперервною. Нещодавно команді Санофі вдалося поставити в НДСЛ «Охматдит» 672 флакони препарату ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД загальною вартістю 1,1 млн євро як гуманітарну допомогу для лікування пацієнтів із хворобою Гоше. Цієї кількості має вистачити, щоб 7 пацієнтів із зазначеним захворюванням могли отримувати належне лікування протягом 6 місяців.

Також найближчим часом перший український пацієнт із хворобою Німанна-Піка в рамках ICAP отримає лікування, загальна вартість якого становить приблизно 160 тис. євро на рік.

Діабет та інсуліни

Однією з найбільших потерь Санофі стали інсуліни для пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Так, компанія поставила інсуліни для пацієнтів із діабетом у Харків і Харківську область, а також

відреагувала на запит МОЗ України про надання інсулінів для людей із Маріуполя, які були евакуйовані до Запоріжжя через гуманітарні коридори. Крім того, інсуліни були передані в лікарні Київської області (Боярка, Васильків), у Миколаїв, Запоріжжя, Суми, а також у низку профільних столичних клінік – в Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України й Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України – для пацієнтів із Бучі, Гостомеля, Ірпеня. Ліки отримала й Чернігівська обласна лікарня, куди компанія крім інноваційного інсуліну поставила препарати для лікування серцево-судинних захворювань та епілепсії.

Вакцини та запобігання хворобам

Одним із важливих напрямів гуманітарної допомоги Санофі стала поставка вакцин. Так, компанія на глобальному рівні долучилася до ініціативи Єврокомісії з питань охорони здоров'я. Фонд Санофі разом із Механізмом цивільного захисту ЄС та Європейським управлінням із питань реагування на надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я (HERA) зробив внесок в ініціативу, яка спрямована на забезпечення координації та розподілу предметів невідкладної медичної допомоги, таких як ліки та вакцини, в Україну, Молдову та країни – члени ЄС у регіоні.

«У рамках цієї ініціативи ми надали гуманітарну допомогу у вигляді 200 тис. доз вакцини від дифтерії та правця для українських пацієнтів. Це допоможе мінімізувати ризик виникнення епідемічних захворювань, на який наражаються тимчасово переміщені особи, зокрема діти. Ще 70 тис. доз вакцин спрямовано до Чехії, Словаччини та Молдови», – повідомили в компанії.

Наша сила – у єднанні

Співробітники компанії активно долучаються до волонтерських ініціатив як в Україні, так і за кордоном: допомагають тим, хто залишився без даху над головою та їжі, купують спорядження для військових, ведуть боротьбу на інформаційному фронті тощо. Оскільки більшість співробітників Санофі – це люди з вищою медичною освітою, вони як волонтери допомагають із сортуванням ліків, які надходять до України, в тому числі на складах МОЗ України.



ДОСВІД СВІТУ В ОДНОМУ АНТИКОАГУЛЯНТІ

КЛЕКСАН® - референтний антитромботичний препарат

- Більш ніж 30 років клінічного досвіду¹
- Схвалений для широкого спектру пацієнтів і показан²

**Надійне антитромботичне лікування
відповідно до різних потреб Ваших пацієнтів**

КЛЕКСАН®
Еноксапарин

ДОВЕДЕНИЙ І ПЕРЕДАЧУВАНИЙ ЗАХИСТ
ВІД ЛІКАРНІ ДО ДОМУ

sanofi

Інформація про препарат КЛЕКСАН®. Склад. Діюча речовина: еноксапарин. 1 мл розчину містить еноксапарин натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприць-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг; або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг; або 8000 МО анти-Ха/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить із слизової оболонки кишкового свиної. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакологічна група. Антитромботичні засоби. Група препаратів. Код АТХ B01A B03. Показання. Препарат показаний для застосування дорослим для профілактики венозних тромбоемболічних захворювань у пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальнохірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактика БТЕ у складених у терапевтичних пацієнтів з гострим захворюванням (таким як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжка інфекція або ревматичне захворювання) та зниклою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактика утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом аспіридину/ацетилсалicyлової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планують медикamentозне лікування або подальше черв'ячисте коронарне втручання (ЧКВ). Протипоказання. Підвищена чутливість до еноксапарину натрію; гепарину або його продуктів, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якого з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі множинного середньомієлоплатинного тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стан з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесеної геморагічної інфекції, виразки шлунково-кишкового тракту, присутності злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесеного оперативного втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, відоме або підозрюване вагітне розширення вен стравоходу, артеріовенні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтракраніальних судин. Спіннальна або епідуральна анестезія або локомотивна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Спосіб застосування та дози. Препарат не можна вводити внутрішньочеревно. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом підшкірної ін'єкції. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочати з однократної великої ін'єкції з подальшим негайним під введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізної контури. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. Побічні реакції. Дуже часто: підвищення рівня печінкових ферментів (головним чином рівень трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, алергічна реакція: головний біль, кропив'янка, свербіж, еритема, гематоми у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперемія, запалення, обмежене утворення, біль або інші реакції). Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Ознайомитися з інформацією про лікарський засіб КЛЕКСАН® 300 можна в інструкції для медичного застосування на <http://www.dfg.com.ua/>, доступ на 16.12.2021

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я

1. EMA, Lovexon (INN: еноксапарин) Assessment Report 15 December 2016 EMA/1347/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №27 від 25.02.2020. КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 0,8 мл у шприць-дозі із записною системою голки, РП № UA/7810/01/01 Наказ МОЗ України №274 від 07.10.2021. КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 0,2 мл або 0,4 мл у шприць-дозі із записною системою голки, РП № UA/7820/01/01 Наказ МОЗ України №274 від 07.10.2021

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна, Україна, 01033, Київ, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua MAT-UA-2101782 (15.01.21)

1. Лікарський засіб КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій по 10000 анти-Ха МО/мл у багатодозовому флаконі по 3 мл, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України № 813 від 16.05.2022.
2. Лікарський засіб ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, РП № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 938 від 14.05.2021.
3. Лікарський засіб ОБАДЖІО®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 14 мг, РП № UA/13689/01/01. Наказ МОЗ України № 1082 від 22.06.2022

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна. Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +38 (044) 3542000, факс: +38 (044) 3542001

MAT-UA-2200667 (30.09.22)

ЗМІСТ

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Грип та застуда: природні засоби

профілактики та лікування 20

АЛЕРГОЛОГІЯ

Нові можливості в лікуванні алергічного риніту

А. Ліпєць, Д. Юркевич22-23

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Клінічний досвід застосування вушних крапель Дроплекс

у дітей при лікуванні гострого середнього отиту

Ю.В. Гавриленко24-25

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Роль флурбіпрофену в лікуванні гострого больового синдрому

О.Є. Коваленко26-27

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Посттравматичний стресовий розлад: визначення, ризики,

алгоритм надання первинної допомоги

А.В. Гайдабрус28-29

Соматично незрозумілі синдроми та функціональні розлади

з погляду психіатра

С.О. Маляров 31

Захист нейроваскулярного юніту – нова терапевтична

ціль при черепно-мозковій травмі

А.Г. Сірко32-35

Частота і вартість небажаних подій та асоційовані витрати

при лікуванні антидепресантами: результати

систематичного огляду, мережевого метааналізу

й економічного моделювання

Б. Кірнс, К. Купер, М. Опп та ін.42-43

ДОСВІД СВІТУ В ОДНОМУ
АНТИКОАГУЛЯНТІ

КЛЕКСАН® - референтний антитромботичний препарат

- Більш ніж 30 років клінічного досвіду¹
- Схвалений для широкого спектру пацієнтів і показань²

Надійне антитромботичне лікування
відповідно до різних потреб Ваших пацієнтів

sanofi

Інформація про препарат КЛЕКСАН®. Склад. Діюча речовина: еноксапарин 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Xa МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг. 1 шприц, доза містить 2000 МО анти-Xa/2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Xa/4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Xa МО/8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію, допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом дельтаїзації біологічного сироватку теплої крові людини з використанням спеціальної технології. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група: Антиромботичні засоби. Група лікарів: Код АТХ B01A B05. Показання: Препарат показаний для застосування дорослим для профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально-хірургічним операціям, втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу ендопротезних заміщень. Профілактики ВТЕ, ускладнень у перенесених пацієнтів з гострим захворюванням (такими як гостра серцева недостатність, дисциплінованість, тяжкі інфекції або раковина захворювання) та значимого ризику, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактику утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) у комбінації з пероральним прийомом ацетилсалicyлової кислоти для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше лікування після коронарного втручання (ЧКВ). Протипоказання: Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, тромбоз або його ускладнень, в тому числі інших венозних тромбозів, лікування або до його початку з дисемінованим внутрішньочеревним кровообігом. Наявність в анамнезі мукополісахаридової гепаринсульфатової тромбозоподібної у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічна значуща кровотеча і стані з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі наявності перенесеної геморагічної інфекції, виразки шлунка чи кишківника, наявності гострого внутрішнього кровоотворення з високим ризиком кровотечі, наявності перенесеної операції втручання на головному мозку, стечіночному міхурі або очі, кидань або підозрюване важке розширення вен стравоходу, вентрикулярна мальформація, судинне виведення або серйозні вади розвитку внутрішньочеревних судин. Спечальна або подвійна венація або коаректорна венація, якщо еноксапарин натрію використовується для лікування у межах попередніх 24 годин. Спосіб застосування та дози: Препарат не можна вводити внутрішньочеревно. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативного втручання, лікування ТГВ, ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити внутрішньовенно щодня. Для лікування гострого STEM застосування препарату слід розпочати з однократної або двократної ін'єкції з подальшим негайним її введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у втручальну ліній двократно щодня. Діти: Повну інструкцію для медичного застосування препарату Бібі-Рі-А-Р (BіPAP) можна знайти на веб-сайті <http://www.bibi-r-a-r.com>. Діти: Повну інструкцію для медичного застосування препарату Бібі-Рі-А-Р (BіPAP) можна знайти на веб-сайті <http://www.bibi-r-a-r.com>. Категорія відпуску: За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Ознайомитися з інформацією про лікарський засіб КЛЕКСАН® 300 можна в інструкції для медичного застосування на <http://www.sanofi.com.ua>. Доступ на 10.12.2020

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. EMA Lovex (INN: enoxaparin) Assessment Report 5 December 2016 EMA/0471/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Xa МО/мл РТ № UA/04343/2010. Назва МОЗ України №207 від 25.02.2020. КЛЕКСАН® розчин для ін'єкцій 10 000 анти-Xa МО/мл по 0,8 мл у шприці, доза із записом системної гомі, РТ № UA/7820/01. Назва МОЗ України №274 від 07.10.2021. КЛЕКСАН® розчин для ін'єкцій 10 000 анти-Xa МО/мл по 0,2 мл або 0,4 мл у шприці, доза із записом системної гомі, РТ № UA/7820/01. Назва МОЗ України №274 від 07.10.2021.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна, Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50А, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua MAT-UA-201782 (15.01.21)

НОВИНИ МОЗ

МОЗ отримало системи аналізу газів і хімічного складу
крові та неінвазивні апарати штучної вентиляції легень
BiPAP

Міністерство охорони здоров'я України отримало 88 систем аналізу газів і хімічного складу крові, а також неінвазивні апарати штучної вентиляції легень BiPAP. Системи аналізу газів хімічного складу крові призначені для діагностики пацієнтів у тяжкому стані за різних захворювань. Дослідження триває короткий проміжок часу – всього 70 с. Швидкий аналіз дозволяє невідкладно встановити точний діагноз і розпочати відповідне лікування.

Неінвазивний апарат штучної вентиляції легень BiPAP забезпечує штучну підтримку дихання протягом всього дихального циклу. Ці апарати використовують у разі недостатності дихання, зумовленої різними причинами, а також під час респіраторної підтримки тяжких пацієнтів, у тому числі й післяопераційних та хворих на COVID-19.

Аналізатори придбані коштом Глобального фонду для швидкого й ефективного реагування на COVID-19 у межах виконання програми Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією «Прискорення прогресу у зменшенні тягаря туберкульозу та ВІЛ-інфекції в Україні». Обладнання передано до регіональних фтизіопульмонологічних центрів, Центрів СНІДу та до медичних закладів, які лікують пацієнтів із COVID-19.

ІПАГ отримав монітори пацієнта

Чотири додаткові монітори пацієнта надійшли як гуманітарна допомога до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України». Завдяки отриманому обладнанню були доукомплектовані пологові зали та реанімаційне відділення закладу.

«Фізіологічних пологів у нас практично не буває, всі патологічні. Наші пацієнтки здебільшого мають серйозні захворювання, – говорить Любов Слепова, заступниця директора, головний лікар ІПАГ. – Вони потребують ретельного моніторингу стану здоров'я як під час пологів, так і після них. У пологових залах монітори спостерігають за діяльністю серцево-судинної і дихальної систем: моніторять оксигенацію, тиск, пульс, температуру тіла, пишеється кардіограма».

Основні життєві функції перевіряються постійно протягом доби чи двох. Медичні працівники бачать показники і стан систем, відповідно, ухвалюють рішення щодо подальшого лікування. Загалом у межах гуманітарної допомоги медичні заклади України отримали 892 монітори пацієнта.

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

Хвороба Альцгеймера й інші когнітивні порушення при цукровому діабеті

У вересні цього року організатори науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» (Українська асоціація клінічних ендокринологів, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та кафедра ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика) провели цикл інтерактивних лекцій і майстер-класів, присвячених актуальним питанням ендокринології.

У заході взяв участь науковий керівник проєкту, президент Української асоціації клінічних ендокринологів, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), віцепрезидент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько з колективною доповіддю «Когнітивні порушення при цукровому діабеті». Співавтори доповіді – член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор Олена Ігорівна Ковзун і доктор біологічних наук Володимир Михайлович Пушкар'єв. У ролі спікера виступила професор О.І. Ковзун.



М.Д. Тронько



О.І. Ковзун

Існують різні механізми та чинники, які здійснюють передачу сигналів інсуліну при ХА й ЦД 2 типу. За звичайних умов активується Akt, який пригнічує кіназу глікогенсинтази-3β та її подальшу передачу сигналу. Резистентність до інсуліну є результатом активації рецептора фактора некрозу пухлини пептидами β-амілоїдного білка, активації гангліозидів GM1 і GM3, дефосфорилювання протеїн-тирозинфосфатазою-1B (PTP1B) або фосфорилювання IR та IRS за залишками серину. Окислювальний стрес відіграє важливу роль у індукції інсулінорезистентності та погіршенні синаптичної пластичності. Таргетування цих механізмів може стати потенційною терапевтичною стратегією як для ХА, так і для ЦД 2 типу.

Опубліковане цього року дослідження показує, що введення стрептозотозину тваринам призводить до 10-разового зростання β-амілоїдного білка. Проте якщо тварини отримують метформін, то рівень β-амілоїдного білка знижується майже вдвічі.

Усі ліки від діабету, ймовірно, чинять непряму дію на центральну нервову систему, впливаючи на циркулюювальні концентрації глюкози й інсуліну. Однак особливо тісний зв'язок між резистентністю мозку до інсуліну та ХА, а також блокування сигналу інсуліну в мозку через шлях IRS-1 → AKT у разі ХА свідчать про те, що відновлення сигналізу через цей шлях за допомогою терапевтичних агентів, розроблених для лікування діабету, може бути особливо корисним.

Одним із підходів є подолання резистентності мозку до інсуліну за допомогою екзогенного інсуліну, але теоретична проблема цього підходу полягає в тому, що в довгостроковій перспективі хронічна гіперінсулінемія фактично посилює резистентність мозку до інсуліну.

Інші терапевтичні засоби, включаючи агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (наприклад, ексенатид, ліраглутид), метформін, аналоги лептину (метреплетин), аналоги аміліну (прамлінтид) та інгібітори PTP1B, можуть обійти порушення сигналізу інсуліну та відновити передачу сигналу через шлях IRS-1 → AKT.

Агоністи γ-рецепторів, що активуються проліфератором пероксидом, як-от розиглітазон і піоглітазон, які знижують рівень глюкози в крові шляхом посилення транслокації GLUT-4, але не мали успіху в покращенні результатів у дослідженнях ХА, дещо віддалені від цього порушеного сигнального шляху інсуліну.

Треба пам'ятати про патофізіологічні особливості ЦД 2 типу та ХА, які можуть взаємно впливати та підсилювати прогресування обох захворювань. ЦД 2 типу притаманні ліпотоксичність, глюкозотоксичність, запалення, окислювальний стрес, дисфункція мітохондрій. Для ХА характерними є накопичення β-амілоїдного білка у вигляді бляшок і тау-патологія (Potenza et al., 2021).

Підготував Олександр Соловійов

За даними IDF Diabetes Atlas, у 2021 році 537 млн дорослих людей віком від 20 до 79 років у всьому світі хворіли на цукровий діабет (ЦД). Згідно з прогнозами, до 2030 року кількість таких пацієнтів зросте до 643 млн, а до 2045 року – до 783 млн.

Щодо основних типів когнітивних порушень у разі ЦД ситуація така: найбільшу частку всіх когнітивних порушень, а саме близько 60%, становить хвороба Альцгеймера (ХА). Також досить велику частку мають васкулярна та змішана деменція. Решту становлять деменція з тільцями Леві, лобно-скроневая деменція та хвороба Паркінсона.

На сьогодні на ХА хворіють приблизно 37 млн осіб. За сучасними прогнозами, до 2050 року цей показник зросте приблизно втричі (захворюваність на ХА дорівнюватиме 106 млн осіб у світі, тобто хворітиме кожна 85-та людина). Щорічно Всесвітня організація охорони здоров'я публікує «рейтинг» захворювань, від яких найбільше страждає людство. У 2020 році вперше в цей список потрапила ХА, зайнявши місце в першій десятці.

Основні гіпотези щодо первинних причин розвитку ХА:

- гіпотеза амілоїдного каскаду;
- тау-гіпотеза;
- пресенілінова гіпотеза;
- мітохондріальна гіпотеза;
- гіпотеза запалення;
- генетична гіпотеза;
- теорія залучення металів (мідь, алюміній);
- гіпотеза глюкозного гіпометаболізму – діабетична;
- кальцієва гіпотеза;
- мікробіомна гіпотеза;
- вірусна гіпотеза.

Найбільш клінічно дослідженими є амілоїдна гіпотеза (22,3% усіх випробувань), мітохондріальна (17%), тау-гіпотеза (12,2%), запальна (4,6%), діабетична (2,3%) та вірусна гіпотеза (0,5%).

Когнітивні порушення при ЦД пов'язані з певними змінами в нервовій системі. Найхарактернішою з них є атрофія головного мозку. Вона визначається як зменшення тканини головного мозку, що є результатом нейродегенеративних процесів, як-от втрата нейронів і ослаблення їх взаємозв'язку. Також було виявлено посилення атрофії при ЦД 2 типу, пов'язане з когнітивними порушеннями.

Іншою типовою зміною є хвороба церебральних малих судин. Вона являє собою патологічні процеси з різною етіологією, які впливають на невеликі артерії, артеріоли, венули та капіляри головного мозку.

Ознаками хвороби церебральних малих судин є ураження білої речовини, мікрокрововиливи, «німі» мозкові інфаркти та лакунарні аномалії.

Іноді в пацієнтів із ЦД 2 типу виявляють «німі» лакунарні, кортикальні або підкоркові мозкові інфаркти, які також пов'язані з порушенням когнітивних здібностей. Трапляється порушення церебральної перфузії, особливо в острівцевій корі, пов'язане з когнітивними характеристиками. Після введення інсуліну хворим на ЦД поліпшувалися пам'ять і вербальна швидкість, а також перфузія в острівцевій корі. Крім того, до всіх порушень нейронної системи, включаючи зниження функціональної активності, належить нейрональна дисфункція.

Патогенез ХА добре досліджений. У разі цієї патології за гематоенцефалічним бар'єром спостерігається поява α-амілоїдних бляшок. Це скупчення білка, який утворюється зі свого попередника амілоїду за допомогою ферменту β-секретази. Він розщеплює його на фрагмент довжиною 99 амінокислот, який надалі γ-секретаза розщеплює на фрагменти довжиною 40 або 42 амінокислотні залишки. Найбільш нейротоксичним є β-амілоїд довжиною 42 амінокислоти. Саме він утворює липкі структури, які зумовлюють накопичення амілоїдних бляшок.

Другий білок, порушення функції якого має значну роль у виникненні ХА, є тау-білок. Гіперфосфорилювання тау-білка призводить до його концентрації на мікротрубочках і агрегації в нейрофібрилярні клубки. Ці нейрофібрилярні клубки змінюють 3D-структуру нейрона, оскільки тау-білок пов'язаний із мікротрубочками, що є складовою частиною цитоскелета, й одночасно з тими каналами, через які надходять поживні речовини як із центру нейрона на периферію, так і з периферії до центру. Всі ці події зумовлюють порушення синаптичної передачі та загибель нейронів.

Важливу роль у патогенезі ХА відіграє й порушення кальцієвого гомеостазу. Адже відомо, що воно призводить до процесів некрозу, апоптозу, зниження автофагії, руйнування органів і тканин. Вважається, що порушення кальцієвого гомеостазу є первинною подією щодо збільшення вмісту β-амілоїду й тау-білка.

ЦД як 1 типу, так і 2 типу з часом спричиняє аномальну передачу сигналів інсуліну. Гістопатологічні дані в дослідженнях на тваринних моделях свідчать про те, що діабет посилює утворення як β-амілоїдного білка, так і тау-патологію через аномальну передачу сигналів інсуліну, що призводить до нейродегенерації.

Показано, що аномальна передача сигналів інсуліну також сама по собі спричиняє когнітивну дисфункцію. Тому пацієнти з діабетом виявляють більшу

сприйнятливості до розвитку ХА. Модифікація сигнального шляху інсуліну може бути багатообіцяльною терапевтичною мішенню для запобігання когнітивній дисфункції в пацієнтів із діабетом і ХА (Kimura, 2016).

Важливим перетином ЦД 2 типу та ХА є протеїнкіназа mTOR. Саме вона задіяна в основному шляху перенесення сигналів через фосфатидилінозитол-3-кінази і мітогенактивовані протеїнази, зокрема ERK.

Дисфункція передачі сигналів інсуліну порушує шлях mTOR (мішень рапаміцину в савців) і в підсумку призводить до нездатності кліренсу β-амілоїдного білка шляхом автофагії, гальмування повторного входу постмітотичних нейронів у клітинний цикл, стимулювання аберантних ростових процесів, втрати контролю трансляції, порушення нейрогенезу тощо (Sandhir R. et al., 2016).

Деякі дослідники виділяють ХА як діабет 3 типу. Для нього характерними є редуковане зв'язування інсуліну, редукована активність експресії інсулінових рецепторів, знижена утилізація глюкози. Первинною мішенню при діабеті 3 типу є мозок (нейрони, біла речовина), вторинною – мозкові структури.

Було проведено математичне моделювання й оцінку зв'язку глікемії та інсулінорезистентності з ризиком нейродегенеративних процесів (зокрема ХА). У першій моделі враховувалися вік і стать, у другій додатково було зроблено поправку на систолічний артеріальний тиск, загальний холестерин, індекс маси тіла, куріння, фізичну активність і наявність цереброваскулярних захворювань. У результаті було показано, що для другої моделі ризик виникнення нейродегенеративних процесів є дуже високим.

Значущою є роль кінази глікогенсинтази-3β у регуляції зсідання тау-білка. За недостатності інсуліну посилюється гіперфосфориляція тау-білка, що спричиняє його зсідання. Проте за присутності інсуліну рівень кінази глікогенсинтази-3β знижується. O-GlcNAcylation і тау-білок можуть регулювати амінування глюкози до серину та треоніну, зменшуючи зсідання тау-білка.

Що стосується ролі кінази глікогенсинтази-3β у розвитку ХА, залежної від інсулінорезистентності, то вона також є значною. За інсулінорезистентності спостерігається збільшення β-амілоїдного білка через збільшення β-секретази та γ-секретазного комплексу. Внаслідок змін у активації кінази глікогенсинтази-3β спостерігається фосфорилювання тау-білка. У результаті тау-фосфорилювання призводить до скупчення нейрофібрилярних клубків.

Перспективним у плані впливу на розвиток ХА є використання інгібіторів кінази глікогенсинтази-3β (1-azakenpaullone, AR-A0144188, IM-12, indirubin, lithium тощо).

Аспекти клінічного застосування лерканідипіну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найважливіших і найпоширеніших чинників ризику захворювань серця, цереброваскулярної патології, ниркової недостатності. Втім, незважаючи на значний арсенал антигіпертензивних лікарських засобів, утримувати цільові показники артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з АГ на належному рівні часто не вдається. Найчастішими причинами цього є несвоєчасна діагностика АГ, відсутність контролю ефективності лікування та пізня інтенсифікація терапії, неадекватний вибір комбінацій антигіпертензивних засобів, низька прихильність до лікування. Слід зазначити, що цілі лікування АГ не обмежуються лише контролем АТ. Велике значення мають захист і відновлення функції органів-мішеней, що найбільше страждають від АГ. Низка клінічних досліджень продемонструвала, що новий блокатор кальцієвих каналів (БКК) III покоління лерканідипін у режимі монотерапії, а особливо в комбінації з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) еналаприлом, здатен ефективно вирішувати перелічені проблеми. Поєднання двох антигіпертензивних засобів із різними механізмами дії дає змогу забезпечити ефективний контроль АТ у більшості пацієнтів, сприяє поліпшенню захисту від серйозних серцево-судинних подій і зменшенню ризику ураження органів-мішеней.

Стратегії фармакологічного лікування АГ

Сучасні міжнародні рекомендації з лікування АГ (Американського коледжу кардіології / Американської кардіологічної асоціації (ACC/AHA, 2017), Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2022 р. та ін.) вказують на практично однакові терапевтичні цілі та фармакологічні підходи для більшості пацієнтів з АГ. Зокрема, всі перелічені настанови рекомендують початкове лікування при неускладненій АГ за допомогою чотирьох основних класів антигіпертензивних засобів: БКК, ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) та тіазидоподібних діуретиків, що мають загальнозиставну антигіпертензивну ефективність [1-4].

Окрім того, в усіх рекомендаціях передбачається можливість стартової терапії АГ низькодозовою комбінацією двох антигіпертензивних препаратів. Для більшості пацієнтів найкращим варіантом початкового лікування вважається поєднання ІАПФ (або БРА) з БКК або тіазидними (тіазидоподібними) діуретиками. При цьому слід звернути увагу на те, що останні європейські рекомендації з ведення пацієнтів з АГ за жодних обставин не рекомендують початок терапії з потрійних комбінацій.

Завдяки своїм особливостям БКК можуть мати суттєві переваги в певних категоріях пацієнтів з АГ. Насамперед це стосується нових представників БКК III покоління, до яких належить лерканідипін.

Лерканідипін: ключові властивості

Механізм дії лерканідипіну пов'язаний зі зворотною блокадою потенціалозалежного трансмембранного потоку іонів кальцію через канали в клітинах судин і кардіоміоцитах, унаслідок чого розвивається системна периферична вазодилатація та знижується АТ [7-9]. Препарат має дуже високу селективність щодо непосмугованої мускулатури судин, що перевищує спорідненість до інших типів непосмугованої мускулатури. Ліпофільність лерканідипіну забезпечує повільний початок дії та тривалий гіпотензивний ефект (до 24 год).

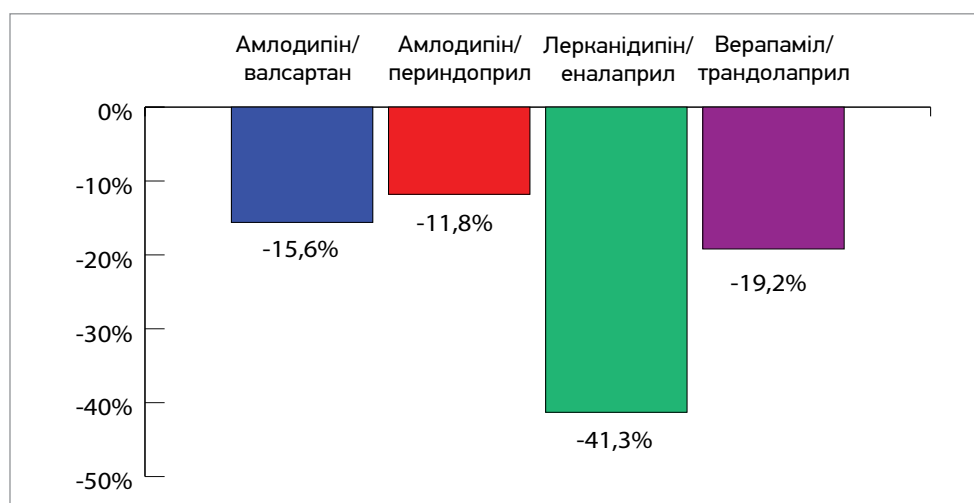


Рис. 1. Зменшення поширеності мікроальбумінурії на тлі терапії АГ різними комбінаціями БКК із блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (668 пацієнтів з АГ та супутнім ЦД, тривалість терапії – 6 міс) (адаптовано з: Fici F. et al. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Jan 9. doi: 10.1007/s40292-020-00358-1)

На відміну від БКК I та II поколінь лерканідипін характеризується відсутністю клінічно значущого підвищення симпатичної активності (рефлекторної тахікардії та вегетативної активації), спричиненого різкою периферичною вазодилатацією [19]. Цей аспект має важливе клінічне значення, враховуючи те, що гіперсимпатикотонія асоціюється з розвитком і прогресуванням ушкодження органів-мішеней і ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ [10, 11].

Структурні або функціональні зміни, спричинені стійкою АГ, призводять до розвитку судинних захворювань атеросклеротичного генезу, а також специфічних патофізіологічних процесів у судинах органів-мішеней, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), зниження функції нирок / альбумінурію, когнітивну дисфункцію та деменцію [12]. У пацієнтів з АГ лікування лерканідипіном пов'язане не лише зі зниженням ризику перелічених ускладнень, але й зі зворотним розвитком указаних патологічних змін.

Ангіопротекторний ефект

Було доведено, що застосування лерканідипіну в режимі монотерапії або в комбінації з еналаприлом чинить позитивний вплив на мікросудинні зміни в артеріолах сітківки в пацієнтів з АГ [13]. Про це свідчить зменшення співвідношення між товщиною стінки артеріоли та діаметром її просвіту вже після 4 тиж терапії лерканідипіном. У разі додаткового застосування еналаприлу цей ефект покращувався, що вказує на посилення

ангіопротекторних властивостей комбінації лерканідипін/еналаприл. На тлі лікування лерканідипіном підвищувався рівень циркулювальних ендотеліальних клітин-попередників, що вказує на потенційний ендотеліопротекторний ефект препарату [14].

Також було показано, що лікування лерканідипіном супроводжується зменшенням жорсткості артеріальних судин і швидкості поширення пульсової хвилі [15]. Отже, застосування лерканідипіну забезпечує покращення стану як мікро-, так і макросудинного русла.

Зменшення ГЛШ

Відомо, що ГЛШ пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності, показники яких знижуються разом із регресією гіпертрофії міокарда [17]. Наявні результати клінічних досліджень загальною вказують на те, що лерканідипін у поєднанні з ІАПФ або БРА сприяє зменшенню маси лівого шлуночка, потенційно зменшуючи ризик серцево-судинної захворюваності та смертності, пов'язаних із ГЛШ [17].

Нефропротекторна дія

Зниження функції нирок та/або наявність альбумінурії є ключовими ознаками ураження нирок при АГ [18]. Лікування пацієнтів з АГ лерканідипіном забезпечує зниження екскреції альбуміну із сечею та поліпшення функції нирок [19].

Результати проспективного відкритого дослідження RED LEVEL вказують на те, що в пацієнтів з альбумінурією й АГ від легкого до помірного ступеня,

котрі раніше отримували повну дозу ІАПФ або БРА, застосування комбінації лерканідипіну й еналаприлу порівняно з використанням комбінації амлодипін/еналаприл сприяє значному зниженню рівня альбумінурії через 12 міс лікування ($p=0,0011$) [20].

У нещодавньому обсерваційному перехресному дослідженні РАІТ оцінювали функцію нирок у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та хронічною нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня на тлі лікування різними комбінаціями БКК і БРА (амлодипін/валсартан) або ІАПФ (амлодипін/периндоприл, верапаміл/трандолаприл або лерканідипін/еналаприл) протягом 6 міс [21]. Хоча всі комбінації однаково знижували АТ, при цьому через 6 міс терапії частка пацієнтів із нормоальбумінурією була значно вищою при застосуванні комбінації лерканідипін/еналаприл (рис. 1).

Сучасні дані клінічних досліджень свідчать про те, що лерканідипін як у режимі монотерапії, так і в комбінації з ІАПФ забезпечує антипротеїнуричну дію незалежно від показників АТ, що вказує на нефропротекторні властивості цього препарату.

Ефективність лерканідипіну в монотерапії АГ

Ефективність різних доз лерканідипіну в монотерапії оцінювали в короткотермінових дослідженнях. Одноразові добові дози 10 і 20 мг показали значний і тривалий антигіпертензивний ефект протягом 24 год у пацієнтів із легкою або помірною АГ [22-24], а дози 20-40 мг були ефективними в пацієнтів із тяжкою АГ [25]. Довгострокове інтервенційне дослідження показало, що антигіпертензивний ефект, зумовлений прийомом лерканідипіну в дозах 10-20 мг, був очевидним після 4 тиж застосування препарату ($p<0,001$) і продовжував зберігатися після 12 міс безперервного лікування. У 49% пацієнтів вдалося досягти нормалізації діастолічного АТ (ДАТ) [26].

У великому обсерваційному дослідженні ELYPSE за участю 9059 пацієнтів із рутинної клінічної практики з АГ 1 або 2 ступеня монотерапія лерканідипіном сприяла значному зниженню АТ після 4 тиж лікування ($p<0,001$). Через 1 і 3 міс лікування нормалізації АТ досягли 16 і 32% пацієнтів відповідно (нормалізації ДАТ – 64 та 50%) [27].

Ефективність лерканідипіну порівняно з іншими БКК

Наразі є результати 14 завершених доступних досліджень у паралельних групах, у яких порівнювали ефективність лерканідипіну з одним із БКК (п'ять досліджень – з амлодипіном, по три – з ніфедипіном і фелодипіном, по одному – з нітредипіном, манідипіном і верапамілом) [28].

За підсумками отриманих даних лерканідипін був настільки ж ефективним у зниженні систолічного АТ (САТ) і ДАТ, як і будь-який інший БКК. Загальна частка пацієнтів, які відповіли на терапію після 4 тиж прийому препарату, була подібною серед тих, хто отримував лерканідипін або інші БКК (58-86 проти 56-78%), як і частка пацієнтів, яким вдалося нормалізувати АТ (46-86 проти 33-89%) [29-35].

Фіксована комбінація лерканідипін/еналаприл

Оскільки механізми дії БКК й інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи принципово відрізняються, комбінація цих препаратів здатна забезпечити взаємодоповнювальний ефект. У пацієнтів із нещодавно діагностованою АГ I або II стадії, а також у осіб із неадекватним контролем АТ на тлі традиційної низькодозової монотерапії комбіноване лікування БКК й ІАПФ може бути особливо ефективним [36-38].

Ефективність і безпеку фіксованої комбінації лерканідипіну (10 мг) й еналаприлу (20 мг) у щоденній практиці вивчали J. Scholze та співавт. у популяції пацієнтів із недостатньою ефективністю або непереносимістю попереднього лікування цими препаратами в режимі монотерапії. Лікування оцінювали з огляду на показники добового моніторування АТ на початку та через 3 міс спостереження. Наприкінці дослідження САТ і ДАТ знизилися в середньому на -29,2 та -14,2 мм рт. ст. (рис. 2). Індекс варіабельності АТ був істотно знижений порівняно з вихідним рівнем протягом 24 год (14,2±4,2 проти 16,3±4,0; $p<0,001$).

Застосування фіксованої дози лерканідипіну/еналаприлу добре переносилося в усіх опублікованих клінічних випробуваннях. Побічні ефекти зазвичай були мінущими та мали легкий ступінь тяжкості, не було повідомлень про периферичні набряки [46-49]. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними із застосуванням комбінації лерканідипін/еналаприл, були кашель і запаморочення. Клінічно значущих відмінностей у частоті серцевих скорочень між групами лікування не спостерігалось, і 24-годинний показник залишався стабільним у разі всіх видів лікування [50]. Відсутність негативного впливу комбінації лерканідипін/еналаприл на метаболізм ліпідів і глюкози є додатковою її перевагою в лікуванні пацієнтів з АГ [51].

Лікування лерканідипіном пацієнтів різних груп

АГ зазвичай супроводжується іншими захворюваннями, які можуть збільшити серцево-судинний ризик і потребують специфічних стратегій лікування [52-54]. Крім обсерваційних досліджень, які вже включали пацієнтів із широким спектром супутніх

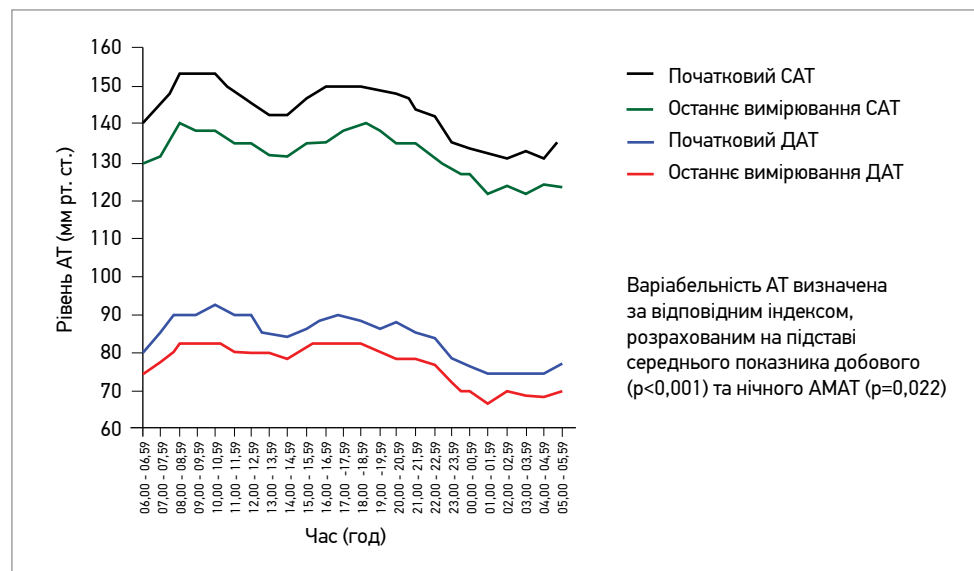


Рис. 2. Добове амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) на початку та через 3 міс терапії із застосуванням фіксованої комбінації лерканідипін/еналаприл (адаптовано з: Scholze J. et al. Expert Opin Pharmacother 2011; 12 (18): 2771-9)

захворювань, терапевтичну ефективність лерканідипіну оцінювали в режимі монотерапії, додаткової терапії (вільна комбінація) або у складі фіксованої комбінації в пацієнтів із такою супутньою патологією, як ЦД 2 типу, ожиріння, хронічна ниркова недостатність та ін.

ЦД 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром

У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу та легкою АГ лише комбінація лерканідипін/еналаприл дала змогу значно знизити ДАТ після 12 міс лікування ($p<0,05$), тоді як обидві комбінації (лерканідипін/еналаприл і лерканідипін/гідрохлортіазид) ефективно знижували САТ ($p<0,05$). Терапія фіксованою комбінацією лерканідипін/еналаприл супроводжувалася кращим контролем метаболічних параметрів (глікозильованого гемоглобіну й індексу НОМА-R) [55].

Стратифікований аналіз за участю пацієнтів із ЦД 2 типу з вираженою АГ та високим серцево-судинним ризиком показав, що відсоток відповіді на терапію був найвищим серед осіб, які отримували фіксовані комбінації лерканідипін/еналаприл або амлодипін/периндоприл порівняно із застосуванням інших комбінацій (еналаприл/гідрохлортіазид, олмесартан/гідрохлортіазид, телмісартан/гідрохлортіазид) [56].

У 26-тижневому перехресному дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням і АГ, яка не контролювалася монотерапією ІАПФ, було показано, що додавання лерканідипіну або фелодипіну до еналаприлу суттєво знижувало АТ ($p<0,01$), причому величина зниження була більшою для лерканідипіну, ніж для фелодипіну [57]. Слід зазначити, що індекс НОМА знижувався при застосуванні комбінації лерканідипін/еналаприл, але залишався майже незмінним під час лікування комбінацією фелодипін/еналаприл ($p<0,05$).

Проспективне дослідження в паралельних групах у пацієнтів із метаболічним синдромом і неконтрольованим АТ на тлі монотерапії ІАПФ продемонструвало, що додавання лерканідипіну або гідрохлортіазиду до еналаприлу суттєво знижувало АТ ($p<0,05$) [58]. Проте комбінація лерканідипіну значно знижувала рівень тригліцеридів і підвищувала рівень

ліпопротеїнів високої густини, тоді як указані параметри не змінювалися на тлі застосування комбінації з гідрохлортіазидом.

Пацієнти високого серцево-судинного ризику

У проспективному обсерваційному дослідженні LAURA оцінювали ефект лерканідипіну протягом 6 міс у великій когорті пацієнтів із легкою та помірною АГ і різними рівнями серцево-судинного ризику. Зниження АТ спостерігалось в усіх групах пацієнтів, хоча значніше зниження АТ було отримано серед пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику. Контролю АТ вдалося досягти в 55% пацієнтів, які отримували лерканідипін у дозі 10 мг/добу, й у 82% пацієнтів, яким підвищили дозу препарату до 20 мг/добу. Лише 18% пацієнтів потребували додавання інших антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ [59].

У проспективному дослідженні за участю пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком фіксована комбінація лерканідипін/еналаприл продемонструвала вищі показники досягнення цільового АТ, ніж інші комбінації, хоча різниця не була статистично значущою [60].

Враховуючи результати наведених досліджень, доцільно припустити, що лерканідипін може мати особливе значення для пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних подій.

Пацієнти літнього віку

Літні люди мають найбільшу поширеність АГ і найвищий ризик серцево-судинної захворюваності та смертності. Досягнення цільового АТ у цих пацієнтів, більшість з яких отримують чимало препаратів із приводу багатьох супутніх захворювань, є непростим у зв'язку з можливою взаємодією між ліками та низькою прихильністю до лікування [61].

Антигіпертензивну ефективність лерканідипіну в пацієнтів похилого віку оцінювали в режимі монотерапії у двох короткотермінових рандомізованих контрольованих дослідженнях і двох довготривалих (6 міс) [62-64]. У пацієнтів з АГ від легкого до помірного ступеня після 4 тиж лікування середнє зниження САТ на тлі застосування лерканідипіну становило -15 мм рт. ст., а ДАТ – -7,1 мм рт. ст. Нормалізації АТ досягли 52,3% пацієнтів [65]. У довгострокових дослідженнях середнє зниження АТ коливалось в межах 26-27,5 мм рт. ст. для САТ і 13-14 мм рт. ст. для ДАТ, контроль АТ був досягнутий у 68% пацієнтів [66].

Дослідження ELLE в паралельних групах, у якому порівнювали лерканідипін із лацидипіном і ніфедипіном, продемонструвало, що антигіпертензивна ефективність цих трьох препаратів була подібною після 24 тиж лікування [67]. Проте частка пацієнтів, які досягли нормалізації АТ у групах лерканідипіну та ніфедипіну, була вищою, ніж у групі лацидипіну (96 і 100 проти 87%; $p<0,001$), як і частка пацієнтів, що відповіли на лікування (96 і 100 проти 85%; $p<0,001$).

Двомісячне обсерваційне дослідження, в якому оцінювали ефективність фіксованої комбінації лерканідипін/еналаприл, показало, що зниження АТ у підгрупі пацієнтів літнього віку (≥ 60 років) було меншим, аніж у пацієнтів середнього віку (< 60 років; $p=0,001$), хоча показники контролю АТ були подібними (51,1% у пацієнтів < 60 років і 50% у пацієнтів віком ≥ 60 років) [68].

Загалом доступні клінічні дані свідчать про те, що антигіпертензивний ефект лерканідипіну окремо або в комбінації в пацієнтів старшого віку порівнянний з ефектом, зареєстрованим у молодих пацієнтів.

Висновки

Лерканідипін є сучасним препаратом останньої генерації дигідропіридинних БКК, що характеризується покращеною переносимістю та низьким ризиком розвитку побічних ефектів порівняно з іншими представниками групи. Дослідження останніх років продемонстрували низку переваг фіксованої комбінації лерканідипіну з ІАПФ (еналаприлом):

- вираженіший антигіпертензивний ефект;
- зменшення проявів побічної дії БКК (тахікардії) через пригнічення активності симпатичної нервової системи під впливом ІАПФ і периферичних набряків, зумовлених дилатацією артерій і підвищенням градієнта тиску на мембранах капілярів під впливом БКК, що компенсується венодилатативним ефектом ІАПФ;
- зменшення частоти смерті та серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт) у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком;
- спрощення режиму прийому та підвищення прихильності до тривалого лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував В'ячеслав Килимчук

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби¹
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обміни²
- Ефективна нефропротекція³



2 крок

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі⁵
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи⁴
- Органопротективна дія⁶



1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006; 60,3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes.// Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International, 2005; 67 (Suppl. 93): S20-S24. 5. Адаптовано з Chugh A.R. ChronoPhysiology and Therapy 2011;1 17-31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther.- 1998. – Vol. 12 (5). – P. 463-467. *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006;60,3:315-320.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальній гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальній гіпертензії. Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівнянна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІОС ЛІКОНСА, С.А. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Авда. Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс. Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

Склад: діюча речовина: моксонідин; 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла. Брадикардія (у спокої — нижче 50 уд./хв). АВ-блокада II та III ступеня. **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальні дози: разова — 0,4 мг; добова — 0,6 мг (застосовується за 2 прийоми). **Виробник.** Санека Фармасьютикалз АТ. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Нітранська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка. Р.П. № UA17580/01/01, 03. Наказ МОЗ України від 16.08.19.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

К.А. Посохова, д.м.н., професор, керівник представників фармаконагляду Державного експертного центру МОЗ України в Тернопільській області; **Л.М. Матюк**, головний спеціаліст зі спеціальності «Терапія» Управління охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації

Фармакологічний нагляд та оцінка безпеки антибіотикотерапії

Сучасні лікарські засоби (ЛЗ) мають багатогранну активність, що дає змогу успішно використовувати їх для лікування численних захворювань, але водночас може стати причиною розвитку побічних реакцій (ПР) та ускладнень. Лікар, який призначає ЛЗ, має знати не лише їхні корисні властивості та правила використання при тому чи іншому патологічному процесі, але й спектр можливих ПР. Ба більше, потрібно завчасно прогнозувати ефективність і безпечність застосування ЛЗ у конкретного пацієнта відповідно до принципів персоналізованої медицини.



К.А. Посохова

Це важливо як у разі монофармакотерапії, так і особливо при комбінуванні різних ЛЗ. Останнє в наш час набуло великого поширення. Комбінування здійснюється лікарями здебільшого для підвищення ефективності терапії, часом – для запобігання негативним ПР. Водночас нерідко ігнорується питання недопустимості поліпрагмації, яка часто трапляється за наявності в пацієнтів декількох патологічних процесів. Небезпечність цієї ситуації полягає, з одного боку, у високій імовірності розвитку ПР і ускладнень, а з іншого – в потенційній відсутності належної ефективності лікування. Такі результати є наслідком фармацевтичної, фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії ЛЗ [2, 5]. Для прогнозування й ефективного запобігання негативним результатам взаємодії препаратів лікар повинен мати відповідні знання, а перед кожним призначенням ЛЗ, тим паче їхніх комбінацій, і розробленням схем фармакотерапії – ознайомлюватися з інформацією про ЛЗ, яка міститься в інструкціях для застосування та спеціальній літературі. Слід також урахувати, що результати комбінування двох препаратів добре висвітлено в літературі [2], тоді як наслідки при одночасному призначенні трьох і більше засобів є непередбачуваними, нерідко – тяжкими, іноді – життєвоzagрозливими.

Фармаконагляд (процес, пов'язаний із виявленням, збиранням, оцінкою, вивченням і запобіганням виникненню ПР, несприятливих подій після імунізації (НППІ) / туберкулінодіагностики та будь-якими іншими питаннями безпеки й ефективності застосування ЛЗ, вакцин, туберкуліну) [1, 3, 4] покликаний не лише виявляти добре відомі, передбачувані ПР ЛЗ, але й непередбачувані (ті, які не зареєстровані під час доклінічного вивчення або клінічного випробування ЛЗ й інформація про які відсутня в інструкціях для застосування). Важливим аспектом фармаконагляду також є реєстрація випадків відсутності ефективності (ВЕ) ЛЗ. При цьому, якщо в Державний експертний центр (ДЕЦ) МОЗ України надходить інформація про непередбачувану ПР або зростання частоти якоїсь відомої ПР чи ВЕ певної серії препарату, це є підставою для глибокого аналізу причини такої ситуації, що надалі може призвести до призупинення реалізації та застосування відповідної серії ЛЗ аж до моменту отримання результатів проведеного контролю якості, за потреби – до внесення виявленої інформації про ПР ЛЗ в інструкцію для його застосування, в найсерйозніших випадках – до заборони застосування цього ЛЗ в Україні.

Проте навіть раціональний, виважений підхід до призначення ЛЗ з урахуванням усіх проявів їхньої активності не позбавляє від появи різноманітних негативних ПР. Остаточний висновок про ефективність і безпечність ЛЗ можна зробити лише після 10-15 років його широкого клінічного застосування. При цьому об'єктивну інформацію про ЛЗ можна отримати за допомогою фармаконагляду. Звичайно, за умови, що всі зацікавлені особи цього процесу (лікарі, провізори, фельдшери, медичні сестри, фармацевти, пацієнти, виробники) виявлятимуть належну активність.

Від 2017 р. подача інформації про ПР/ВЕ ЛЗ та НППІ до департаменту фармаконагляду ДЕЦ здійснюється онлайн через автоматизовану інформаційну систему фармаконагляду (АІСФ), що значно спрощує оформлення таких повідомлень. Представники з фармаконагляду ДП «ДЕЦ МОЗ України» в Тернопільській області двічі (у 2017 та 2019 рр.) проводили семінари-інструктаж-тренінги з користування АІСФ для відповідальних за фармаконагляд і керівників закладів охорони здоров'я (ЗОЗ)

у регіоні. На сьогодні всі зацікавлені особи знають правила користування цією системою, що значно полегшує процес подачі інформації про ПР/ВЕ ЛЗ і НППІ та її зберігання для оформлення необхідних звітних документів.

Аналіз результатів діяльності з фармаконагляду в ЗОЗ м. Тернополя й області показує, що за 12 міс 2019 р. до ДЕЦ надійшло 651 валідне повідомлення про випадки ПР/ВЕ ЛЗ та НППІ. Серед них найбільша частка ПР (27,7%) традиційно спостерігалася в разі призначення антибактеріальних препаратів, що можна пояснити не лише їхніми фармакодинамічними властивостями, але й частотою застосування, в тому числі без обґрунтованих показань. Ще раз необхідно наголосити: незважаючи на те що всі антибіотики (АБ) належать до рецептурної групи ЛЗ, в українських аптеках можна вільно придбати найновіші та найпотужніші з них. Це призводить до необмеженого застосування їх пацієнтами з метою самолікування й, відповідно, до розвитку тяжких ПР і подальшого стрімкого прогресування резистентності мікроорганізмів до АБ.

Серед ПР АБ на 1-му місці за частотою були алергічні прояви – 44,6%. Насторожує те, що порівняно з минулими роками зростає кількість тяжких алергічних реакцій у разі призначення АБ: анафілактичного шоку – 4,8%, розгорнутої картини ангіоневротичного набряку – 11,4%. Окремі прояви останнього у вигляді набряку губ, повік, вух, шкіри обличчя, слизових, відчуття затерпання в горлі зареєстровано в 6,6% осіб. Задишка, зниження артеріального тиску спостерігалися також у 6,6% випадків призначення АБ. Найчастішими серед ПР АБ були шкірні прояви алергії – 37,3%, які супроводжувалися свербінням у 15,7% випадків. Серед них зареєстровано папульозну висипку в 11,9% осіб, плямисто-еритематозну – в 3,0%, кропив'янку – в 11,4%.

ПР із боку центральної нервової системи й органів чуття зареєстровано у 28,9% випадків ПР АБ (ця група здебільшого спостерігалася при тривалому використанні АБ для лікування туберкульозу). Шум, дзвін у вухах і зниження слуху виникали в 7,8% випадків призначення АБ; запаморочення, порушення сну, настрою, депресія, головний біль, парестезії – у 18,7%. Біль у суглобах, по ходу сухожилків, обмеження рухів у суглобах спостерігалися в 6,6% випадків застосування фторхінолонів. За призначення циклосерину в 1 випадку спостерігалися апное, судоми, зомління. Ознаки ураження нирок зареєстровано в 10 пацієнтів.

На 3-му місці (28,3%) за частотою серед ПР АБ були порушення з боку органів шлунково-кишкового тракту, що здебільшого спостерігалися при застосуванні АБ всередину: нудота – 18,7%, блювання – 11,4%, діарея – 4,2%, анорексія – 2,4%, біль у животі – 4,8%. Потрібно дуже уважно ставитися до найменших розладів функції шлунково-кишкового тракту при застосуванні АБ, переважно дисбактеріозу та суперінфекції. Ці ускладнення завжди, а особливо в наш час зменшення чутливості мікроорганізмів до АБ, а також зростання частоти псевдомембранозного коліту, спричиненого таким агресивним збудником, як *Clostridium difficile*, вважаються одними з найтяжчих результатів антибіотикотерапії, оскільки за своїми негативними наслідками можуть переважати інфекційний процес, із приводу якого призначали АБ. Жовтушність шкіри та слизових оболонок, гіпербілірубінемія, підвищення трансаміназ крові відзначено в 3,6% пацієнтів, які отримували АБ.

У 18,1% випадків ПР АБ виникали при застосуванні цефалоспоринов, у 19,3% – фторхінолонів, у 8,4% – аміноглікозидів, у 7,8% – амінопеніцилінів (у тому числі комбінованих

з інгібіторами β-лактамаз), в 1,8% – макролідів, у 3,6% – оксазолідинонів.

Переважає частота алергічних реакцій, у тому числі тяжких, свідчить про необхідність ретельного збирання анамнезу перед призначенням АБ, враховуючи високу ймовірність розвитку перехресних алергічних реакцій на АБ спільної хімічної будови.

Зареєстровано 2 повідомлення про ВЕ ЛЗ, зокрема 1 випадок – у разі призначення АБ. Така інформація дає можливість оцінити рівень резистентності мікроорганізмів до цих засобів. Опосередковано про це також можна зробити висновок з огляду на появу повідомлень про ПР оксазолідинонів, які використовуються в Україні порівняно нещодавно для лікування інфекційних процесів, спричинених у тому числі полірезистентним MRSA (метицилінорезистентним *Staphylococcus aureus*). Ці препарати вважають засобами резерву в ситуаціях, коли всі інші види антибіотикотерапії вже вичерпані й виявилися неефективними. Тому збільшення частоти їх використання лікарями (ПР, спричинені оксазолідинонами, спостерігалися в кожного 27-го пацієнта серед усіх ПР АБ) має насторожувати медичну громадськість. У цьому контексті доречно нагадати, що дуже важливим на етапі прийняття рішення про призначення АБ є володіння об'єктивною інформацією про чутливість збудників, які спричинили інфекційний процес, до конкретної групи АБ. Цю інформацію можна отримати при проведенні мікробіологічних досліджень виділень пацієнта. На жаль, цей найоб'єктивніший метод визначення чутливості мікроорганізмів доступний далеко не в усіх ЗОЗ. Слід також пам'ятати, що відомості про спектр дії АБ, які наведені в інструкції для застосування, відповідали реальній картині на момент упровадження цього АБ у клінічну практику. Через певний час його широкого застосування (деколи вже через 2-3 роки) внаслідок зростання резистентності мікроорганізмів ці дані втрачають свою об'єктивність.

Потрібно відзначити високу активність у сфері фармаконагляду лікарів таких ЗОЗ м. Тернополя й області: КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр», КНП «Тернопільський міський ЦПМСД», Тернопільська обласна комунальна клінічна психоневрологічна лікарня, Тернопільська університетська лікарня, КНП «Гусятинський районний ЦПМСД», КНП «Буцацький районний ЦПМСД».

Висновки

1. Виявлення ПР/ВЕ при застосуванні ЛЗ та НППІ є невід'ємною складовою функціональних обов'язків працівників із медичною/фармацевтичною освітою.
2. Потребує впорядкування відпуск з аптек АБ.
3. Призначення АБ має ґрунтуватися на мікробіологічних дослідженнях чутливості мікроорганізмів, які спричинили інфекційний процес.
4. У зв'язку зі зростанням частоти алергічних проявів у разі застосування ЛЗ, у тому числі тяжких, лікарям варто проявляти відповідну настороженість під час фармакотерапії, а для запобігання цим проявам – ретельно збирати анамнез.
5. При проведенні фармаконагляду всім учасникам цього процесу потрібно дотримуватися термінів надання інформації про ПР/ВЕ ЛЗ та НППІ, які визначені наказом МОЗ, і застосовувати АІСФ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Клінічні переваги лікування гострих респіраторних інфекцій рослинними препаратами: досвід Німеччини

Гострі інфекції нижніх і верхніх дихальних шляхів становлять одну з найчастіших причин звернень пацієнтів до лікарів первинної ланки та відкриття лікарняних листів. Багато хворих очікують, що лікар призначить їм антибіотик, оскільки сприймають погіршення симптомів упродовж перших 3-4 днів як загрозу ускладнень. Часто антибіотики справді призначають, особливо при гострому бронхіті і кашлі, попри те що захворювання є переважно вірусними та минають без бактеріальних ускладнень.

У низці досліджень показано, що рецепти на антибіотики відповідають сучасним клінічним рекомендаціям лише у 25% випадків [1, 2]. Невідповідне призначення антибіотиків є неефективним, марнотратним, може спричинити побічні ефекти, особливо в дітей, а також сприяє селекції стійких штамів бактерій. Саме тому пошук стратегій для зменшення використання антибіотиків завжди є актуальним. Одна з таких стратегій – призначення патогенетичного лікування з доведеною ефективністю засобами рослинного походження.

Д. Мартін і співавт. [3] уперше провели ретроспективний аналіз великої медичної бази даних в Німеччині, щоб визначити, чи пов'язано призначення найпопулярніших фітофармацевтичних препаратів для лікування гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) зі скороченням використання антибіотиків за мірою прогресування хвороби.

Інформацію для аналізу брали з бази IMS® Disease Analyzer, яка містить демографічні дані пацієнтів, діагнози, рецепти на ліки, лікарняні листи та направлення до лікарень, надані лікарями приватної практики в Німеччині. Ця база даних охоплює $\approx 3\%$ усіх практик у країні (≈ 3000 амбулаторій) і є достатньо репрезентативною [4].

До аналізу включали дані амбулаторних пацієнтів, котрих спостерігали лікарі загальної практики, педіатри й оториноларингологи; умовою залучення до цього аналізу стало те, що такі хворі мали отримати щонайменше один діагноз ГРІ в період з 1 січня 2015 до 31 березня 2019 року. Перший діагноз, задокументований протягом цього періоду, був визначений як індексна дата. Залучали лише пацієнтів, котрі перебували під спостереженням >12 міс до індексної дати та яким не призначали антибіотиків останні 3 міс. Кожному хворому, якому було призначено фітофармацевтичний препарат на індексну дату, підбирали пару – пацієнта без призначення фітофармацевтичного препарату, що цілком відповідав такому хворому за певними параметрами, як-от вік, стать, страховий статус, індексний рік, місце проходження лікування, діагноз та індекс коморбідності Чарльсона. В попарно підібраних когортах досліджували зв'язок між призначенням фітофармацевтичних препаратів і подальшим призначенням антибіотика методом однофакторної логістичної регресії. Крім того, фіксували тривалість лікарняного та бактеріальні ускладнення.

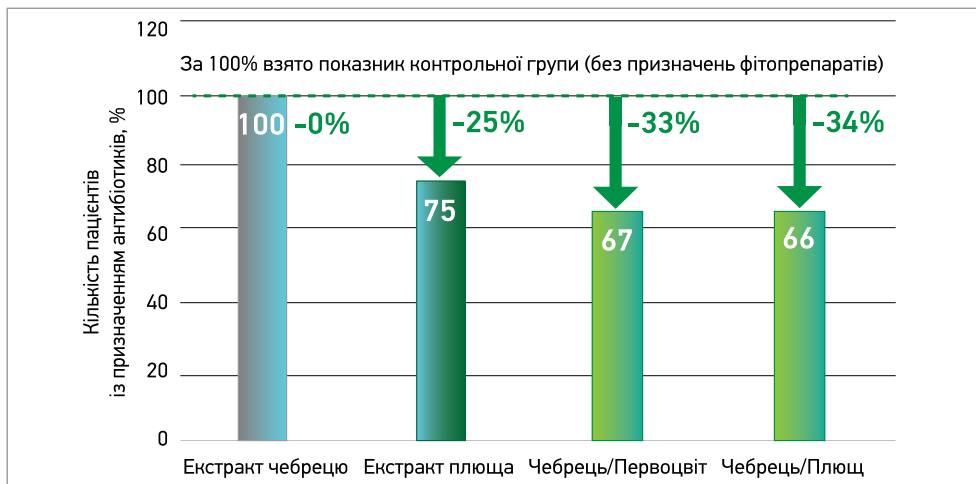


Рис. Вплив різних рослинних препаратів на частоту призначення антибіотиків для лікування гострих інфекцій дихальних шляхів (адаптовано за Martin et al., 2020) [3]

Пацієнти та лікарі

Загалом проаналізували медичні записи 3 671 077 пацієнтів із діагнованими ГРІ. Антибіотики були призначені в день установлення діагнозу 417 153 (25,7%) з 1 625 000 пацієнтів, яких спостерігали не менше 1 року. 1 169 168 хворих відповідали всім критеріям включення, 173 226 (14,8%) із них отримали рецепт на фітофармацевтичний препарат у день установлення діагнозу. Процедура зіставлення 1:1 спричинила втрату $\approx 30\%$ початкової популяції пацієнтів, оскільки не за всіма параметрами було знайдено повні відповідності для кожного пацієнта. В результаті після попарного підбору для аналізу було доступно 117 182 пацієнти, котрі отримували фітофармацевтичні препарати, і таку саму кількість осіб залучили як контрольних пацієнтів.

Більшість хворих лікували лікарі загальної практики (67%) та педіатри (28%). Отоларингологи лікували лише 5,5% пацієнтів, тому їх не враховували в подальших аналізах. Середній вік хворих, за якими спостерігали лікарі загальної практики, становив 43 роки, серед них діти та підлітки складали 9,4%. Найпоширенішим діагнозом, який було встановлено 49,5% пацієнтів, був МКБ-10: J06 (гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинної та неуточненої локалізації). Дитяча когорта мала середній вік 7,2 року. Найпоширенішим діагнозом, який був спільним для 53,9% дітей, також виявився МКБ-10: J06.

Вплив фітофармакотерапії на призначення антибіотиків і перебіг ГРВІ

Загалом застосування фітофармакотерапії скоротило призначення антибіотиків на 12% у практиці сімейних лікарів та на 23% у педіатричній практиці ($p < 0,001$).

Якщо аналізувати ефекти лише тих фітопрепаратів, що використовуються при лікуванні кашлю і гострого бронхіту, найвищий показник зниження потреби в антибіотикотерапії демонструє комбінація чебрець/плющ (Бронхипрет® сироп): -25% у дорослих і -34% у дітей. Близький результат (-33%) показала комбінація чебрець/первоцвіт (Бронхипрет® ТП) у педіатричній популяції (рис.). Цей показник перевищує результат використання монокомпонентного екстракту пляща, застосування якого було асоційоване зі зниженням частоти призначень антибіотиків у педіатричній популяції на 25%.

Призначення фітофармацевтичних препаратів статистично значуще асоціювалося з меншою тривалістю перебування на лікарняному листі. Так, імовірність лікарняного тривалістю >7 днів зменшилася на 8%, а лікарняного тривалістю >14 днів – на 16%.

Бактеріальні інфекції як ускладнення інфекцій дихальних шляхів рідко документувалися в подальшому перебігу захворювання. Лише у 225 пацієнтів, котрих спостерігали лікарі загальної практики, та у 782 хворих, якими займалися педіатри, було діагностовано такі інфекції.

Обговорення та практична цінність результатів

Результати цього ретроспективного дослідження, проведеного на великій національній вибірці з >230 000 пацієнтів, спонукало його авторів дійти важливих висновків щодо використання фітофармацевтичних препаратів у лікуванні пацієнтів із гострими інфекціями дихальних шляхів. Уперше показано, що фітотерапевтичні призначення пов'язані зі зменшенням використання антибіотиків і скороченням тривалості лікування.

Частим аргументом на користь призначення антибіотиків лікарями загальної практики є тривалість захворювання. Той факт, що після призначення фітофармацевтичних препаратів було призначено менше антибіотиків, міг бути наслідком швидшого поліпшення симптомів ГРІ. В попередніх дослідженнях були підтверджені симптоматичні ефекти деяких (але не всіх) фітофармацевтичних засобів. Із позицій доказової медицини еталоню комбінованого рослинного засобу для лікування гострого бронхіту та кашлю при ГРІ є Бронхипрет®. Він чинив відчутну симптоматичну дію як у плацебо-контрольованих інтервенційних дослідженнях [5, 6], так і в обсерваційному випробуванні в умовах рутинної практики [7]. Початок лікування Бронхипретом на ранніх стадіях захворювання асоціювався зі швидшим полегшенням симптомів. Пацієнти повідомляли про явне зменшення кашлю та супутніх симптомів уже після 4 днів лікування [7].

Ефірні олії та флавоноїди трави чебрецю і листя плюща чинять спазмолітичну та секретолітичну дію в бронхах. Крім того, сироп Бронхипрет® забезпечує противірусний та антибактеріальний ефекти, зумовлені тимоловим компонентом ефірної олії з трави чебрецю. Сапоніни з коренів первоцвіту, що входить до складу таблеток Бронхипрет® ТП, проявляють секретолітичний ефект, який досягається переважно за допомогою рефлексаторного механізму. Також екстракти чебрецю та первоцвіту виявилися потужними інгібіторами прозапальних цитокінів [8].

Можливим поясненням зменшення використання антибіотиків після фітотерапевтичних призначень може бути менша кількість бактеріальних ускладнень інфекцій дихальних шляхів, хоча автори не змогли підтвердити цю гіпотезу через незначну частоту подій: бактеріальні наслідки були задокументовані лікарями лише в 0,9% випадків. Інші когортні дослідження також рідко виявляли бактеріальні ускладнення ГРІ [9, 10].

Отже, застосування деяких фітопрепаратів (зокрема, Бронхипрету) при гострих інфекціях дихальних шляхів може значно зменшити потребу у призначенні антибіотиків, полегшити перебіг захворювання, а також зменшити тривалість лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



Фітопрепарат Канефрон® Н у лікуванні та профілактиці неускладнених інфекцій нижніх сечових шляхів

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань, на які припадає 10-20% усіх позалікарняних і 40-50% нозокоміальних інфекцій [1]. Дослідження, проведені в Норвегії та США, демонструють, що кількість амбулаторних і стаціонарних хворих на ІСШ невинно зростає [2, 3]. ІСШ можуть з'явитися в будь-якому віці, уражати нижні відділи сечовивідних шляхів або нирки, бути ускладненими чи неускладненими та рецидивувати.

ІСШ розвивається в результаті дисбалансу між вірулентністю бактерій, які проникають до сечовивідних шляхів, та імунітетом господаря, що спричиняє розвиток запальної реакції у сечовивідних шляхах. Метою лікування ІСШ є усунення запалення, зумовленого уропатогенами, а також запобігання рецидиву. Антибіотики чи хіміотерапевтичні засоби зазвичай використовують для лікування як неускладнених, так і ускладнених ІСШ різної тяжкості. Останніми роками експерти звертають увагу на необхідність зміни тактики лікування гострих і рецидивуючих неускладнених інфекцій нижніх сечових шляхів (ІНСШ), на що є вагомі причини [4-6].

По-перше, зростає резистентність уропатогенів до антибіотиків [7, 8]. Все більше кишкових бактерій продукують β-лактамази розширеного спектра (ESBL), здатні гідролізувати пеніциліни, цефалоспорины, а також азтреонам [9, 10]. По-друге, навіть після короткочасного застосування антибіотиків спостерігаються несприятливі зміни мікробіому сечостатевої системи. За звичайних умов він утворює біоплівку, що перешкоджає адгезії уропатогенів до епітелію уrogenітального тракту, продукує численні речовини, які пригнічують ріст високівірulentних патогенних бактерій [11]. Отже, слід враховувати й інші численні несприятливі ефекти прийому антибіотиків [12].

Відомо, що за нормальних умов нижні сечовивідні шляхи не є стерильними [13, 14]. Бактерії, наявні в сечі, утворюють речовини, необхідні для нормального функціонування уротелію, а безсимптомна бактеріурія може відігравати захисну роль проти повторних ІСШ [15]. Саме тому стерилізація сечовивідних шляхів не є метою лікування неускладнених ІНСШ. Застосування антибіотиків має бути обережним і проводиться лише в разі неускладнених ІСШ, що не піддаються іншим методам терапії, а також обов'язково при ускладнених ІСШ з ураженням нирок.

Вищезазначені спостереження підтверджують необхідність зміни підходу до лікування неускладнених ІНСШ.

Рослинні препарати в лікуванні ІСШ

Результати низки як експериментальних, так і клінічних досліджень свідчать про доцільність застосування рослинних препаратів під час лікування неускладнених ІСШ [16, 17]. Дослідження *in vitro* продемонстрували бактеріостатичну дію екстракту розмарину, який значно пригнічував ріст уропатогенних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*), виділених із сечі пацієнтів з ІСШ [18]. Одним із рослинних

препаратів, що добре себе зарекомендував у комплексному лікуванні неускладнених ІНСШ, є Канефрон® Н, котрий містить спеціальний екстракт із трави золототисячника (*Herba Centaurii*), кореня любистка (*Radix Levistici*) і листя розмарину (*Folia Rosmarini*) у співвідношенні 1:1:1 [19].

Фармакологічні дослідження довели, що Канефрон® Н має антибактеріальну, антиадгезивну, протизапальну, болезаспокійливу, спазмолітичну та сечогінну властивості, а також сприяє підтримці нормальної мікробіоти уротелію [20-22].

У рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні III фази антибіотикотерапія не була кращою за рослинний екстракт BNO 1045 (Канефрон® Н) у разі лікування гострого неускладненого запалення нижніх сечових шляхів [23]. У випробуванні взяли участь 659 жінок віком 18-70 років (у середньому – 44,3 року); всіх учасниць розподілили на отримання фосфоміцину трометамолу (група А) в разовій дозі 5,631 г (еквівалентно 3 г фосфоміцину) або прийому Канефрону Н (група В) по 2 таблетки 3 р/день упродовж 7 днів.

Протягом 38 днів спостереження 89,77% пацієнток групи А, а також 83,51% учасниць групи В не потребували додаткової антибіотикотерапії. Отримані результати свідчать, що рослинний препарат Канефрон® Н не поступається фосфоміцину в терапії жінок із вищезазначеними захворюваннями. Найчастішим побічним ефектом лікування виявилися шлунково-кишкові розлади, зареєстровані у 22 пацієнток групи А, а також у 13 хворих групи В. Автори дійшли висновку, що Канефрон® Н може бути гідною альтернативою антибіотикотерапії неускладнених ІНСШ і сприяти зменшенню застосування антибіотикотерапії у повсякденній клінічній практиці.

Схожі висновки зроблено і за результатами іншого нерандомізованого багатоцентрового пілотного дослідження, до якого було залучено 125 жінок віком 18-65 років із гострим циститом [24].

Також вивчали можливості використання рослинних препаратів для запобігання рецидивам неускладнених ІНСШ. Слід зазначити, що сьогодні не рекомендується постійне застосування антибіотиків або ж хіміотерапевтичних препаратів для профілактики рецидивів ІСШ, оскільки немає переконливих доказів їхньої ефективності. Крім того, антибіотикопрофілактика ІСШ спричиняє зростання антибіотикорезистентності збудників та розвиток побічних ефектів антибіотикотерапії [25].

Sabadash та співавт. продемонстрували, що додавання Канефрону Н до фторхінолону (офлоксацину) зумовлює зменшення рецидивів ІСШ порівняно з тими, хто отримував лише офлоксацин. Крім того, в групі комбінованої терапії спостерігалось вираженіше полегшення типових для циститу симптомів, що може бути пов'язано з протизапальною, спазмолітичною та антиноцицептивною діями Канефрону Н [26].

Результати клінічного дослідження, проведеного K.G. Naber і співавт. у групі пацієнтів із цукровим діабетом, рецидивними ІСШ, довели, що профілактика Канефроном Н (упродовж 3 міс) є такою ж ефективною, як і стандартна антибіотикопрофілактика [27].

Канефрон® Н можна успішно застосовувати в перипроцедурній профілактиці запалення сечового міхура [28]. Міотла та співавт. оцінили ефективність профілактичного використання Канефрону Н у жінок із високим ризиком ІСШ, яким

проводили уродинамічні тести. У групі прийому Канефрону Н (по 5 мл 3 р/добу протягом 7 днів) і фосфоміцину трометамолу (3 г одноразово) відмінностей у частоті ІСШ не було, що свідчить про схожу ефективність досліджуваних препаратів [29].

У 2019 році команда польських експертів у галузі урології представила рекомендації щодо лікування та профілактики ІСШ, які містили використання Канефрону Н [30]. Автори дійшли висновку, що Канефрон® Н можна розглядати в лікуванні та профілактиці неускладнених ІНСШ не лише через його ефективність і безпеку, а й з метою зменшення кількості призначених антибіотиків та ризику розвитку мультирезистентності збудників.

Нещодавно опубліковано результати великого ретроспективного дослідження для оцінки лікування Канефроном Н порівняно зі стандартною антибіотикотерапією в людей з гострим циститом щодо повторних ІСШ, необхідності додаткової антибіотикотерапії, відпустки через інфекцію та ускладнень пієлонефриту [31]. Було проаналізовано дані пацієнтів, котрих лікували амбулаторно лікарі загальної практики, гінекологи й урологи (~3 тис. лікарів).

Серед 498 145 пацієнтів з ІСШ після врахування критеріїв включення було проаналізовано дані 2320 хворих, які отримували Канефрон® Н (група А), та 158 592 осіб, котрі отримували антибіотики (група В). У період між 30-м і 365-м днями після лікування було виявлено значно меншу кількість рецидивів ІСШ (≥1) у пацієнтів групи А проти групи В – 12,3 та 17,2% відповідно (p<0,001). Часті рецидиви інфекції (щонайменше 3 між 2-м і 365-м днями чи щонайменше 2 між 2-м і 184-м днями від точки 0) були зареєстровані в 3,1% у групі А та в 5% у групі В (p<0,001).

Не було виявлено відмінностей між групами в частоті перебування на лікарняному (не менше 3 днів) і необхідності призначення додаткової антибіотикотерапії у період із 1-ї до 30-ї доби від установлення діагнозу (8,8 і 9,0% відповідно; p=0, 93). Важливо, що при тривалішому спостереженні (31-365 днів) пацієнтам, які отримували Канефрон® Н, рідше призначали антибіотики, ніж хворим, котрі отримували початкове лікування антибіотиками (23,4 проти 32,8%; p<0,001). Пієлонефрит зустрічався відносно рідко в обох групах (1,6 у групі А та 1,5% у групі В) протягом 3 років після залучення до дослідження. Автори випробування дійшли висновку, що Канефрон® Н є ефективним і безпечним препаратом для лікування неускладнених ІНСШ, добре переноситься пацієнтами, що робить його альтернативою антибіотикам. Його перевага також підтверджується значно нижчим ризиком рецидивів ІСШ.

Отже, рослинний препарат Канефрон® Н заслуговує особливої уваги завдяки своїм болезаспокійливим, протизапальним, антибактеріальним і спазмолітичним властивостям. Окрім того, препарат сприяє підтримці нормальної мікрофлори сечових шляхів, що зменшує імовірність розвитку рецидивів ІСШ. Проведені на сьогодні дослідження свідчать про ефективність і безпеку використання Канефрону Н у повсякденній клінічній практиці, а також покращення якості життя пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Kiliś-Pstrusińska K., Mastalerz-Migas A., Apoznański W., Szydełko T. Lek roślinny Canephron w leczeniu i profilaktyce niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych. Problemy nefrologiczne-urologiczne w p. 1/2022, 65-71.

Скорочений переклад із польської В'ячеслава Килимчука



«...Наше бачення полягає в тому, щоб з кожним днем робити медицину все більш рослинною. Ми поєднуємо сучасні фармацевтичні розробки із природним потенціалом рослин. Таким чином, ми вже понад 85 років виробляємо якісні препарати з гарним профілем переносимості...»

Голова правління компанії Біонорика
професор Міхаель Попп

Канефрон® Н – переможець в номінації «Безрецептурні препарати для лікування нирок та сечовивідних шляхів»



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2021**



Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я.
Канефрон® Н таблетки в/о: Р.П. №UA/4708/02/01 від 20.10.2021.
Канефрон® Н краплі оральні: Р.П. №UA/4708/01/01 від 20.10.2021.



Грип та застуда: природні засоби профілактики та лікування

У жовтні в Україні традиційно розпочинається сезон захворювання на грип та інші ГРВІ. За даними Центру громадського здоров'я, очікується циркуляція чотирьох штамів вірусу грипу, а також коронавірусу SARS-CoV-2. За прогнозами, щеплення від грипу за станом здоров'я та медичними показаннями рекомендоване 4,7 млн українців, але через воєнний стан та обмежене фінансування державних закупівель критична необхідність вакцинації груп ризику встановлена на рівні 250 тис. доз. Водночас уже третій рік поспіль із вересня спостерігається підвищення захворюваності на COVID-19 і пов'язаних із цим госпіталізацій, котре, як очікується, триватиме до квітня або травня 2023 року. Примітно, що, попри наявні в Україні запаси вакцини проти коронавірусу, кількість щеплень не збільшується, і дві дози вакцини на сьогодні отримали лише 50% громадян.

ГРВІ, передусім грип і COVID-19, небезпечні не лише як інфекційні захворювання, асоційовані з розладом дихальної функції та бактеріальними ускладненнями, а й як патологічні стани, здатні порушувати стійкість функціонування імунітету, спричиняти погіршення перебігу хронічних неінфекційних, зумовлювати гострі й віддалені кардіоваскулярні, автоімунні, метаболічні і неврологічні ускладнення. Серед інших несприятливих наслідків ГРВІ – нерациональна антибіотикотерапія із ризиком розвитку дисбіозів й антибіотикорезистентності, небажані наслідки від застосування нестероїдних протизапальних препаратів й інших синтетичних засобів, індукція медикаментозних алергій, формування та прогресування синдрому вторинної імунної недостатності.

З огляду на це при ГРВІ актуальним є застосування природних засобів із доведеною ефективністю, здатних одночасно підвищувати імунітет, чинити універсальну протівірусну дію та сприяти полегшенню симптомів. Саме таким засобом є **Енгістол** – добре відомий препарат німецької компанії Neel, який використовується в клінічній практиці вже майже 70 років.

Енгістол – базовий лікарський засіб для лікування ГРВІ, зокрема грипу. Він застосовується за перших симптомів вірусної інфекції протягом усього періоду захворювання. Енгістолу притаманна здатність до комплексної активації неспецифічного протівірусного захисту (активація синтезу інтерферону, ендогенного фагоцитозу тощо), імуномодулювальна, протівірусна та дезінтоксикаційна дія.

До складу препарату Енгістол входять рослинні та мінеральні компоненти. Свіже листя лавровця (*Vincetoxicum hirsutum*) містить вінцетоксин і асклепієву кислоту. Цю рослину використовують при гострих запальних процесах, що супроводжуються підвищенням температури тіла, переважно вірусної етіології, інфекційному мононуклеозі, лімфаденіті.

Потенційована колоїдна сірка (*Sulfur*) тропна до слизових оболонок дихальних шляхів. Вона активує захисні механізми та дезінтоксикаційні процеси організму при вірусних інфекціях шляхом відновлення ферментних механізмів детоксикації, особливо сульфідних груп (SH-груп) ферментів.

Імуномодулювальні та протівірусні властивості Енгістолу продемонстровані в експериментальних дослідженнях. У досліді *in vitro* встановлено, що Енгістол значно підвищує фагоцитарну активність гранулоцитів та експресію Т-лімфоцитів, які виробляють γ-інтерферон (Wagner H. et al., 1986; Enbergs H., 2006), а також чинить інгубувальний ефект на ДНК- й РНК-вмісні віруси без будь-яких цитотоксичних ефектів (рис. 1; Oberbaum M. et al., 2005). Ці результати були підтверджені клінічно в пацієнтів із частими інфекціями верхніх дихальних шляхів (Ricken K.H., 1993).

У великому багатодієвому німецькому дослідженні за участю 1479 пацієнтів різного віку Енгістол використовували в складі комплексної терапії або монотерапії при грипі та інфекціях, які супроводжуються високою температурою. Дуже хороша ефективність препарату була відзначена лікарями в 46,2% випадків, хороша – в 42,5%; у 7,0% випадків мала місце задовільна ефективність, у 3,7% – без результату, і лише в 0,5% випадків констатували погіршення початкового стану. Поліпшення загальної симптоматики під впливом Енгістолу наступало протягом 4 днів. Переносимість препарату була відмінною (Weiser M., 1998).

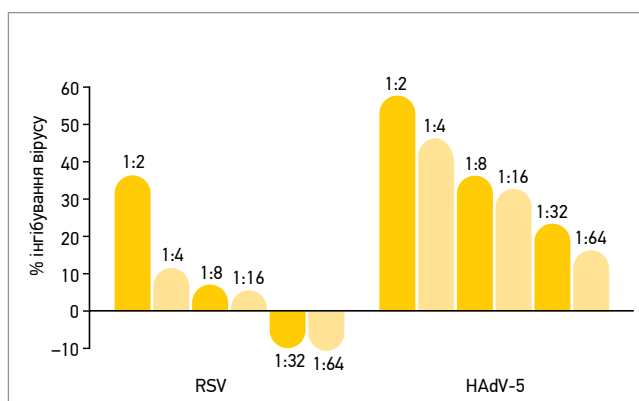


Рис. 1. Інгібування ДНК- та РНК-вірусів під дією Енгістолу

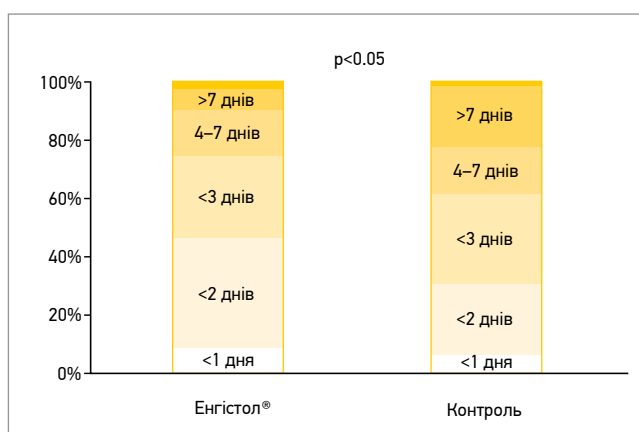


Рис. 2. Час до першого покращення глобальних симптомів у пацієнтів із ГРВІ / застудою в групі Енгістолу та контрольній групі

У дослідженні V. Schmiedel і співавт. (2006) застосування Енгістолу в пацієнтів із застудою забезпечувало значне полегшення симптомів, зіставне з таким парацетамолу, водночас значно більше пацієнтів у групі Енгістолу відзначили полегшення вже на 3-й день лікування (рис. 2).

За даними українських дослідників, Енгістол значно підвищує ефективність лікування ГРВІ (Крамарев С.О., Палатна Л.О., Головач О.В., 2005). Включення Енгістолу в стандартну схему терапії прискорювало регрес симптомів: закладеність носа, головний біль і біль у м'язах зникали відповідно на 1,5; 2,1 та 2,3 доби швидше, ніж у контрольній групі. Відзначено ефективність препарату Енгістол при тонзиліфарингіті, який супроводжував ГРВІ. Небажані лікарські явища при застосуванні Енгістолу не реєструвалися.

Енгістол наявний у двох лікарських формах – таблетки (можна застосовувати в дітей від народження та в дорослих) та розчин для ін'єкцій (дітям від 6 років і дорослим). Тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально, зазвичай становить 2-5 тижнів.

При виражених симптомах застуди (висока температура тіла, ломота в тілі, біль у м'язах, головний біль), а також на початку захворювання та для профілактики в період епідемії доцільно застосовувати комплексний препарат **Грип-Хеель**. Завдяки багатоконпонентному складу Грип-Хеель активує неспецифічні протівірусні захисні механізми організму, підвищує загальний імунітет організму незалежно від локалізації захворювання чи конкретної вірусної інфекції.

Грип-Хеель, як і Енгістол, містить компоненти природного походження. Борець (*Aconitum*) використовують при підвищеній температурі тіла, особливо з ознаками інтоксикації, кашлі. Переступінь (*Bryonia*) актуальний при гострому запаленні органів дихання, плеври та підвищеній температурі тіла. Завдяки сідачу (*Eupatorium*), що входить до складу препарату, Грип-Хеель є ефективним при грипі, який супроводжується підвищеною температурою тіла, особливо з болем у м'язах, ознобом. Фосфор (*Phosphorus*) використовують при запальних захворюваннях органів дихання, тяжких інфекційних захворюваннях, виснаженні. Отрута змії (*Lachesis*) – компонент, який використовується при інфекційних захворюваннях і запальних процесах, особливо таких, що супроводжуються головним болем, ларингітом.

У клінічному дослідженні за участю 485 пацієнтів із застудою, яка супроводжувалася лихоманкою, головним болем, кашлем, болем у горлі та головним болем, Грип-Хеель був значно ефективнішим за стандартну терапію: в кінці лікування симптоми були відсутні в 67,9% пацієнтів групи Грип-Хеель порівняно з 47,9% хворих контрольної групи. Лікарі оцінили терапію із застосуванням Грип-Хеель як успішну в 78,1% випадків vs 52,2% випадків у контрольній групі (Rabe A. et al., 2004).

Грип-Хеель призначають у формі таблеток чи розчину для ін'єкцій дітям від 6 років і дорослим. Курс лікування становить 5-10 днів, після зникнення симптомів захворювання рекомендується продовжити прийом препарату 2 рази на добу ще протягом 5-7 днів із метою профілактики ускладнень. Для вираженого комплексного ефекту доцільним є поєднане застосування препаратів Грип-Хеель та Енгістол (по черзі через день).

Як зазначено в настановах ЕПОС 2020, практично будь-яка ГРВІ супроводжується симптомним запаленням носової порожнини та приносових пазух – гострим риносинуситом. Це обґрунтовує застосування **Еуфорбіум композитум назентропфен С** – комплексного органотропного препарату у формі спрею, який зменшує запалення в слизовій оболонці носа та приносових пазух, сприяє її регенерації і покращує роботу місцевих захисних механізмів.

До складу Еуфорбіум композитум назентропфен С входять 8 компонентів рослинного, тваринного та мінерального походження, які чинять протинабрякову, протизапальну, протівірусну, імунокоригувальну і протиалергічну дію. Крім того, в низці експериментальних досліджень із вивчення протівірусної ефективності препарату Еуфорбіум композитум назентропфен С було продемонстровано його активність щодо вірусу простого герпесу та риносинцитіального вірусу, а також щодо вірусу парагрипу, яка реалізується неспецифічним шляхом завдяки активації синтезу інтерферону (Glatthaar-Saalmuller B. et al., 2001, 2002; Metelmann H., 2000).

При симптомах риносинуситу Еуфорбіум композитум назентропфен С призначають дітям від 2 років і дорослим, тривалість курсу лікування зазвичай становить 2-6 тижнів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олександр Гладкий**

Нові можливості в лікуванні алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) негативно впливає на повсякденне функціонування і якість життя пацієнтів, отже, потребує обов'язкового терапевтичного втручання. Запорукою ефективного лікування є ретельно підібрана персоналізована терапія. Сучасний алгоритм терапії АР, представлений у настанові ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), базується на оцінці стану пацієнта за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) та відповідно до неї посиленні (step up) або ослабленні (step down) фармакологічного лікування. До препаратів першого ряду належать H_1 -антигістамінні препарати II покоління, інтраназальні кортикостероїди (ІНК) і комбінація ІНК з азеластином. Комбінація ІНК з інтраназальними антигістамінними препаратами дозволяє пацієнтам отримати вигоду від терапевтичних переваг обох груп препаратів, тому вважається універсальною стратегією лікування. Цей огляд присвячено одній з найновіших терапевтичних опцій для лікування АР – комбінації мометазону фуруату з олопатадином гідрохлоридом.

Основні відомості про АР

АР визначається як клінічний синдром, спричинений IgE-залежною реакцією слизової оболонки носа на сенсibilізуючі алергени. Симптоми АР характеризуються водянистими виділеннями з носа, пароксизмальним чханням, свербіжем і відчуттям закладеності носа. Назальні симптоми часто супроводжуються алергічним кон'юнктивітом, тобто набряком і почервонінням кон'юнктиви, слезотечею та свербінням очей.

АР є одним із найпоширеніших захворювань людини. В європейських країнах частота підтверджених випадків АР у дорослих коливається від 17 до 28,5% (Brożek J.L. et al., 2017). У випробуванні ЕСАР це захворювання діагностували у 28,9% обстежених в амбулаторних умовах, у т. ч. інтермітуюча форма у 47,7% і персистуюча – в 52,3% (Samoliński B. et al., 2014). За інтермітуючої форми АР симптоми спостерігаються <4 днів/тиж протягом загального періоду <4 тиж, перевищуючи зазначені часові рамки в разі персистуючої форми.

При класифікації АР також ураховуються тяжкість симптомів та їхній вплив на якість життя пацієнта. Тяжкість симптомів залежить насамперед від впливу сенсibilізуючого алергену, а також, наприклад, від ступеня забруднення повітря. Симптоми легкого АР не такі неприємні, щоб мати значний вплив на якість життя та повсякденне функціонування пацієнтів. Проте помітне погіршення якості життя спостерігається за АР середнього та важкого ступенів. При такій інтенсивності хвороба зумовлює труднощі у професійному житті та навчанні, спорті й соціальному житті, а також порушення сну.

ВАШ є дуже корисним інструментом для оцінки вираженості симптомів АР; вона використовується для діагностики АР, оцінки якості життя пацієнта, визначення схеми лікування та моніторингу його ефективності. ВАШ – це 10-сантиметрова шкала, яку пацієнт застосовує для визначення інтенсивності симптомів від 0 (немає симптомів) до 10 (дуже серйозні симптоми). Шкала характеризується високою чутливістю та відтворюваністю. Електронні щоденники, наприклад, у формі мобільних додатків, полегшують оцінку контролю симптомів АР та допомагають визначати обставини появи симптомів, у т. ч. сезонність і дотримання рекомендацій щодо фармакотерапії.

Нелікований або неправильно лікований АР може сприяти розвитку таких ускладнень, як параназальний синусит або гнійний середній отит. Окрім того, АР є потужним фактором ризику розвитку бронхіальної астми, яка діагностується в 15-38% пацієнтів з АР (Brożek J.L. et al., 2017), при цьому >85% хворих на бронхіальну астму також мають діагноз АР (Samoliński B. et al., 2019). Неконтрольовані симптоми середнього та важкого АР впливають на контроль симптомів бронхіальної астми (Taramarcas P. et al., 2003).

Алгоритм лікування АР

Відповідно до останнього оновлення рекомендацій ARIA (2019) метою лікування АР є контроль захворювання для покращення якості життя пацієнта та запобігання можливим ускладненням. Обрання схеми терапії АР залежить від численних факторів, пов'язаних з пацієнтом, тому має бути персоналізованим. До факторів, які слід брати до уваги під час ухвалення терапевтичних рішень, належать вік пацієнта, його побажання щодо лікування, кількість

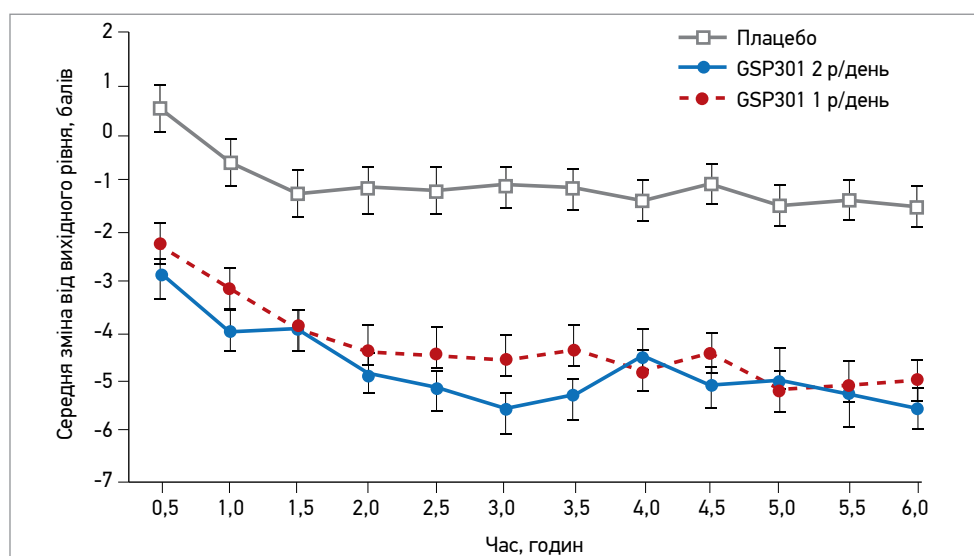


Рис. 1. Середня зміна рефлексивної загальної оцінки носових симптомів (rTNSS) від початкового рівня до завершення курсу лікування препаратом GSP301 (порівняно із плацебо) в дорослих із сезонним АР, які зазнали впливу пилку амброзії в алергенній камері (Patel et al., 2019)

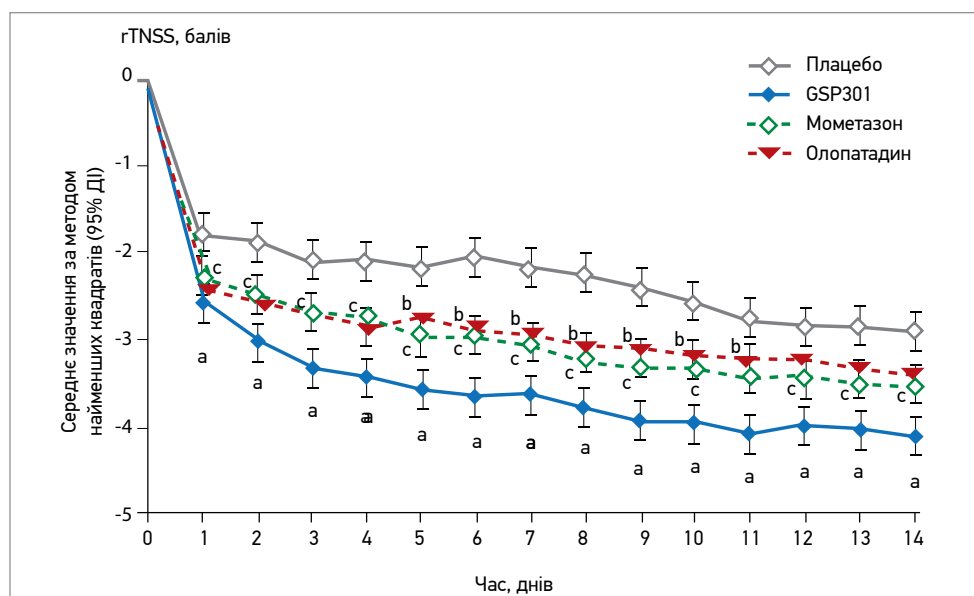


Рис. 2. Порівняння середніх ранкових і вечірніх результатів 12-годинної рефлексивної загальної оцінки носових симптомів (rTNSS) протягом 14-денного лікування в пацієнтів із сезонним АР: а) достовірна різниця ($p<0,05$) для GSP301 проти плацебо; б) достовірна різниця ($p<0,05$) для олопатадину проти плацебо; с) достовірна різниця ($p<0,05$) для мометазону проти плацебо (Gross et al., 2019)

і тяжкість симптомів, мультиморбідність, історія відповідей на попередню терапію, поточне лікування та його ефективність, безпека і своєчасність запропонованого лікування.

Нові рекомендації ARIA-GRADE (2019) щодо обрання лікування АР, які ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, містять такі положення:

- ефект пероральних H_1 -антигістамінних препаратів слабший, ніж ІНК, хоча багато пацієнтів надають перевагу пероральним препаратам;
- ефективність назальних H_1 -антигістамінних препаратів нижча за таку ІНК;
- початок дії назальних H_1 -антигістамінних препаратів спостерігається вже через декілька хвилин; початок дії ІНК – через декілька годин або днів;
- комбінація ІНК із пероральними H_1 -антигістамінними препаратами не надає додаткових переваг порівняно з монотерапією ІНК;
- комбінації ІНК із назальними H_1 -антигістамінними препаратами є ефективнішими (ніж ІНК окремо) в пацієнтів із помірним та тяжким АР;

- початок дії комбінації ІНК із назальними H_1 -антигістамінними препаратами спостерігається протягом декількох хвилин;
- антагоністи лейкотрієнів менш ефективні за ІНК.

Для початку терапії пацієнта з АР, який раніше не лікувався, слід обрати один із трьох препаратів першого вибору:

- H_1 -антигістамінний препарат;
- ІНК;
- комбінація ІНК із назальним H_1 -антигістамінним препаратом.

Для пацієнта з персистуючим АР зі ступенем тяжкості за ВАШ не менше 5 балів першим вибором є ІНК або комбінація ІНК із назальним H_1 -антигістамінним препаратом. Щоденна оцінка контролю симптомів у пацієнта за шкалою ВАШ використовується як основа для продовження або посилення / послаблення терапії на 3-й та 7-й дні.

В хворих, які вже отримували адекватне лікування (одним із трьох препаратів першої лінії), терапевтичний вибір також буде залежати від тяжкості симптомів, оцінених за допомогою

ВАШ. У разі тяжкості симптомів за ВАШ <5 балів рішення має ґрунтуватися на формі АР та впливі сенсibilізуючих алергенів на даний час. У разі інтермітуючого АР та відсутності впливу сенсibilізуючих алергенів лікування можна зменшити чи припинити. За персистуючого АР та постійного впливу сенсibilізуючого алергену лікування варто продовжити в попередньому обсязі чи посилити. В обох ситуаціях повторна оцінка контролю захворювання проводиться на 3-й день після зміни лікування на основі щоденних показників ВАШ.

Коли тяжкість симптомів у пацієнта, котрий уже отримує лікування одним із трьох препаратів першого вибору, оцінюється в ≥ 5 балів, слід ухвалити рішення про посилення лікування. Вибір передбачає ІНК і комбінацію ІНК із назальним H_1 -антигістамінним препаратом. Повторний контроль терапії слід проводити на 7-й день на основі щоденних оцінок ВАШ. За потреби здійснюють корекцію лікування.

Характеристика доступних методів лікування H_1 -антигістамінні препарати

Антигістамінні препарати II покоління широко застосовуються для лікування АР. Пероральні H_1 -антигістамінні засоби I покоління пов'язані з численними небажаними явищами, в т. ч. із седативними ефектами, тому їх слід уникати.

Механізм дії цих лікарських засобів полягає у конкуренції з гістаміном за зв'язування гістамінових рецепторів. Препарати зворотно зв'язуються з H_1 -рецепторами, що зумовлює зменшення гістамінозалежних симптомів АР (водянисті виділення з носа, свербіж і пароксизмальне чхання). Представники II покоління мають високу селективність до периферичних H_1 -рецепторів, хорошу здатність проникати до периферичних тканин, а також низьку проникність через гематоенцефалічний бар'єр. Антигістамінні препарати II покоління характеризуються широким терапевтичним вікном і низькою токсичністю. Додаткова нерепетивна активність цих препаратів пов'язана із впливом на медіатори алергії та запалення, блокуванням надходження прозапальних клітин до вогнища запалення і пригніченням експресії молекул адгезії.

Група пероральних H_1 -антигістамінних препаратів II покоління містить дезлоратадин, лоратадин, левоцетиризин, цетиризин, фексофенадин, біластин і рупатадин.

Місцеві антигістамінні препарати, нанесені на слизову оболонку носа чи кон'юнктиви, здатні створювати вищі локальні концентрації порівняно з пероральним застосуванням, не виявляючи системних ефектів. Група містить азеластин, левокабастин, олопатадин і емедастин.

ІНК

Характерними рисами цих препаратів є сильна місцева протизапальна дія та низький системний вплив. Така властивість значно скорочує спектр побічних ефектів цієї групи лікарських засобів. Механізм їх дії полягає у зв'язуванні молекули препарату з розташованим у цитоплазмі рецептором глюкокортикоїду. Після перенесення до ядра клітини препарат зв'яже послідовності регулятора ДНК у промоторах генів, впливаючи на їхню експресію. В цього класу препаратів також спостерігаються екстра-рецепторні ефекти. Глюкокортикоїди пригнічують експресію генів, відповідальних за розвиток і підтримку запалення, продукцію прозапальних цитокінів та хемокінів, а також експресію молекул адгезії. Вони ущільнюють і звужують кровоносні судини, зменшуючи в такий спосіб набряк слизової оболонки й ексудацию, а також виділення слизу. Їхня активність пригнічує ранні та пізні стадії алергічної реакції. Отже, ІНК зменшують усі симптоми АР, особливо закладеність носа, що значно покращує якість життя пацієнтів з АР.

До групи ІНК належать беклометазон, будесонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фураат і мометазону фураат. Певні особливості мають препарати фураатної групи. Бічний ланцюг у молекулі фураатного ефіру сприяє його

Як використовувати Ріалтріс®	
Підготовка Ріалтріс® перед першим використанням	
	Добре струсіть пляшку. Зніміть фіолетовий пластиковий пілозахисний ковпачок із наконечника розпилювального насоса пляшки
	Тримайте пляшку назального спрею міцно (вертикально) вказівним і середнім пальцями з обох боків від аплікатора (на опорах для пальців), одночасно підтримуючи рифлену основу пляшки великим пальцем. Перед першим використанням швидко та сильно натисніть на насос пляшки 6 разів, випустивши спрей у повітря (подали від очей та обличчя, доки не з'явиться дрібний туман). Якщо Ріалтріс® не використовується протягом ≥14 днів, потрібно добре струсити пляшку та наповнити насос двома розпиленнями чи до появи дрібного туману. Тепер Ріалтріс® готовий до використання
Використання препарату Ріалтріс®	
	Обережно прочистіть ніс
	Добре струсіть флакон перед кожним використанням (вранці та ввечері). Міцно тримайте пляшку вказівним і середнім пальцями з обох боків від аплікатора (на підставках для пальців), одночасно підтримуючи рифлену основу пляшки великим пальцем
	Закрийте одну ніздрю пальцем. Кінчик наконечника пляшки піднесіть в іншу ніздрю – подали від носової перегородки (стінки між двома ніздрями)
	Трохи нахиліть голову вперед. Тримайте пляшку у вертикальному положенні, один раз швидко та міцно натисніть на підставку для пальців, щоб активувати насос. Обережно вдихніть через ніс під час розпилення, згодом зробіть видих через рот. Слідкуйте, щоб спрей не потрапив в очі або безпосередньо на носову перегородку. Для дорослих і підлітків (віком ≥12 років): повторіть вищезазначені кроки та введіть другий спрей у ту саму ніздрю. Повторіть із двома розпиленнями в іншу ніздрю. Не очищуйте ніс протягом подальших 15 хв, щоб переконатися, що Ріалтріс® має можливість подіяти. Не закидайте голову назад одразу після використання – це допоможе уникнути потрапляння ліків до горла
	Після використання препарату протріть наконечник чистою сухою серветкою або тканиною
	Утримуючи блок розпилювального насоса, зафіксуйте пілозахисний ковпачок на наконечнику розпилювача, доки не почуєте клацання
Як очистити насос-розпилювач Ріалтріс®, якщо він засмітився?	
	Не намагайтеся розблокувати насос-розпилювач, вставляючи шпильку чи інший гострий предмет. Це зумовить ушкодження блока розпилювача та отримання неправильної дози ліків. Якщо насос-розпилювач заблокується, зніміть його, обережно потягнувши вгору. Приберіть пілозахисний ковпачок і занурте насос-розпилювач у теплу воду
	Після замочування (≈15 хв) промийте розпилювач і кришку теплою водою та дайте їм повністю висохнути
	Після цього зафіксуйте пілозахисний ковпачок на наконечнику розпилювального насоса та знову встановіть блок розпилювального насоса на пляшку. Після розблокування перегляньте крок Підготовка Ріалтріс® перед першим використанням і повторіть заправлення, використовуючи два спреї. Замініть пілозахисний ковпачок – Ріалтріс® готовий до застосування. За потреби повторіть кроки розблокування

високій ліпофільності, полегшуючи його всмоктування слизовою оболонкою носа та поглинання фосфоліпідами в клітинних мембранах. Ця властивість зменшує системні ефекти при максимальному збільшенні місцевої активності. Фармакокінетичні властивості ІНК забезпечують дуже сприятливі значення терапевтичного індексу, тобто максимальний терапевтичний ефект за мінімуму побічних реакцій (терапевтичний індекс для мометазону фууроату – 7). Мометазону фууроат має найнижчу системну біодоступність у цій групі препаратів, що означає його високу безпеку. Дослідження доводять, що мометазону фууроат і флутиказону фууроат також зменшують вираженість кон'юнктивальних симптомів, пов'язаних з АР.

Комбінація назального глюкокортикоїду з назальним Н₁-антигістамінним препаратом

Оптимальне терапевтичне рішення при АР полягає у поєднанні ІНК із назальним Н₁-антигістамінним препаратом в одному препараті. За окремого застосування обидва препарати мають свої обмеження – відтермінований початок дії ІНК і відсутність чіткого протизапального ефекту для антигістамінних препаратів.

Відповідно до оновлених рекомендацій ARIA комбіноване лікування у вигляді одного інгаляційного пристрою рекомендовано при інтермітуючому та персистуючому АР як терапія першого

вибору. В пацієнтів із помірним і тяжким АР така схема лікування є ефективнішою (порівняно із застосуванням лише ІНК). Окрім того, комбіноване лікування з використанням однієї інгаляційної форми замість декількох монотерапевтичних засобів може покращити прихильність до лікування.

Комбінація флутиказону пропіонату й азеластину гідрохлориду донедавна була єдиним доступним продуктом у цьому класі препаратів і отримала високу оцінку серед методів лікування АР. Нещодавно пацієнтам стала доступна нова комбінація ІНК і назального Н₁-антигістамінного засобу – мометазону фууроату з олопатадину гідрохлоридом. Олопатадин є високоселективним антагоністом Н₁-гістамінових рецепторів, який добре переноситься, має додаткові протизапальні властивості. При назальному введенні олопатадин зменшує виділення з носа, свербіж і чхання. Мометазону фууроат – ІНК із добре задокументованим профілем безпеки, який завдяки сильній протизапальній дії ефективно зменшує симптоми закладеності носа та свербіж, чхання і виділення з носа. Ефективність і безпеку цієї комбінації досліджували як при інтермітуючому, так і при персистуючому АР.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Patel та співавт. (2019) оцінили ефективність і безпеку GSP301 (комбінація фіксованих доз олопатадину

гідрохлориду, а також мометазону фууроату в назальному спреї) у групі зі 180 дорослих із сезонним АР, які піддавалися впливу пилку амброзії в алергенній камері під час серії візитів протягом 2 тиж. Прийом GSP301 2 р/день (у вигляді комбінації олопатадину гідрохлориду 665 мкг із мометазону фууроату 25 мкг) або 1 р/день (у вигляді комбінації олопатадину гідрохлориду 665 мкг із мометазону фууроату 50 мкг) забезпечив достовірне та клінічно значуще покращення симптомів АР, а також значне покращення супутніх очних симптомів порівняно із плацебо (рис. 1). Обидві схеми лікування GSP301 добре переносилися. Клінічно значуще покращення назальних симптомів (порівняно із плацебо) спостерігалось протягом 10 хв після прийому.

У подвійному сліпому дослідженні Gross і співавт. (2019) у 43 центрах США групу з 1176 дорослих і підлітків віком від 12 років із сезонним АР рандомізували у співвідношенні 1:1:1:1 до груп, що отримували GSP301 (олопатадину гідрохлорид 665 мкг + мометазону фууроат 25 мкг), олопатадину гідрохлорид (665 мкг), мометазону фууроат (25 мкг) або плацебо 2 р/день протягом 14 днів. Первинною кінцевою точкою була середня зміна ранкового та вечірнього середнього 12-годинного рефлексивного загального балу назальних симптомів (rTNSS) порівняно з базовим значенням. GSP301 забезпечив статистично та клінічно значущі поліпшення rTNSS порівняно із плацебо (p<0,001), олопатадином (p<0,03) і мометазоном (p<0,02) (рис. 2). Він також довів ефективність в усуненні кон'юнктивальних симптомів АР. GSP301 характеризувався

швидким початком дії, адже його ефект спостерігався протягом 15 хв. Препарат виявився безпечним і добре переносився, частота його побічних ефектів була схожою на частоту таких монотерапії та плацебо.

Щоб оцінити довгострокову (52-тижневу) безпеку та ефективність GSP301 при персистуючому АР, Segall і співавт. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 601 дорослого та підлітка віком ≥12 років у 33 центрах США. Комбінація олопатадину гідрохлориду 665 мкг, а також мометазону фууроату 25 мкг, які застосовували 2 р/день, добре переносилася і забезпечувала статистично та клінічно значущу ефективність у зменшенні симптомів АР (порівняно із плацебо) протягом 52 тиж.

Висновки

Комбінації ІНК із назальними Н₁-антигістамінними препаратами є найуніверсальнішими препаратами проти АР і можуть застосовуватися як при інтермітуючій, так і при персистуючій формі захворювання. Вони отримали високу позицію в нових алгоритмах лікування АР і як препарати першого вибору, і як ліки для посилення терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Адаптований переклад з англ.
В'ячеслава Килимчука

За матеріалами: Agnieszka Lipiec, Dariusz Jurkiewicz. A new therapeutic option in the management of allergic rhinitis. Otolaryngol Pol. 2021 Nov 2; 75 (5): 1-5.



ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку комбінація ІНК із назальним Н₁-антигістамінним засобом представлена препаратом Ріалтріс®, який випускається у вигляді назального спрею. Одна доза Ріалтріс® містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг (еквівалентно олопатадину 600 мкг) і мометазону фууроату моногідрату (еквівалентно мометазону фууроату 25 мкг). Препарат показаний для лікування АР у дорослих і дітей віком від 12 років. Рекомендована доза становить 2 впорскування в кожну ніздрю 2 р/добу.

Нова
ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Моя
КОМБІНАЦІЯ
для
вдалого дня

Гленмарк

Клінічний досвід застосування вушних крапель Дроплекс у дітей при лікуванні гострого середнього отиту

За сучасними даними, гострий середній отит (ГСО) діагностується у 30% пацієнтів із патологією ЛОР-органів. Протягом перших семи років життя у 65-95% дітей спостерігається щонайменше один епізод захворювання. З огляду на те що ГСО часто супроводжується зниженням слухової функції та має схильність до хронізації процесу, сучасна діагностика і раціональна терапія цієї нозології мають важливе медико-соціальне значення [3, 6].



Ю.В. Гавриленко

ГСО розглядається як патологічний стан, в основі якого лежить гостра запальна реакція, що локалізується в порожнинах середнього вуха та супроводжується комплексом характерних симптомів (біль у вусі, лихоманка, виділення з вуха, зниження слуху, в дитячому віці – блювота, діарея, загальне збудження).

Доведено, що ГСО може проявлятися як самостійне захворювання, а також бути проявом загальної інфекції (грип, скарлатина, кір). Зазвичай гостре запалення середнього вуха триває не більше 3 тиж і не спричиняє стійких морфологічних змін в органах слуху. В низці випадків при ГСО можуть розвиватися серйозні ускладнення: мастоїдит, петрозит, лабіринтит, а також параліч м'язів обличчя, сенсоневральна приглухуватість, менінгіт, абсцес головного мозку, тромбоз сигмоподібного синуса, сепсис.

Провідну роль у формуванні ГСО відіграє бактеріальна чи вірусна інфекція, що проникає до порожнин середнього вуха різними шляхами: ринотубарним, гематогенним, трансплантаційним (за ушкодження барабанної перетинки) або менінгогенним.

Найчастішими збудниками ГСО є *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, різні типи вірусів. У педіатричній практиці понад половина всіх випадків ГСО асоційована із пневмококовою або гемофільною інфекцією. Велике значення в етіології ГСО мають також *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* і *Chlamydophila pneumoniae*.

Інфекційно-запальний процес у середньому вусі зумовлює посилення секреції слизу епітеліальними клітинами, підвищення імунологічної активності лімфоїдних клітин власної пластинки [2]. Якщо збудник має високу вірулентність, може відбутися гнійне розплавлення барабанної перетинки з подальшою евакуацією ексудату та розширенням запального процесу. В разі мало-вірулентної інфекції відбуваються прогресивне накопичення слизу в барабанній порожнині, його згущення з поступовим зменшенням доступного повітряного простору для секрету.

Клінічна картина ГСО залежить від стадії патологічного процесу. На етапі катарально-гнійного запалення (доперфоративна стадія) пацієнти скаржаться на помірні чи

сильні колючі, пульсуючі, стріляючі болі у вусі, які іррадіюють до відповідної ділянки голови, зубів; зниження слуху, шум у вусі, автофонію, підвищення температури тіла.

На перфоративній стадії (2-4-й день захворювання) біль у вусі частіше може бути помірним або повністю відсутнім, прогресує зниження слуху, температура тіла знижується до нормальних показників, спостерігається витікання гнійного секрету із зовнішнього слухового ходу.

У період репарації больові відчуття, витікання гною та лихоманка відсутні, але в деяких випадках зберігається помірно виражена кондуктивна приглухуватість. Розвиток ускладнень ГСО слід запідозрити за появи головного болю, виразної приглухуватості, запаморочення.

В новонароджених і дітей грудного віку симптоми ГСО часто не виявляються аж до появи процесу витікання гною. При виразному запаленні в порожнині середнього вуха дитина поводить себе неспокійно, прокидається вночі, кричить, крутить головою, тягнеться рукою до вуха, відмовляється від грудного годування; можуть розвиватися діарея, блювота. В більшості випадків спостерігаються прояви ринофарингіту, нерідко зустрічається менінгеальний симптомокомплекс.

Діагностика ГСО ґрунтується на виявленні типових скарг, проведенні інструментального та лабораторного дослідження. Остаточний діагноз середнього отиту (особливо в маленьких дітей) встановлюється лише на підставі даних отоскопії. Разом із характерними скаргами при отоскопії на доперфоративній стадії визначаються гіперемія верхньозадньої стінки кісткової частини зовнішнього слухового ходу, ін'єкція судин, гіперемія і набряк барабанної перетинки, розпізнавальні ознаки якої стають погано помітними. У випадку гострого грипозного отиту спостерігаються геморагічні болі в кістковому відділі зовнішнього слухового ходу та барабанній перетинці. При дослідженні слуху з використанням камертона виявляються латералізація звуку в напрямку хворого вуха (проба Вебера), негативний характер дослідів Ріне, Бінга та Федеріче з боку ураження. Також реєструються запальні зміни в загальному аналізі крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ) [4].

У перфоративному періоді барабанна перетинка гіперемована, потовщена, її розпізнавальні ознаки не визначаються. Перфоративний отвір частіше має щілиноподібну форму, характерними вважаються поява та виразність пульсувального рефлексу. Під час переходу патологічного процесу в репаративну стадію відбувається поступове зменшення виразності витікання гною, спостерігається зниження запального процесу. Отвір у барабанній перетинці закривається, залишаючи ледь помітний рубець, а сама перетинка набуває природних форми та кольору. Одужання настає при повному відновленні морфологічного стану барабанної перетинки.

За несприятливого перебігу відновлювального процесу в періоді ГСО, а також у випадку неадекватного лікування захворювання може набутися хронічної форми, в т.ч. може спостерігатися адгезивний отит, що супроводжується виразним зниженням гостроти слуху, чи спричинити розвиток серйозних ускладнень: мастоїдиту, лабіринтиту, менінгіту, абсцесу мозку або мозочка, парезу лицевого нерва, сепсису.

Важливо пам'ятати про те, що в низці випадків запальна реакція, яка лежить в основі середнього отиту, може мати алергічний характер, при цьому в патогенезі захворювання переважає алергічний набряк слизової евстахієвої труби та барабанної порожнини із продукуванням специфічного в'язкого серозного секрету без розвитку гіперемії барабанної перетинки. Загальний стан хворого незначно страждає, захворюванню властивий тривалий перебіг [1, 5].

Лікувальні заходи при ГСО передбачають використання комплексу фармакологічних засобів та інструментальних методів терапії; на початкових етапах захворювання при формуванні дисфункції слухової труби – туалет і анемізацію слизової оболонки порожнини носа, катетеризацію слухової труби, вібропневмомасаж барабанної перетинки. При прогресуванні патологічного процесу та переході ГСО в стадію доперфоративного запалення використовують анальгезувальні засоби, осмотично активні препарати місцевої дії, протизапальну й антибактеріальну терапію, сухе тепло.

На етапі перфорації протипоказані теплові процедури, закапування крапель, що містять ототоксичні компоненти, а також крапель

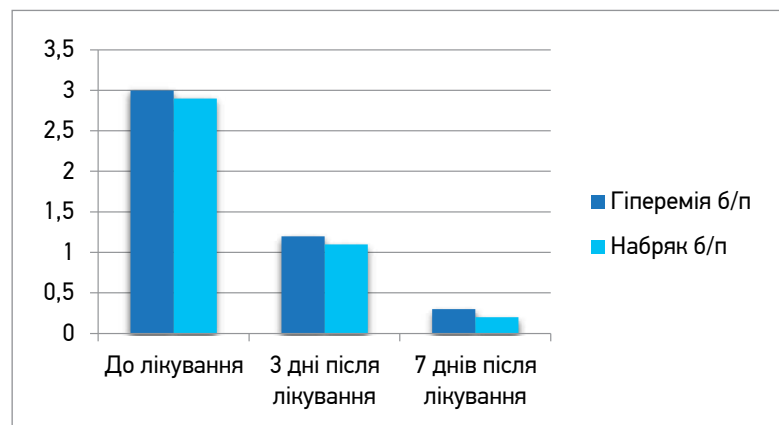


Рис. 1. Динаміка отоскопічної картини (гіперемія, набряк барабанної перетинки) в групі спостереження

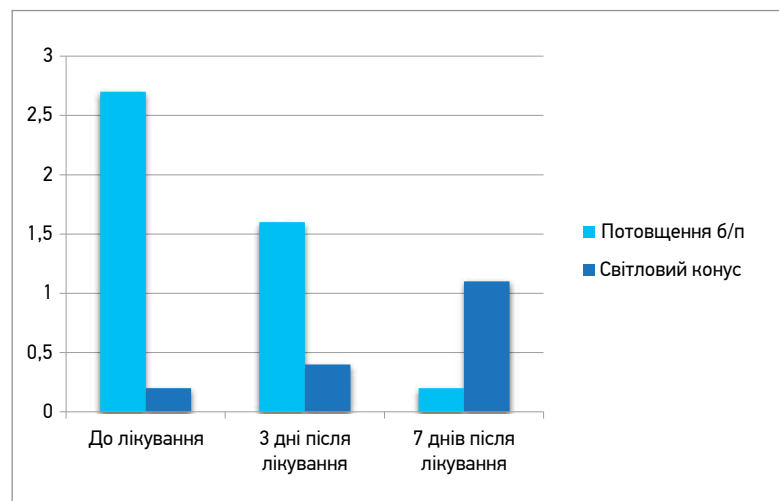


Рис. 2. Динаміка отоскопічної картини (потовщення барабанної перетинки, наявність світлового конуса) в групі спостереження

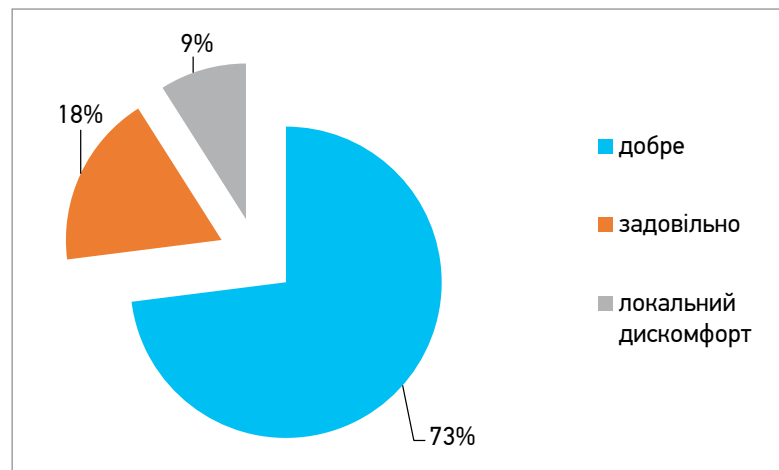


Рис. 3. Локальна переносимість препарату Дроплекс у дітей, хворих на ГСО

на основі спирту. Необхідно забезпечити евакуацію гною, що накопичився у слуховому проході, а за неможливості самостійного прориву барабанної перетинки чи в разі здійснення цієї процедури в пізні терміни – провести міринготомію (за потреби слід доповнити її шунтуванням барабанної порожнини).

У стадії репарації основну увагу слід приділяти максимально можливому відновленню слуху та попередженню хронізації ГСО. При недостатньому загоєнні використовується настоянка йоду для

припікання країв перфорації, курси лазеротерапії. Окрім того, у відновлювальному періоді широко застосовують фізіотерапевтичні процедури (електрофорез, УВЧ, магнітотерапія), а також продування слухової труби та пневмомасаж барабанної перетинки. Для оцінки ступеня відновлення слухової функції проводять контрольну порогову аудіометрію, акустичну імпедансометрію [4].

З огляду на виразність больового синдрому та роль запалення в патогенезі ГСО одним із головних заходів у стратегії лікування

доперфоративної стадії цього захворювання в дорослих пацієнтів і особливо в дітей молодшого віку є місцева протизапальна терапія. На сьогодні перевага надається комбінованим препаратам, які містять протизапальні та анестезувальні компоненти.

В більшості сучасних протоколів лікування ГСО зацентовано увагу лікарів на необхідності адекватного знеболення від початку захворювання. Такий підхід схвалюють також експерти міжнародної групи Кокранівського співробітництва. В Кокранівському огляді щодо знеболювання при ГСО зазначено, що адекватне знеболювання на початковій стадії ГСО є важливим для досягнення успішного результату лікування, а пізніший початок знеболювання може сприяти стійкості больової реакції та зумовити тривалий дискомфорт для пацієнта [7].

Одним із сучасних високоякісних і безпечних комбінованих препаратів, які використовуються для швидкого зняття болю при ГСО, є краплі для місцевого застосування Дроплекс (World Medicine Ophthalmics Limited, Великобританія). Вушні краплі Дроплекс містять дві активні складові – нестероїдний протизапальний препарат феназон (похідне піразолону з анальгетичними та протизапальними властивостями) і місцевий анестетик лідокаїн. Показанням для призначення препарату Дроплекс є ГСО, отит, що розвивається внаслідок ускладнень після грипу, а також баротравматичний отит за умов збереження цілісності барабанної перетинки.

У 2022 році в ЛОР-відділенні міської дитячої клінічної лікарні № 1 м. Києва, яке є базою кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, було проведено клінічне дослідження оцінки ефективності терапевтичної дії та переносимості вушних крапель Дроплекс виробництва компанії World Medicine Ophthalmics Limited при лікуванні дітей з гострим середнім отитом (без перфорації барабанної перетинки).

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження – препарат Дроплекс (вушні краплі) виробництва компанії World Medicine Ophthalmics Limited. Критерії включення пацієнтів до дослідження: стать (хлопчики та дівчатка); віковий діапазон від 4 до 10 років; діагноз ГСО. До випробування залучили 23 амбулаторних і стаціонарних хворих на ГСО (хлопчиків – 14, дівчаток – 9, середній вік дітей склав 6,5±1,2 року).

У процесі застосування препарату Дроплекс у всіх пацієнтів оцінювалася динаміка клінічних проявів із боку барабанної перетинки за даними мікроотоскопії. Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт або його батьки, та об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Також враховувалися динаміка лабораторних показників, виникнення і характер побічних реакцій.



Рис. 4. Отоскопічна картина ГСО в дитини (віком 5 років) до лікування з місцевим застосуванням крапель Дроплекс



Рис. 5. Отоскопічна картина ГСО в дитини (віком 5 років) після лікування (5-й день) з місцевим застосуванням крапель Дроплекс

Клінічне дослідження передбачало такі етапи спостереження і реєстрації даних: скринінг (період набору пацієнтів – 1-й день лікування) та період обстеження в динаміці (3-й, 7-й день лікування). Для обстеження використані такі клінічні методи: об'єктивне загальноклінічне обстеження, що передбачало проведення передньої риноскопії, фарингоскопії, мікроотоскопії.

Призначення препарату Дроплекс проводили на тлі комплексної терапії ГСО, яка призначалася відповідно до характеру захворювання, віку дитини та протоколів лікування дітей з ГСО. При мікроотоскопії враховували ступінь прояву зазначених ознак: гіперемія, набряк і потовщення барабанної перетинки, наявність світового конуса в динаміці лікування. Під час опитування хворих враховувалися ступінь вушного болю, швидкість настання місцевої дії препарату, тривалість дії препарату, наявність дискомфорту після закапування вушних крапель. Ці показники оцінювалися в балах за такою шкалою: 0 – відсутність ознаки; 1 – помірний ступінь проявів, зустрічається іноді; 2 – помірний ступінь проявів, зустрічається часто; 3 – сильний ступінь проявів, зустрічається постійно.

Результати та обговорення

При об'єктивному дослідженні стану барабанної перетинки в дітей з ГСО клінічні прояви запалення (гіперемія, набряк, потовщення барабанної перетинки) в 1-й день лікування спостерігалися в усіх пацієнтів (2,8±0,15). Динаміку змін барабанної перетинки за даними мікроотоскопії в разі ГСО в дітей при місцевому лікуванні вушними краплями Дроплекс наведено на рисунках 1-3.

Запальні зміни барабанної перетинки при місцевому застосуванні вушних крапель Дроплекс у дітей, хворих на ГСО, суттєво зменшувалися на 2-й та 3-й дні та майже зникали через 5 днів проведеного лікування. Слід зазначити, що терапевтична дія в разі місцевого застосування вушних крапель Дроплекс спостерігалася в перші дні вже через 2-3 хв після локального введення препарату.

Місцева переносимість крапель Дроплекс у дітей, хворих на ГСО, була переважно хорошою і задовільною. Лише у двох випадках спостерігалися прояви локального дискомфорту, які оцінювалися не більше ніж в 1 бал (рис. 3).

Клінічне спостереження хворих на ГСО, які отримували місцеве

лікування краплями Дроплекс, підтвердило високу лікувальну ефективність цього препарату.

На рисунках 4, 5 представлено ендоскопічне фото барабанної перетинки пацієнта (віком 5 років) із ГСО перед лікуванням і після нього (вушними краплями Дроплекс).

Слід зазначити також, що на основі нашого клінічного спостереження за хворими встановлено безпечність і хорошу переносимість вушних крапель Дроплекс. У разі місцевого застосування нами не було зареєстровано жодних небажаних побічних ефектів.

Висновки

Отже, препарат Дроплекс може бути рекомендований для широкого використання в оториноларингології при лікуванні хворих на ГСО. Місцеве застосування вушних крапель Дроплекс – це оптимальний вибір для локального знеболювання: забезпечує швидке, ефективне та тривале знеболювання в пацієнтів із ГСО без перфорації барабанної перетинки, дозволяє зменшити та/або уникнути використання системних знеболювальних засобів, підвищує ефективність лікування на тлі антибактеріальної терапії ГСО.

Література

- Гавриленко Ю.В. Клініка і діагностика запалення слухової труби у дітей // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. № 4. – с. 67-71.
- Мельников О.Ф., Гавриленко Ю.В. (2010). Дослідження місцевого імунного статусу у дітей, хворих на запалення слухової труби. Імунологія та алергологія: наука і практика. 1:161.
- Дитяча оториноларингологія. / А.А. Лайко, А.Л. Косаковський, Д.Д. Заболотна, О.М. Борисенко, В.В. Синяченко, С.М. Тимчук, І.А. Косанівська, Л.А. Шух, В.В. Сегал, Ю.В. Гавриленко // – К.: Логос, 2013-575 с.
- Обсяг і методики обстеження об'єктивного статусу дітей з ЛОР-патологією / А.А. Лайко, Д.Д. Заболотна, В.В. Синяченко, Ю.В. Гавриленко // – К.: Логос, 2018-170 с.
- Роль патології слухової труби у розвитку захворювань середнього вуха / А.А. Лайко, Ю.В. Гавриленко, О.М. Борисенко, В.В. Березнюк // – Вінниця «Твори», 2020-169 с.
- Сучасні методи діагностики та мікрохірургії хвороб вуха у дітей / А.А. Лайко, Д.І. Заболотний, О.М. Борисенко, Ю.В. Гавриленко, О.І. Яшан, А.Л. Косаковський, В.В. Синяченко, Д.Д. Заболотна, І.В. Березнюк, І.А. Косанівська, Н.О. Юрєвич // – Вінниця, 2021-211 с.
- Venekamp R.P. et al. Antibiotics for acute otitis media in children – reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library, 2013.

3

Дроплекс

Феназон + Лідокаїну гідрохлорид

**ШВИДКА
ДОПОМОГА
ПРИ ГОСТРОМУ
БОЛЮ У ВУХАХ!***

краплі вушні,
розчин
15 мл

5-15 хв
Зменшує біль протягом
5-15 хвилин після
застосування**

Від
1
місяця

**Комбінований препарат,
що має анестезуючу та протизапальну дію*** Інструкція

*Інструкція. **Франціас М. Эффективность и безопасность ушных капель феназон+лидокаин у детей младшего и среднего возраста при серозном отите // Annales de pediatrie. – 1993. – Том 40. – №7.

ДРОПЛЕКС. Показання. Місцеве симптоматичне лікування певних больових станів середнього вуха з інтактною барабанною перетинкою у дітей віком від 1 місяця та дорослих при: середньому отиті у гострому періоді; фліктульозному вірусному отиті (післягрипозному); баротравматичному отиті. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, до інших компонентів препарату або до амідних місцевознеболюючих лікарських засобів. Перфорація барабанної перетинки травматичного або інфекційного походження. **Особливості застосування.** Перед застосуванням препарату слід перевірити цілісність барабанної перетинки (як запобіжний захід). Якщо є деструкція барабанної перетинки, введення препарату у вуха може призвести до контакту препарату зі структурами середнього вуха, спричиняючи побічні реакції у цих тканинах. **Діти.** Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 місяця після консультації та за рекомендацією лікаря. **Побічні реакції.** З боку органів слуху та рівноваги: місцеві реакції: алергічні реакції, включаючи подразнення, гіперемію зовнішнього слухового проходу, свербіж, шкірні висипання. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІКС ІПАЧЛАРІ ЛТД, ШТІ, Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №2109 від 17.10.2019 р. РІТ №ІА/17706/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Питання та інформація щодо фармаконадзора за тел.: +38 097 693 71 18 / farmakonadzor@biaktina.ua

За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua





О.Є. Коваленко, д.м.н., професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України, м. Київ

Роль флурбіпрофену в лікуванні гострого больового синдрому



О.Є. Коваленко

У 2004 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) виступила з ініціативою проведення першого Всесвітнього дня боротьби проти болю, який відзначається 11 жовтня. Цей день покликаний привернути увагу світової громадськості до нагальної потреби забезпечити кращі можливості знеболювання для людей [1]. Клінічна практика лікарів первинної ланки, неврологів, терапевтів, ревматологів та ін. доводить, що гострий біль значно знижує якість життя їхніх пацієнтів: спричиняє психоемоційні розлади, знижує працездатність, соціальну активність, втручається в діяльність вісцеральних систем, наслідком чого може стати поява комплексу дезадаптивних реакцій.

Підходи до лікування гострого болю

Питання медичної допомоги хворим із гострим больовим синдромом було й залишається одним із пріоритетних у практиці лікарів як первинної ланки, так і лікарів-спеціалістів. Досягнення комплаєнсу у взаємодії з пацієнтами щодо призначення ефективних, зручних у застосуванні, швидкодіючих і водночас із найменш вираженими побічними ефектами препаратів є важливою задачею для лікарів. Що з цього питання відомо?

У 1986 році ВООЗ рекомендувала застосовувати ступінчатий підхід у лікуванні гострого болю відповідно до інтенсивності больових відчуттів, більш відомий як «аналгетичні сходинки». Він передбачає стартове призначення пероральних ненаркотичних аналгетиків (передусім нестероїдних протизапальних препаратів – НПЗП) із наступним додаванням потужніших знеболювальних засобів.

Переведення пацієнта з одного рівня знеболення на наступний здійснюється за відсутності відповіді на препарат, призначений навіть у максимальних дозах. Якщо на тлі монотерапії НПЗП біль усувається недостатньо, аналгетичний ефект спочатку підсилюють додаванням парацетамолу, габапентиніду, кетаміну й тільки після цього – опіатів. На всіх щаблях аналгетичних сходинок присутні НПЗП – починаючи з монотерапії при болю малої інтенсивності та закінчуючи комбінацією з опіатами в разі дуже вираженого болю. Категорично забороняється одночасний прийом декількох НПЗП, оскільки при цьому ризик виникнення побічних ефектів стрімко зростає [2].

Серед таблетованих НПЗП, що широко застосовуються під час лікування больового синдрому, одне з основних місць належить похідним пропіонової кислоти (ібупрофен, флурбіпрофен, напроксен, кетопрофен). Одним із добре вивчених представників цієї групи лікарських засобів є флурбіпрофен, (RS)-2-(2-фторбіфеніл-4-іл) пропіонова кислота, представник якого під назвою Мажезик-сановель нещодавно з'явився в арсеналі лікарів загальної практики, неврологів, ревматологів, травматологів і гінекологів України.

Які ж особливості та переваги має молекула флурбіпрофену порівняно з іншими представниками цього класу?

Флурбіпрофен – це НПЗП із помірною селективністю циклооксигенази-1 (ЦОГ-1). Як і всі НПЗП, він інгібує ЦОГ-2, відповідальну за синтез простагландинів, що регулюють розвиток запалення та сприйняття болю в місці ушкодження, але на відміну від більшості НПЗП має вираженіший центральний механізм знеболення, зумовлений підвищенням синтезу ендоканабіноїдів у центральній нервовій системі, інгібуванням ЦОГ-2 та зниженням синтезу простагландинів Е2 у спинному мозку [3, 4]. Застосовується по 50-100 мг 2-3 рази на добу, максимальна добова доза флурбіпрофену – 300 мг. Прийом препарату 2 рази на добу забезпечує збереження терапевтичної концентрації флурбіпрофену в синовіальній рідині до 24 год. Флурбіпрофен належить до похідних пропіонової кислоти – «профенів», до яких відносять ібупрофен, дексібупрофен, кетопрофен, декскетопрофен і напроксен, що широко використовуються при лікуванні різних видів болю та запалення. Важливі переваги флурбіпрофену, котрі виокремлюють його серед похідних пропіонової кислоти й інших представників НПЗП, включають:

- швидкий і потужний знеболювальний ефект [13];
- швидкий розвиток протизапального ефекту [21];
- ефективність не лише при ноцицептивному, а й при нейропатичному болю [28];
- висока ефективність знеболення при первинній дисменореї [25];
- сприятливий профіль безпеки для серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, хряща та нирок [14];
- сприяння росту та розвитку кістки [15];
- висока афінність до імунних органів, імуномодулювальна дія [24, 25].

Головною особливістю флурбіпрофену є швидкий розвиток потужного знеболювального ефекту (через

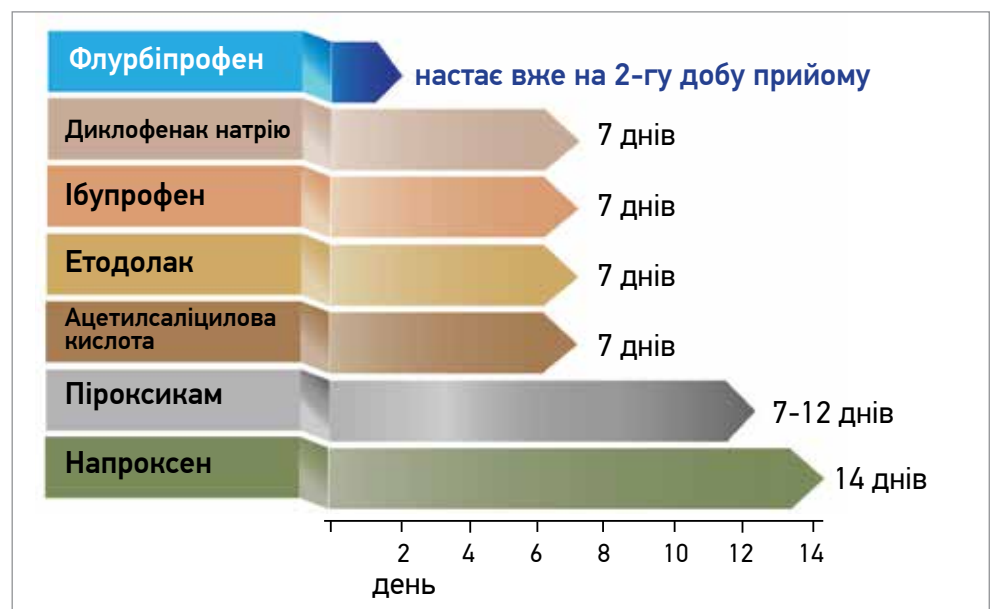


Рис. Швидкість розвитку протизапального ефекту на тлі прийому різних НПЗП (Адаптовано з *Drugs of Choice from the Medical Letter*, 1995)

15-30 хв після прийому препарату), у зв'язку з чим його широко використовують для усунення гострого болю. За потужністю знеболення 50 мг флурбіпрофену (це ½ таблетки Мажезику 100 мг) прирівнюється до 10 мг ін'єкційного морфіну з тривалістю ефекту до 12 год, без ризику властивих опіоїдам побічних ефектів [13].

Завдяки розвитку швидкого та потужного знеболювального ефекту в інструкції для медичного застосування таблетованого флурбіпрофену Мажезику зареєстровано показання «лікування гострого болю». Це принципово відрізняє зазначений препарат від багатьох інших НПЗП, (наприклад, ібупрофену, напроксену, декскетопрофену), які відповідно до інструкцій показані для «полегшення болю» чи «терапії болю від легкого до помірного ступеня» [14-16].

Механізм забезпечення потужної та швидкої аналгетичної активності Мажезику

Флурбіпрофен не лише блокує ЦОГ-2 у місці запалення, але й значно підвищує виділення ендоканабіноїдів (а саме β-ендорфіну) в центральній нервовій системі, тим самим різко сповільнює проходження больового імпульсу на рівні спинного мозку [17]. Завдяки цьому механізмові знеболення флурбіпрофен ефективний не лише при ноцицептивному болю, а й при невропатичному. Цей ефект

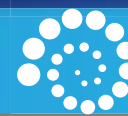
є дозозалежним, і його можна порівняти з таким габапентину. Флурбіпрофен водночас позбавлений побічних ефектів (звукання, порушення пам'яті тощо), характерних для канабіноїдів і антиконвульсантів [18-20].

Наступною особливістю Мажезику є швидкий розвиток протизапального ефекту. Виражена протизапальна дія виявляється вже на 2-гу добу, що втричі швидше порівняно з ібупрофеном, диклофенаком чи етодолаком, у яких вона настає тільки на 7-й день (рис.) [21]. Флурбіпрофен забезпечує не лише швидкий, а й потужний аналгетичний ефект. Згідно зі шкалою оцінки Н. McQuay, А. Moore (1998) за силою протизапальної дії в рівнозначних дозуваннях НПЗП розташовуються в такій послідовності в порядку спадання: флурбіпрофен > диклофенак натрію > піроксикам > кетопрофен > напроксен > ібупрофен [22].

Доказова база флурбіпрофену

Висока ефективність знеболювальної та протизапальної терапії флурбіпрофеном підтверджена багатьма порівняльними дослідженнями. Наприклад, під час терапії ревматоїдного артрити флурбіпрофен 200 мг на добу ефективніше знеболював, краще знімав скутість і набряк, аніж напроксен 750 мг на добу чи ібупрофен 1800 мг на добу [23].

Згідно з результатами дослідження Н. Р. Мена флурбіпрофен 80 мг



на добу при терапії остеоартрозу прирівнювався до 1600 мг на добу ібупрофену, при цьому відповідно до інструкцій для застосування ібупрофен можна приймати не більш як 1200 мг на добу [24].

Результати іншого дослідження при лікуванні ревматоїдного артриту показали аналогічну перевагу: 120 мг на добу флурбіпрофену прирівнюється аж до 2400 мг на добу ібупрофену [25].

Стосовно анагетичного ефекту та зменшення потреби в опіоїдах флурбіпрофен був ефективнішим за інгібітор ЦОГ2 цефекоксиб, а також продемонстрував кращу знеболювальну активність у перші 24 год після операційного періоду порівняно з кеторолаком [26, 27]. Сумарна оцінка ефективності препарату на підставі 55 клінічних випробувань, проведених із 1973 по 1990 рік за участю 3209 хворих, доводить, що флурбіпрофен порівняно з іншими НПЗП виявив вищу ефективність у 22% досліджень і меншу – лише у 2% випробувань [28].

Флурбіпрофен є ефективним у лікуванні мігренезних нападів. Результати 20-тижневого плацебо-контрольованого подвійного сліпого перехресного дослідження продемонстрували, що флурбіпрофен у дозі 100 мг двічі на день порівняно з плацебо істотно зменшив інтенсивність мігрени ($p < 0,05$). Загальна кількість годин із мігреною зменшилася на 41%, а використання додаткових препаратів для усунення нападу мігрени – на 31%.

Високу ефективність і швидкість дії в лікуванні тяжких нападів мігрени флурбіпрофен продемонстрував у комбінації з триптанами (табл. 1).

Препарат	T _{смак} , год	T _{1/2} , год	Швидкість початку дії
Суматриптан	2,5	2,5	+
Елетриптан	1,5	4	+
Золмітриптан	2	3	+
Флурбіпрофен	0,5	6	++
Напроксен	2	15	–
Диклофенак	2,5	2	+
Кетопрофен	1,5	2	+

Адаптовано з G.D. Solomon, R.S. Kunkel. Flurbiprofen in the prophylaxis of migraine.

Профіль безпеки флурбіпрофену

Шлунково-кишковий тракт

Флурбіпрофен – один із найбезпечніших НПЗП щодо ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч [29]. Цей рівень нижчий на 25,7%, аніж у разі використання диклофенаку (табл. 2). Флурбіпрофен не порушує окисного фосфорилування й енергетичних процесів у клітинах слизової оболонки шлунка, тому краще переноситься хворими порівняно з іншими неселективними НПЗП. Частота скасування через несприятливі реакції приблизно вдвічі нижча, ніж у разі лікування, наприклад, індометацином [30].

Лікарський засіб	Ризик кровотечі (бали)
Наркотичні анагетики	1
Флурбіпрофен	2,9
Диклофенак	3,1
Кетопрофен	5,4
Індометацин	6,3
Піроксикам	18

Серцево-судинна система

Флурбіпрофен має сприятливий профіль безпеки стосовно серцево-судинної системи. Помірно блокуючи ЦОГ-1, препарат знижує агрегацію тромбоцитів, його антиагрегантний ефект має зворотний характер.

За результатами 6-місячного дослідження, застосування флурбіпрофену в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, в яких було проведено системний тромболізис або ангіопластику, сприяло 70% зниженню ризику виникнення повторного інфаркту. Якщо пацієнт приймає ацетилсаліцилову кислоту, її потрібно застосовувати перед прийомом флурбіпрофену.

Використання флурбіпрофену 50-100 мг у передопераційному періоді може ефективно знизити частоту післяопераційного гострого ураження нирок унаслідок зменшення в них рівня медіаторів запалення [31].

Хрящова та кісткова тканина

Суттєвою проблемою в лікуванні захворювань опорно-рухового апарату є те, що деякі НПЗП спричиняють руйнування суглобового хряща шляхом інгібування біосинтезу протеогліканів. Зазвичай ерозія хряща при остеоартрозі спочатку спричинена зниженням умісту протеогліканів, а згодом – руйнуванням колагенових волокон. Натомість флурбіпрофен не призводить до погіршення стану хряща, за експериментальними та клінічними даними [14, 15]. Цілком імовірно, що терапевтичний ефект флурбіпрофену при ревматоїдному артриті й остеоартрозі зумовлений (щонайменше частково) хондропротекторним впливом.

На відміну від більшості НПЗП флурбіпрофен позитивно впливає на хрящ і не гальмує заживлення переломів. Цей ефект зумовлений блокуванням остеокластів, що сприяє гальмуванню руйнації кістки. Остеопротекторний ефект флурбіпрофену важливий для пацієнтів із больовим синдромом і остеопорозом, у разі лікування переломів, встановлення імплантів. Наприклад, флурбіпрофен по 100 мг 2 рази на добу призначають тривалістю до 3 міс для кращого приживлення зубних імплантів [32].

Інші корисні ефекти флурбіпрофену

У разі прийому ібупрофену та дексібупрофену різко знижується синтез захисних імунoglobulinів, що може підвищити ризик виникнення інфекційних ускладнень. Натомість флурбіпрофен не пригнічує імунну систему й тому широко використовується в післяопераційній анагезії та терапії

болію в разі захворювання на рак і для зменшення потреби в опіоїдах [33].

Є повідомлення, що препарат може пригнічувати прогресування злоякісних новоутворень, зокрема раку шийки матки [34]. Дослідження X. Wang і співавт. (2020) продемонструвало, що флурбіпрофен здатен пригнічувати проліферацію клітин колоректального раку.

Також флурбіпрофен ефективно знімає запалення й набряк при інфекціях верхніх дихальних шляхів. Наприклад, у високих концентраціях препарат значно знижує інфекційний потенціал SARS-CoV-2 та вірусне навантаження в клітинах епітелію [35].

Загалом флурбіпрофен на відміну від інших поширених НПЗП рідше зумовлює серйозні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, нервової системи, нирок, печінки, кісткового мозку, а також нечасто спричиняє алергічні реакції, адже належить до найбезпечніших препаратів серед НПЗП. Саме такі переваги часто роблять його препаратом вибору й обґрунтовують ширше використання в клінічній практиці.

Мажезик-сановель

Мажезик-сановель – перший і єдиний зареєстрований в Україні флурбіпрофен (100 мг у формі таблеток). Препарат приймають *per os* по 50-100 мг 2 рази на добу (максимум – 300 мг на добу). Після застосування 1 таблетки знеболення спостерігається через 15-30 хв і триває не менш як 12 год.

Показаннями до застосування протизапального засобу Мажезик-сановель є: **гострий біль опорно-рухового апарату; ознаки та симптоми ревматоїдного артриту, остеоартрозу, анкілозивного спондиліту, гострого подагричного артриту; дисменорея.**

Варто зауважити, що препарат Мажезик-сановель ефективний для жінок у разі дисменореї. Результати метааналізу 2018 року «Порівняння ефективності та безпеки 13 НПЗП у пацієнок із первинною дисменореєю» 72 рандомізованих контрольованих випробувань за участю 5723 пацієнок довели, що флурбіпрофен визнаний найкращим серед усіх НПЗП за ефективністю знеболення в разі дисменореї. З огляду на ефективність і безпеку флурбіпрофен рекомендовано як оптимальний засіб для лікування первинної дисменореї [25]. При дисменорейній мігрени для запобігання розвитку нападів головного болю його використовують із профілактичною метою по 100 мг двічі на добу.

Мажезик-сановель у практиці лікарів різних спеціальностей обґрунтовано може бути одним із засобів вибору для усунення гострого больового синдрому при різних патологіях, що істотно зменшує вираженість болю та запалення поряд із порівняно меншим переліком побічних ефектів, а отже, підвищує активність хворого й покращує якість життя.

Список літератури знаходиться в редакції.



МАЖЕЗИК-сановель

МАГІЯ ЗНЕБОЛЕННЯ*

Лікування гострого болю¹

- швидкий і потужний знеболювальний ефект²
- протизапальна дія на 2 добу³
- сприятливий профіль безпеки для: ССС, ШКТ, нирок, хряща⁴
- зменшує потребу в опіоїдах⁵

Єдиний флурбіпрофен 100 мг в Україні**



*Мається на увазі інформація з інструкції за використання лікарського засобу Мажезик-сановель в розділах фармакологічні властивості та показання: «Механізм дії пов'язаний із вираженим інгібуванням синтезу простагландинів за рахунок пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ 1 і 2), що призводить до зменшення запалення, гіперемії, набряку та послаблення болю та лікування гострого болю».
**Згідно даних «Proxima Research International» від 09.09.2022 р. 1. Інструкція для медичного застосування препарату «Мажезик - сановель».
2. Sateesh K. 2015. 2. Comparative study of flurbiprofen and morphine for postsurgical gynecologic pain. J C Morrison, J Harris. Am J Med. 1986; Mar; 3. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. Peter Amadio Jr. 1993. 17016. 4. Клінічна фармакологія та фармакокінетика в ревматології / М.П. Краснюк, О.В. Крайшніченко, О.О. Кремер, В.В. Краснюк. 2-ге вид., доопрац. та доп. – Запоріжжя, 2015. – с. 317. 5. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Simona Bancos Cell Immunol. 2009.
Мажезик-сановель: 1 таблетка містить флурбіпрофену 100 мг. № 30. Нестероїдні протизапальні препарати та протиревматичні засоби. Інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ 1 і 2). Показання. Гострий біль опорно-рухового апарату, ознаки та симптоми ревматоїдного артриту, остеоартрозу, анкілозивного спондиліту, гострого подагричного артриту, дисменореї. Тримати внутрішньо по 50-100 мг 2-3 рази на добу. Побічні реакції. Диспепсія, запор, нудота. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Сановель Ілєч Санай ве Тіджарет А.Ш. РП/UA/10349/01/01. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я та фармацевтики. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул.Лінійна, 17, оф.511, м. Київ, 03038, тел.: (044) 597 14 47, e-mail: uainfo@asfarma.com.

Посттравматичний стресовий розлад: визначення, ризики, алгоритм надання первинної допомоги

Війна в Україні докорінно порушила відчуття безпеки та призвела до стресу, психологічні наслідки якого можуть бути небезпечними для здорового майбутнього і дорослих, і дітей. Пережитий травмувальний досвід може стати причиною розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР).

Доцент кафедри неврології, психіатрії та наркології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кандидат медичних наук, доктор філософії Андрій Володимирович Гайдабрус люб'язно погодився відповісти на запитання кореспондента «ЗУ» щодо визначення ПТСР як діагнозу, чинників ризику та потенційних наслідків ПТСР, а також первинного ведення цього синдрому в контексті війни.



А.В. Гайдабрус

- варіативність, множинність, пролонгованість, повторюваність травматичної події або ситуації, передбачуваність;
- імовірніше, що ситуація має умисний характер;
- спочатку переживається як травма типу 1, але в міру того, як травматична подія повторюється, жертва переживає страх повторення травми;
- відчуття безпорадності в запобіганні травмі;
- спогади про таку чи схожу подію, характерна неясність і неоднорідність через дисоціативний процес; із часом дисоціація може стати одним з основних способів подолання травматичної ситуації.

Результатом впливу травми типу 2 може стати зміна Я-концепції та способу мислення індивіда, що може супроводжуватися почуттями провини, сорому та зниженням самооцінки. Як наслідок – висока ймовірність виникнення довгострокових проблем особистісного й інтерперсонального характеру, що проявляється у відстороненості від інших, звуженні та порушенні лабільності, а також модуляції афекту. Характерними є дисоціація, заперечення, «оніміння», відстороненість, зловживання алкоголем та іншими психоактивними речовинами як спроба захиститися від нестерпних переживань. Така ситуація призводить до т. зв. кПТСР, або розладу, зумовленого впливом екстремального стресора.

Імовірність того, що стресор зумовить розлад, залежить від його раптовості, непередбачуваності, тривалості повторюваності та навмисності. Проте жоден зі стресорів не здатний спричинити ПТСР у всіх людей загалом, і навпаки: деякі, на перший погляд, помірно травматичні події (на кшталт втрати роботи, нещасного випадку, хвороби або розлучення) іноді можуть призвести до розвитку ПТСР. Основними проявами захворювання є формування:

- симптомів вторгнення – наявність повторюваних, мимовільних, нав'язливих, тривожних спогадів, повторюваних гнітючих сновидінь (наприклад, нічні кошмари) про подію, дії або відчуття, нібито це відбувається знову, різної інтенсивності – від ретроспекцій до повної втрати усвідомлення теперішнього оточення, відчуття інтенсивного психологічного або фізіологічного дистресу при нагадуваннях про подію (наприклад, у день її річниці, при звуках, схожих на ті, що людина чула під час події);
- симптомів уникання – уникання думок, почуттів або спогадів, пов'язаних із подією, уникання дій, місць, розмов чи людей, які провокують появу спогадів про подію;
- симптомів негативного впливу на когнітивну функцію та настрої – втрата пам'яті щодо значних нюансів події (дисоціативна амнезія), стійкі та перебільшені негативні переконання або очікування щодо себе, інших чи світу, постійні викривлені думки про причину або наслідки травми, які призводять до звинувачення себе чи інших, постійний негативний емоційний стан (наприклад, страх, жах, гнів, вина, сором), значне зниження інтересу до участі у важливих видах діяльності, відчуття відстороненості або відчуженості від інших, стійка нездатність відчувати позитивні емоції (наприклад, щастя, задоволення, любов);
- зміненої збудливості та реактивності – труднощі зі сном, дратівливість або спалахи гніву, безрозсудна чи саморуйнівна поведінка, проблеми з концентрацією, посилена реакція переляку, надмірна пильність.

У наш час низка зарубіжних авторів пропонує доповнити діагностику посттравматичних порушень іще однією категорією – посттравматичними особистісними

Що таке посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)? Чим він відрізняється від посттравматичного стресу?

– На сьогодні ПТСР розглядають як стан, що має нав'язливі спогади про нищівну травматичну подію. Спогади тривають >1 міс і турбують протягом декількох місяців після події. Для цього захворювання характерний сталий симптомокомплекс, який включає симптоми вторгнення, уникання, негативного впливу на когнітивну функцію та настрої, значне зниження інтересу або участі у важливих видах діяльності людини, відчуття відстороненості чи відчуженості від інших, змінену збудливість і реактивність.

ПТСР зазвичай виникає після латентного періоду, який може варіювати від декількох тижнів (до 4) до місяців (зазвичай не більш як 6).

Водночас гострий стресовий розлад (посттравматичний стрес) – це короткий період нав'язливих спогадів, що виникає через 1-3 доби після події та триває протягом 4 тиж після того, як людина стала свідком або учасником нищівної травматичної події.

Діагноз ґрунтується на критеріях, які також включають симптоми вторгнення, поганий настрій, симптоми дисоціації, уникання та збудження, але вони присутні протягом періоду від 3 днів до 1 міс.

Деколи ПТСР може розвиватися на тлі гострого стресового розладу (посттравматичного стресу), якщо він не був пролікований. Але саме час виникнення симптоматики та її тривалість є визначальними у встановленні діагнозу.

Як і чому еволюціонував термін ПТСР із 1980 року? Коли цей діагноз було вперше внесено до DSM-III?

– Психопатологічні аномалії, спричинені травмою, було визначено в 1952 році та занесено до першого видання DSM у розділ «Загальна реакція на стрес після впливу надзвичайного стресора, який був би травматичним майже для будь-кого» (Американська психіатрична асоціація, APA, 1952). Цей діагноз вилучено з класифікації в DSM-II (APA, 1968), але він повертається в DSM-III (APA, 1980) як ПТСР.

У DSM-III-R (APA, 1987) і DSM-IV (APA, 1994) визнають важливість індивідуальних відмінностей у реакції на травматичні стресори. Із появою DSM-IV це визначення перетворилося на двокомпонентну концепцію. Критерій A1 стверджує, що «особа пережила, була свідком або зіткнулася з подією або подіями, які включали реальну смерть чи загрозу смерті, серйозні травми або загрозу для фізичної цілісності себе чи інших». Критерій A2 враховує індивідуальність суб'єктивного погляду («реакція людини включала сильний страх, безпорадність або жах»). Окрім того, концепція травматичної події була додатково розширена, щоби включити знання про завдання серйозної шкоди або про загрози близькій людині. Поточна версія DSM (DSM-IV-TR; APA, 2000) підтримує двокомпонентний критерій A. Проте нещодавно опублікований проект для DSM-5 (APA, 2010) пропонує скасувати компонент A2. Це може потребувати навіть точнішого визначення критерію A1. Перелік можливих видів віктимізації в критерії A в проекті DSM-5, наприклад, включає пряме опромінення,

непрямий вплив травми (вторинна травматизація), а також свідство травматичних подій і хронічний професійний вплив травматичних ситуацій; цей перелік може сприяти кращому визначенню зазначеного критерію.

В Україні ми користуємося міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10); симптоми ПТСР визначені так:

- а) хворий має пережити дію стресової події або ситуації;
- б) стійкі спогади чи «пожвавлення» стресора в нав'язливих ремінісценціях, яскравих спогадах або снах, що повторюються, чи повторне переживання горя за ситуацій, які нагадують або асоціюються зі стресором;
- в) хворий має проявляти фактичне уникнення чи прагнення уникнути обставин, що нагадують або асоціюються зі стресором;
- г) наявність будь-якого з двох симптомів: психогенна амнезія (або часткова, або повна) відносно важливих аспектів періоду дії стресора. Стійкі симптоми підвищення психологічної чутливості чи збудливості (що не спостерігалися до дії стресора).

У МКХ-11 уперше з'являється такий термін, як комплексний ПТСР (кПТСР). При кПТСР люди мають симптоми, що відповідають вимогам до ПТСР + додаткові елементи, як-от стійкі та поширені труднощі в регулюванні емоцій, негативні переконання щодо себе й міжособистісної діяльності (наприклад, зловживання алкоголем або вживання наркотичних речовин; суїцидальні думки, дії).

Якими є чинники ризику, основні прояви та потенційні наслідки ПТСР?

– Нині виділяють декілька типів чинників ризику ПТСР, до яких належать перелічені нижче.

Тип 1 – короткострокова, несподівана травматична подія (сексуальне насильство, природні катастрофи, ДТП, снайперська стрілянина, вибух снаряду).

Основними характерними рисами цієї події є:

- одиничний вплив, що несе загрозу й потребує активізації можливості індивіда до механізмів самоволодіння;
- ізольоване, досить рідкісне травматичне переживання;
- несподівана, раптова подія;
- подія залишає незабутній слід у психіці індивіда (він часто бачить сні, в яких присутні ті чи інші аспекти події), сліди в пам'яті мають більш яскравий і конкретний характер, аніж спогади про події, що належать до типу 2.

Така подія з великим ступенем імовірності призводить до виникнення типових симптомів ПТСР: нав'язливої розумової діяльності, пов'язаної з подією, симптомів уникнення та високої фізіологічної реактивності. При такій події з великим ступенем імовірності проявляється класичне повторне переживання травматичного досвіду. Швидке відновлення нормального функціонування відбувається рідко та є малоімовірним.

Тип 2 – постійний і повторюваний вплив травматичного стресора – серійна травматизація або пролонгована травматична подія (повторюване фізичне чи сексуальне насильство, бойові дії). Характерними ознаками є:

розладами (posttraumatic personality disorder, PTPD), оскільки присутність хронічних симптомів ПТСР часто проявляється впродовж всього подальшого життя людини, котра пережила масовану психотравму. Безумовно, така травма здатна залишити відбиток у душі людини та спричинити патологічну трансформацію особистості; вона проявляється в почуттях сорому або провини, хворому важко контролювати свої емоції, періоди втрати уваги та концентрації (дисоціації), фізичні симптоми, як-от головний біль, запаморочення, біль у грудях і животі, відсторонення від друзів і сім'ї, труднощі міжособистісних відносин, деструктивна чи ризикована поведінка, наприклад, зловживання алкоголем або вживання наркотичних речовин, суїцидальні думки, дії.

Як ПТСР пов'язаний з імпульсивною та ризикованою поведінкою? Зокрема, чи існує зв'язок між ПТСР і курінням або іншими шкідливими звичками?

ПТСР є руйнівним станом психічного здоров'я, пов'язаним із несприятливими наслідками для здоров'я та соціальними наслідками, зокрема з поганим фізичним здоров'ям, нестачею фінансів, безробіттям, ув'язненням, самогубством. Теоретичні моделі висувають імпульсивність як головний чинник, що опосередковує несприятливі наслідки, пов'язані з ПТСР. Імпульсивність сильно корелює як з тяжкістю ПТСР, так і з чутливістю до загроз. Окрім того, тоді як когнітивна імпульсивність тісно пов'язана з психофізіологічною реактивністю, поведінкова імпульсивність пов'язана як з тяжкістю ПТСР, так і з психофізіологічною реактивністю в чоловіків, але не в жінок. Поведінкова імпульсивність може бути значним предиктором як тяжкості ПТСР, так і несприятливих соціальних наслідків, як-от агресивна поведінка разом із вербальними та фізичними конфліктами через неправильне тлумачення нових, але нешкідливих подразників. І навпаки, когнітивна імпульсивність може бути клінічно значущою ознакою впливу травми, особливо в контексті планування лікування.

Встановлено, що особи, які зазнали травм і мали ПТСР, були схильними до ризикованої та самодеструктивної поведінки. Особи, котрі страждають на ПТСР, можуть мати ризиковану й самодеструктивну поведінку (вживання алкоголю, наркотичних речовин, самоушкодження, суїцидальні дії, поведінка з немотивованим ризиком для здоров'я та життя), щоб упоратися із симптомами, пов'язаними з травмою та стражданнями. Таким чином виявляється позитивний зв'язок між ступенем тяжкості симптомів ПТСР і ризикованою та самодеструктивною поведінкою. Наявність цього зв'язку знайшла відображення в діагностиці симптомів ПТСР; такі симптоми є одним із критеріїв (Е2) ПТСР.

Серед осіб із симптомами ПТСР у сучасних дослідженнях виявляють велику кількість курців. Вживання нікотину в групі хворих із ПТСР є вдвічі більшим порівняно з особами без таких симптомів. Намагання знизити рівень тяжкості симптомів – саме так коментують дослідники збільшення курців серед хворих із ПТСР. Якщо говорити в контексті війни в Україні починаючи з 2014 року, то існує широке поширення прямого впливу травмуючих подій, пов'язаних із війною (65%), серед внутрішньо переміщених осіб (ВПО) порівняно зі значною меншістю (23%) людей, які живуть у містах (ВПГ). Вчені виявили підвищену поширеність симптомів ПТСР, які також рівномірно розподілялися за декількома соціально-демографічними факторами. Говорити про ситуацію станом на зараз ще рано. Формування ПТСР в Україні тільки почалося з новою хвилею. Зараз загострюються ті проблеми, які вже були (джерело: журнал Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology).

Чи існують особливості ведення ПТСР в умовах війни?

Наразі перша ланка допомоги особам із ПТСР – проведення психотерапії. Робота є тривалою та потребує певної кількості сесій для подолання основних симптомів захворювання. Ми повинні розуміти, що ПТСР діагностується через декілька місяців після травмувальної події. Під час проведення психотерапії людина має перебувати в затишному та безпечному місці. Цих заходів може бути недостатньо, тому до терапії залучають психофармакотерапію. Вплив цих речовин здатен змінити реакцію людини на подразники, що може бути небезпечним для пацієнта. З огляду на це лікування ПТСР потребує адекватнішого індивідуального підходу та надання допомоги в безпечному місці. Для уникання хронізації розладу лікування проводять після

того, як людина виведена з потенційно небезпечного місця перебування.

В умовах війни дуже важливо проводити профілактичні психологічні заходи після отримання важкого стресу (перебування під обстрілами, повернення з полону тощо).

Якою є роль лікарів первинної ланки у веденні ПТСР?

Роль лікарів первинної ланки неможливо переоцінити. Як зазначається в патогенезі захворювання, воно розвивається через певний проміжок часу після перенесеної травми. Саме первинне звернення до лікарів первинної ланки може допомогти зафіксувати симптоми ПТСР із використанням сучасних методів дослідження (насамперед це опитувальники на виявлення ПТСР – клінічне інтерв'ю для пацієнтів із ПТСР (CAPS), опитувальник щодо симптомів ПТСР (PTSD Checklist), PCL-5, Міссісіпська шкала ПТСР тощо. Основним методом допомоги під час виявлення симптомів ПТСР є психотерапевтичний шлях. Отже, завдяки навчання лікарів первинної ланки азам психотерапевтичної роботи, основним методам самопомоги ми зможемо в разі збільшити кількість пацієнтів, які отримують необхідну психологічну допомогу. Чи піде пацієнт до іншого лікаря (психіатра чи психолога), невідомо, але отримана допомога на рівні первинної ланки дасть змогу зменшити рівень тяжкості симптомів і покращити стан хворого.

Який алгоритм надання первинної допомоги при ПТСР?

Алгоритм надання первинної допомоги за ПТСР складається з певних етапів.

На першому етапі потрібно встановити наявність ризику до формування ПТСР: участь у травматичних подіях, як-от катастрофа, війна, сексуальне чи фізичне насилля, ДТП, тортури тощо або в членів сімей учасників екстремальних/травматичних подій.

На другому етапі за наявності окремих симптомів для верифікації ПТСР у пацієнтів групи ризику використовуємо стандартизований опитувальник, який містить 7 запитань. Позитивна відповідь на ≥ 4 запитань свідчить про ймовірність наявності ПТСР (табл.).

Таблиця. Стандартизований опитувальник для верифікації ПТСР		
№ з/п	Запитання	Варіанти відповіді
1	Чи уникаєте ви нагадувань про травматичну подію шляхом намагання відсторонитися від певних місць, людей або діяльності?	Так
		Ні
2	Чи втратили ви інтерес до діяльності, яка колись була важливою або приємною?	Так
		Ні
3	Чи стали ви почуватися більш віддаленим або ізольованим від інших людей?	Так
		Ні
4	Чи втратили ви здатність переживати почуття любові або прихильності до інших людей?	Так
		Ні
5	Чи почали ви думати, що немає жодного сенсу будувати плани на майбутнє?	Так
		Ні
6	Чи виникли у вас проблеми із засинанням або сном?	Так
		Ні
7	Чи стали ви нервовішим або дратівливішим через звичайний шум або рух?	Так
		Ні

На третьому етапі в пацієнтів з імовірним ПТСР проводять аналіз суїцидальних намірів за допомогою такого запитання: «Чи часто впродовж останнього місяця вас турбували думки про вчинення самогубства?». Пацієнтів із високим ризиком суїциду скеровують на вторинну медичну допомогу.

На четвертому етапі обов'язковим компонентом медичної допомоги пацієнту з імовірним ПТСР є надання в доступній для нього формі інформації про стан його здоров'я, перебіг захворювання, рекомендацій щодо лікування в усній і письмовій формах. Бажано надати хворому Інформаційний лист «Посттравматичний стресовий розлад» (<http://www.dec.gov.ua/mtdd/ptsr.html>).

На п'ятому етапі лікування щодо ПТСР у закладі охорони здоров'я (ЗОЗ), де пацієнту надають первинну медичну допомогу, має містити елементи психотерапії та передбачає такі заходи:

- ▶ проведення психоосвіти щодо наслідків травми, травматичного досвіду;

- ▶ формування терапевтичного альянсу: допомога в отриманні консультацій із медичних, юридичних, соціальних питань; використання технік залучення пацієнта до психотерапевтичного процесу; визначення, обговорення, оптимізація очікувань від терапії, а також із використанням різних моделей взаємодії (керівництво, контрактна, партнерство);
- ▶ психодіагностична оцінка травматичного досвіду з визначенням ресурсів, потреб, резервів психіки, а також оцінка наслідків травми з використанням дезактуалізації гострих емоційних переживань і реакцій, які потенційно перешкоджатимуть якісній психотерапії;
- ▶ підвищення рівня комплаєнсу (мотиваційний тренінг, комплаєнс-терапія);
- ▶ формування безпечного терапевтичного середовища.

Лікар загальної практики – сімейний лікар може скерувати пацієнта на проведення немедикаментозних втручань, зокрема психотерапії, до ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу.

Психофармакотерапія включає персоніфіковане використання ансіолітиків, антидепресантів, атипичних атіпсихотиків і снодійних препаратів.

Психотерапія має такі методики: психотерапія першого вибору – травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія, специфічна когнітивно-біхевіоральна психотерапія, когнітивно-реконструктивна тривала терапія впливу, розповідна експозиційна терапія, коротка еклектична психотерапія; психотерапія другого вибору – тренінг імунізації проти стресу D. Meichebaum, пацієнт-центрована психотерапія C.R. Rogers, міжособистісна психотерапія G. Klerman.

На шостому етапі проводять безпосередню роботу з травмою, травматичним досвідом, а також моніторинг динаміки стану пацієнта в процесі психотерапії.

Сьомий етап – це проведення підтримувальної терапії у вигляді закріплення навичок, отриманих на попередніх етапах; рефлексія підвищених рівнів психологічної, психічної, соціально-трудова адаптації через опанування та відпрацювання індивідуального (самого для цього пацієнта) комплексу певних психотерапевтичних програм.

Восьмий етап є завершальним – спільні з пацієнтом уточнення й аналіз соціальних, психологічних, психічних надбань у процесі психотерапевтичного втручання; об'єктивізація динаміки позитивного впливу лікування.

Тривалість психотерапевтичних інтервенцій становила від 20 до 40 хв на сеанс, періодичність – 2-3 р/тиж, загальна кількість сеансів – від 18 до 20.

Як можна зменшити ймовірність розвитку ПТСР? Які корисні ресурси порадите лікарям і пацієнтам?

Для зменшення ймовірності розвитку ПТСР ми розглядаємо чинники, які лімітують розвиток симптомів ПТСР, – здатність до своєчасної інтеграції травматичного досвіду інших у своє життя, підвищити здатність людини до емоційного самоконтролю, формування адекватної самооцінки. Наявність соціальної підтримки також позитивно впливає на профілактику розвитку симптомів ПТСР.

Дуже важливо набути навичок самопомоги. Вищезазначені чинники працюють тоді, коли людина повертається додому та перебуває в безпечному місці. Не менш важливо допомогти відразу після отримання психологічної травми. Зокрема, первинна психологічна допомога під час бойових дій необхідна для військово-вслужбовців, які вперше беруть у них участь. Про першу психологічну допомогу в бою можна дізнатися з відео (доступ за QR-кодом праворуч).

Особи, які перебувають в укритті, страждають не менше. Страх за своє життя та здоров'я є чинником розвитку ПТСР. У цих обставинах можна використовувати низку технік, як-от медитація «Безпечне місце» (доступ за QR-кодом праворуч).

Елементи самопомоги, які будуть корисними під час воєнних дій, можна опанувати за допомогою відеоуроку (доступ за QR-кодом праворуч).

На жаль, неможливо підготуватися до всіх небезпек, які трапляються в житті, але ми можемо навчитися мінімізувати негативний вплив цих подій.

Підготував Олексій Терещенко



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

Соматично незрозумілі синдроми та функціональні розлади з погляду психіатра

У червні відбулася конференція «Внутрішня медицина в умовах сучасних викликів», організована кафедрою внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), громадськими організаціями «Академія внутрішньої медицини» (м. Київ) і «Польське медичне товариство в Україні ім. А.С. Свінціцького» (м. Київ). Ця зустріч була присвячена питанням діагностики, лікування, а також профілактики захворювань на засадах доказової медицини.

Були заслухані доповіді провідних лікарів і науковців різних спеціальностей з актуальних питань надання медичної допомоги пацієнтам терапевтичного профілю, зокрема й у період воєнного стану в умовах обмежених ресурсів.

Серед інших у конференції взяв участь лікар-психіатр медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ), кандидат медичних наук Сергій Олександрович Маляров із доповіддю «Функціональні розлади: погляд психіатра на соматично незрозумілі синдроми».

Цікавим і важливим є таке питання: як у практиці лікаря пов'язуються риси особистості, тривожні розлади та соматичні симптоми як прояви психічних розладів. Існує певна кількість пацієнтів, котрі звертаються до сімейного лікаря, не маючи реальної органічної патології. Зазвичай причинами звернення по допомогу є не специфічний набір симптомів, а їхні гострота, контрастність щодо суб'єктивного попереднього тілесного досвіду, напади неприємних відчуттів, тривалі тяжкі відчуття і навіть порушення функціонування, яке вони завдають. Певну роль відіграє і уявлення хворого про те, чим це зумовлено та що такий стан спричинить згодом.

Згадаємо, що Всесвітня організація охорони здоров'я пропонує вважати захворюванням стан порушення функціонування організму в зовнішньому середовищі (в сім'ї, на роботі тощо).

Досить часто симптоми захворювання супроводжує стан тривоги. Втім, буває непросто розпізнати тривожні розлади, адже сьогодні тривога є нормою життя (бажання людини рідко співпадають з її можливостями). Тривога – це відчуття, яке допомагає зробити компромісний вчинок. Однак, коли тривога є надмірною, з'являються сумніви, які заважають ухвалювати розумні рішення. Отже, із цієї причини в житті спостерігається чимало проблем.

Щоб відрізнити справжній тривожний розлад від звичайного відчуття тривоги, пропонується скористатися такими критеріями для діагностики тривожно-фобійних розладів:

- тривога, цілком обумовлена певними ситуаціями, які є об'єктивно безпечними;
- ці ситуації зумовлюють їхнє уникнення чи страх;
- тривога може варіювати від легкого ступеня до відчуття жаху;
- поява вегетативних симптомів, що спричиняють вторинні страхи;
- суб'єктивна тривога не залежить від об'єктивної оцінки оточуючих;
- тривога передуює ситуації, здатній зумовити страх.

Характерним проявом тривожно-фобійного розладу є панічний напад із такими симптомами: задишка чи відчуття нестачі повітря, запаморочення, нестійкість, нудота, пришвидшене серцебиття, тремтіння, пітливість, задуха, абдомінальний дистрес, деперсоналізація та дереалізація, парестезії, припливи або озноб, біль чи неприємні відчуття в грудях, страх смерті, страх збожеволіти / втратити самоконтроль, позиви на сечовипускання.

Складнішим для виявлення психічним розладом є генералізований тривожний розлад (ГТР), для якого характерна не тривога безпосередньо, а постійне відчуття тривожності. Вона відрізняється від страху відсутністю об'єкта, що спричиняє цей психічний стан. Тривожність супроводжується очікуванням на неприємну подію: щось має трапитися, але невідомо, що саме. Такий стан зумовлює набагато більше страждань, ніж фобія, коли об'єкт негативної емоції відомий.

До критеріїв ГТР належать:

- надмірне занепокоєння і тривога щодо різних подій та дій;
- неможливість контролювати занепокоєння;
- тривога асоціюється з ≥ 3 симптомами:
 - ✓ занепокоєння чи відчуття безвиході;
 - ✓ підвищена стомлюваність;
 - ✓ труднощі зосередження чи відсутність рішення;
 - ✓ дратівливість;
 - ✓ м'язова напруга;
 - ✓ порушення сну.

Іншими критеріями ГТР можуть бути тремтіння, запаморочення, пітливість, порушення концентрації уваги, настороженість, пришвидшене серцебиття, задишка, ядуха, пригнічений настрій. Перебіг розладу буває хронічним, поширеним і таким, що порушує працездатність.

У психологів (не у психіатрів) існують терміни free-floating anxiety (тривога, що вільно плаває) і фрустрація. Вони не є клінічними, проте можуть відображати характер розладів. Free-floating anxiety – це відчуття напруження, за якого сама тривога не усвідомлюється. Фрустрація – стан постійного негативного напруження від усвідомлення певних обставин, на які неможливо вплинути, але котрі порушують життя. Якщо фрустрація досягає надмірного рівня і з'являється відчуття, що до тривоги додаються інші симптоми з вищезазначеного переліку, можна говорити про наявність функціонального розладу, а ознаки порушення соматичного здоров'я стають приводом для звернення до лікаря.

Що стосується питання про те, як саме формуються окремі тривожні симптоми: якщо порушення провідникових шляхів головного мозку та центральної нервової системи пов'язані з порушенням функцій у структурах не самих вищих рівнів, як-от мигдалеподібне тіло, можуть розвиватися панічні напади і фобії. За порушень, що відбуваються в структурах вищих рівнів (кортико-стріато-таламо-кортикальний ланцюжок), розвивається стан постійної надмірної напруги. Водночас варто зважати на те, що рівень серотоніну є величиною індивідуальною і жодного стосунку до розвитку стану тривоги не має. Проте важливим патогенетичним моментом у розвитку тривоги є порушення збудження серотонінергічних рецепторів.

Головна особливість соматоформних розладів – повторне пред'явлення соматичної симптоматики одночасно з наполегливими вимогами медичних обстежень, незважаючи на їхні повторні негативні результати та запевнення лікарів, що симптоми не мають соматичної природи. Якщо в хворого наявні якісь соматичні захворювання, вони не пояснюють природи та ступеня виразності симптомів або страждань чи скарг пацієнта.

Для соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи характерним є те, що симптоматика, яка пред'являється пацієнтом, схожа на ту, що з'являється в разі ушкодження органа чи системи органів, переважно або повністю контрольованих вегетативною нервовою системою, тобто серцево-судинної, шлунково-кишкової, дихальної, сечостатевої систем.

Зазвичай симптоми бувають двох типів, жоден з яких не свідчить про порушення конкретного органа чи системи. Перший тип симптомів – це скарги, засновані на об'єктивних ознаках вегетативного роздратування, як-от пришвидшене серцебиття, пітливість, почервоніння, тремор і страх та занепокоєння щодо можливого порушення здоров'я. Другий тип симптомів – суб'єктивні скарги неспецифічного чи мінливого характеру, як-от швидкоплинні болі усіх ділянок тіла, відчуття жару, тяжкості, втоми або здуття живота, які пацієнт зіставляє з будь-яким органом.

У практиці для визначення цих станів можна вживати такі терміни та синоніми: кардіальний невроз, синдром Да Кости, гастроневроз, нейроциркуляторна астенія. Психогенні форми: аерофагія, кашель, діарея, диспепсія, метеоризм, синдром подразненого кишечника, пілороспазм, дизурія, часте сечовипускання, гикавка, глибоке та часте дихання.

Спільними для цих станів є:

- психологічний дистрес (як причина і як наслідок), зазвичай не висловлюваний або такий, що не виявляється в первинній практиці;
- конкретна симптоматика, яка визначається преморбідними рисами особистості та пропорцією емоційно-когнітивної переробки.

Найтипівішими функціональними розладами є синдром подразненого кишечника, хронічні болі в ділянках малого таза та попереку, а також фіброміалгія.

Існують певні відмінності в класифікаційних підходах до функціональних соматичних синдромів. Так, соматичні

класифікації передбачають обов'язковість специфічних симптомів, що свідчать про належність розладу до певного органа чи системи. Водночас психіатричні класифікації наголошують на розмаїтті та чисельності симптоматики, а також на її зв'язку із психологічними порушеннями.

В методології актуальних класифікацій термін «соматичний» підкреслює незалежність діагностичних критеріїв від психологічних або психопатологічних аспектів, а за використання терміна «психіатричні (соматоформні) розлади» ігнорується значення коморбідної соматичної патології.

Загальними психологічними характеристиками пацієнтів із функціональними розладами та соматично незрозумілими синдромами є необ'єктивний виклад історії хвороби; максимальне перебільшення і драматизація явищ, що відчуються; нехтування або заперечення психологічних (особистісних і міжособистісних) та мікросоціальних причин «фізичного» страждання; абсолютна переконаність у наявності органічної природи страждання; труднощі в емоційному реагуванні як у повсякденному житті, так і у взаємовідносинах з оточенням щодо хвороби; надмірна дратівливість до тих, хто оточує хворого.

В загальномедичній практиці при веденні таких пацієнтів слід розуміти те, як відбувається соматична трансформація тривоги. Характерним є те, що феномен переживання й описування пацієнтом власних емоцій та настрою відбуваються через тілесні скарги й прикраси у зв'язку з ними. Найчастіше спостерігаються соматовегетативні скарги, що відображають тривалість фрустрації: біль у животі, диспепсія, біль у грудях, підвищена стомлюваність, запаморочення, інсомнія, головний біль. Такі скарги (як окремо, так і в комбінації) були підставою для відвідування в понад половини пацієнтів при первинному зверненні до медичного закладу. В одному з досліджень продемонстровано таке: щонайменше 1 із цих симптомів зазначали в скаргах 38% хворих при первинному зверненні до загальносоматичної установи, але лише в 15% цих пацієнтів упродовж подальших 3 років діагностувалася відповідна органічна патологія. Водночас імовірність діагностування тривожного розладу становила 70%, якщо хворий також скаржився на порушення емоційно-вольової сфери, та лише 20%, якщо не було психологічних скарг.

Очевидність коморбідності ГТР і соматоформного розладу визначається тим, що соматоформний розлад може бути одним із варіантів прояву ГТР. Доречно вважати, що соматоформний розлад є одним зі способів презентації пацієнтом своєї тривоги (чи тривожності), що досягла рівня порушення соціального функціонування.

Приклад діагнозу: ГТР; соматотропний вегетативний розлад, синдром подразненого кишечника.

Щоб своєчасно виявити причину соматоформного розладу, слід дотримуватися правил менеджменту. По-перше, варто визнавати, що пацієнт має реальні соматичні симптоми, які засмучують його, із супутніми психологічними порушеннями, а не висловлювати підозри щодо симуляції страждання. По-друге, із самого початку спілкування з хворим слід розглядати можливість соматоформного розладу, але не ставити перед собою завдання встановити психіатричний діагноз. По-третє, необхідно пам'ятати про емпатичну позицію і роль просвітництва, а не приймати імперативну конфронтацію. Також важливо уникати зайвих обстежень та консультацій, бути обережним у спробах виявити додаткові симптоми.

Лікування соматоформного розладу має спрямовуватися на підвищення функціонування, а не на усунення симптомів (менеджмент хвороби проти лікування). Крім того, важливими є спрямованість на зміну стереотипу поведінки, що склався, і зменшення стресового реагування з можливою участю в процесі терапії найближчих членів сім'ї.

Медикаментозну терапію слід використовувати в комплексних реабілітаційних закладах з обов'язковим визначенням симптомів-мішеней.

Підготував **Олександр Соловійов**

Захист нейроваскулярного юніту — нова терапевтична ціль при черепно-мозковій травмі

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найпоширеніших форм нейрохірургічної та неврологічної патології у всьому світі [1]. Сучасні дані свідчать про те, що сьогодні в усьому світі спостерігається зростання частоти травматизму; Україна – не виняток.

ЧМТ в Україні та світі: сучасний стан проблеми

ЧМТ є важливою медико-соціальною проблемою. Щороку майже в 10 млн потерпілих у всьому світі з'являється тяжка ЧМТ, яка супроводжується госпіталізацією, тривалою інвалідністю або смертю [2-4]. Частота ЧМТ у країнах Європейського Союзу (ЄС) становить ≈235 випадків на 100 тис. населення на рік [5, 6]. Смертність від ЧМТ у країнах ЄС – 15 випадків на 100 тис. населення на рік [7-9]. Майже в 5,3 млн потерпілих у США та в 6,2 млн у країнах ЄС спостерігають пов'язані із ЧМТ інвалідність, фізичні розлади, хворобу чи обмеження в соціальній сфері [2, 3].

В Україні щороку майже у 100 тис. потерпілих відзначали ЧМТ (Лехан В.М., Гук А.П., 2010). Частота внутрішньочерепних травм становила 19,6 на 10 тис. населення на рік. За 1 рік в Україні через ЧМТ помирало >11 000 хворих, тобто смертність становила 24 випадки на 100 тис. населення на рік (Шлапак І.П. і співавт., 2005); 55% помирили на догоспітальному етапі, а 41% – на госпітальному, що перевищує госпітальну летальність у розвинених країнах у >1,5 раза [10, 11].

Україна донедавна посідала 5-те місце в Європі за показниками смертності через дорожньо-транспортні пригоди (ДТП). За оцінкою Світового банку, втрати економіки України через ДТП щороку перевищували 5 млрд доларів США.

Останніми місяцями актуальність питання лікування та реабілітації постраждалих із ЧМТ і черепно-мозковими пораненнями (ЧМП) значно зросла, що пов'язано з початком повномасштабної війни на території України.

У структурі вогнепальних поранень голови переважають ушкодження м'яких тканин (49-55%). Під час локального збройного конфлікту на сході України (АТО 2014-2017 рр.) поранення м'яких тканин голови діагностовані в 53% [12, 13].

Непроникні поранення голови під час Другої світової війни становили 17% у структурі вогнепальних ЧМП, війни в Афганістані – 10%, збройного конфлікту в Чечні та на Північному Кавказі – 18%, під час локального збройного конфлікту на сході України в ході АТО (2014-2017 рр.) – 23% [13, 14].

Проникні ЧМП з'являються частіше, ніж непроникні, але рідше за вогнепальні ушкодження м'яких тканин голови. Під час Другої світової війни проникні ЧМП відзначені у 28% поранених, війни в Афганістані – у 40%, збройного конфлікту на Північному Кавказі – у 30%, АТО 2014-2017 рр. – у 41% [13, 14]. Під час війни в Афганістані ізольовані ЧМП діагностовано в 69% спостережень, поєднані – у 20%, множинні – в 11%. У збройних конфліктах на Північному Кавказі спостерігали чітку тенденцію до зменшення частоти ізольованих ЧМП і збільшення поєднаних та множинних: так, поєднані ЧМП у 1994-1998 рр. відзначали у 22% поранених, у 1999-2002 рр. – у 35%, множинні – відповідно в 13 і 16% [14, 15].

Найпоширенішими за умов сучасних локальних війн і збройних конфліктів є множинні рани, спричинені фрагментами вибухового пристрою, які зумовлюють ушкодження декількох анатомічних зон. Умови ведення

бойових дій, особливості вогнепальної зброї, яка застосовується на сході України, докорінно відрізняються від раніше відомих збройних конфліктів [12].

Отже, ЧМТ супроводжується високою летальністю й інвалідизацією хворих, тяжкими наслідками зі стійкою тимчасовою втратою працездатності. Саме ЧМТ є однією з найрозповсюдженіших причин захворюваності та летальних наслідків серед молодих соціально активних осіб. Відповідно до даних різних джерел, інвалідами стають 19,0% потерпілих, а зниження працездатності спостерігається в 47,0-51% потерпілих. Окрім того, ЧМТ спричиняє значні економічні витрати для родини, суспільства та держави загалом.

Первинні та вторинні фактори ушкодження головного мозку. Роль системи нейромоніторингу в лікуванні ЧМТ

Окрім механічного ушкодження головного мозку (ГМ), що з'явилося безпосередньо після ЧМТ (первинні ушкодження), за даними ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», існує високий ризик вторинних ушкоджень, які часто недооцінюють; вони додатково збільшують смертність при ЧМТ на 20-25% [15, 16]. Водночас вторинні ушкодження ГМ є потенційно оборотними, а первинні (несумісні з життям) відзначають лише у 39-45% потерпілих, які померли [16, 17]. Отже, майже 50% летальних наслідків можна запобігти.

Наразі немає ефективних методів лікування, здатних зменшити первинні ушкодження ГМ. Однак певні лікувальні заходи можуть мінімізувати вторинні ушкодження ГМ, спричинені впливом внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ), гіпертермії, гіпоксії та ішемії ГМ.

Запровадження загальноприйнятого за кордоном критерію тяжкої ЧМТ (кращий бал за ШКГ після стабілізації ≤8 балів) дозволило стандартизувати визначення тяжкої ЧМТ. Одним із важливих досягнень у лікуванні тяжкої ЧМТ є введення клінічних протоколів лікування. Доведено, що такі протоколи, засновані на принципах доказової медицини, забезпечили покращення неврологічних результатів. Етапи лікування, проведені згідно з протоколом, відрізняються багатьма ключовими моментами (як-от тип і послідовність оперативного втручання), проте загальною є концепція інтенсифікації лікування до досягнення мети (наприклад, певний рівень внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) або церебрального перфузійного тиску (ЦПТ), насичення тканини мозку киснем (ptiO₂), показників мікродіалізу). На основі аналізу змін ВЧТ, ЦПТ, кровообігу головного мозку (КГМ) та оксигенації ГМ можлива оцінка ефективності профілактики й корекції факторів вторинного ушкодження ГМ. На думку дослідників, основою цієї оцінки мають бути комп'ютерні системи реєстрації та аналізу зазначених параметрів. В Україні вже давно є нагальна потреба запровадження систем нейрофізіологічного моніторингу в потерпілих при ЧМТ. На сьогодні клінічні центри, де рутинно проводиться нейромоніторинг

(моніторинг ВЧТ, ЦПТ, оксигенації ГМ) при тяжкій ЧМТ, зазвичай є винятком, а не правилом.

Наявність ВЧГ у більшості хворих визначає тяжкість перебігу та прогноз. Застосування системи нейрофізіологічного моніторингу дозволяє проводити персоналізоване лікування ЧМТ, коли використання тих чи інших терапевтичних засобів у режимі реального часу залежить від індивідуальних показників ВЧТ, ЦПТ, оксигенації ГМ і тканинного мікродіалізу (індивідуалізація лікування).

Сучасні рекомендації щодо лікування тяжкої ЧМТ у дорослих складаються з високоякісних звітів про докази, але вони більше не супроводжуються протоколами управління, оскільки для цього потрібен експертний висновок, щоб подолати розрив між опублікованими доказами та доглядом за пацієнтами. У 2020 р. консенсусна група зі 42 досвідчених і активно практикуючих лідерів думок щодо тяжкої ЧМТ із 6 континентів зібралася разом, щоб створити сучасний протокол ЧМТ для дорослих пацієнтів із встановленими моніторами ВЧТ і кисню в мозку [18].

Попередньо створивши протокол для лікування пацієнтів лише з моніторингом ВЧТ, розробники звернули увагу на пацієнтів, які мали монітор кисню в мозку на додаток до монітора ВЧТ. Протоколи управління були розроблені за допомогою консенсусного підходу, заснованого на методі Delphi, та завершені на особистій зустрічі. Результатом такого підходу було створення 3 окремих протоколів лікування, кожен з яких складався з 3 рівнів, відповідно до яких вищі рівні передбачають лікування з вищим ризиком. Один протокол стосується лікування підвищення ВЧТ, коли оксигенація ГМ є нормальною; другий стосується лікування гіпоксії мозку з нормальним ВЧТ; у третьому розглядається ситуація, коли наявні як внутрішньочерепна гіпертензія, так і гіпоксія ГМ. Комісія порушувала питання щодо переливання крові й управління штучною вентиляцією легень під час розробки різних алгоритмів. Автори дійшли висновку, що протоколи призначені для допомоги клініцистам у веденні пацієнтів як із монітором ВЧТ, так і з монітором кисню в мозку, але вони не відповідають ні стандарту догляду, ні заміні продуманого індивідуального управління. Ці протоколи слід використовувати в поєднанні з рекомендаціями щодо основного догляду та лікування, нещодавно опублікованими спільно з Seattle International Brain Injury Consensus Conference [19].

Як і запобігання ВЧГ, визначення показань до виконання оперативного втручання, його строків, обсягу та методу має вирішальне значення. На основі аналізу результатів багатоцентрових проспективних рандомізованих досліджень Американською асоціацією нейрохірургів створені й оприлюднені рекомендації з хірургічного лікування ЧМТ, однак багато питань залишаються невирішеними та потребують подальшого вивчення.

Незважаючи на значний інтерес наукового світу до проблеми ЧМТ, механізми, які лежать в основі розвитку нейродегенеративних процесів за ЧМТ, залишаються нез'ясованими. За останні два десятиліття молекулярні механізми загибелі нейронів після ЧМТ були розібрані багатьма групами. Ці механізми містять складні комбінації некрозу, апоптозу, некроптозу, а також



А.Г. Сірко

автофагії [20, 21]. Розуміння таких шляхів надасть змогу застосовувати патогенетично обґрунтовану схему лікування пацієнтів із ЧМТ.

Первинні та вторинні ураження ГМ при ЧМТ. Перебіг патологічних процесів на клітинному рівні

Було встановлено, що перебіг ЧМТ і прогноз її наслідків залежать від вираженості первинних та вторинних уражень ГМ [22-25]. Первинні ураження є безпосереднім наслідком церебральної катастрофи. В момент травми нейрони, гліальні клітини, кровоносні судини зазнають впливу сил зсуву внаслідок обертального прискорення, стискання й розтягування, спричинених прискоренням і гальмуванням, а також контактом із кістковими виступами основи черепа. Залежно від агресивності ушкоджувального чинника з'являється той чи інший об'єм первинного ураження речовини ГМ. До первинних травматичних ушкоджень ГМ належать дифузне аксональне ушкодження, вогнища забою та розміщення ГМ, певні первинні внутрішньочерепні крововиливи, розриви стовбура мозку тощо.

Первинне ушкодження зумовлює виникнення вторинних патологічних процесів: порушення КГМ, обміну речовин, іонного гомеостазу, запалення, вивільнення ексайтотоксичних амінокислот, вільних радикалів (ВР), кровотечі, набряку ГМ, що спричиняють вторинну травму мозку. При ЧМТ численні первинні та вторинні ушкодження нерідко збігаються в часі. Однак навіть якщо внаслідок ЧМТ нібито виникає лише один тип ушкодження, протягом хвилин, годин і діб запускаються численні клітинні та молекулярні процеси, які є проміжною ланкою в ушкодженні клітин [26-29].

Вторинні ушкодження погіршують стан травмованого ГМ і нерідко мають негативний вплив на результати лікування ЧМТ [30]. Протягом останніх 30 років проведені численні дослідження, присвячені вивченню низки вторинних ушкоджень, які є наслідком первинної механічної травми ГМ.

Основною збуджувальною амінокислотою в тканині ГМ є глутамат [31]. Стимуляція глутаматом рецепторів постсинаптичних лігандзалежних іонних каналів NMDA, AMPA (альфа-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропіонат) і кайнат зазвичай є короточасною, але якщо вона триває, нейрони гинуть. Це явище отримало назву ексайтотоксичності. Рівень глутамату в потерпілих із ЧМТ визначали за допомогою мікродіалізу [32-34]. Відзначено зв'язок між високим рівнем глутамату, підвищенням ВЧТ, ішемічним ушкодженням тканини ГМ (гіпотензія, гіпоксемія) та несприятливими наслідками ЧМТ [32, 35].

ЧМТ спричиняє вироблення надлишку ВР. Вивчалися реактивні форми кисню та азоту при ЧМТ [36-38]. Ексайтотоксичність, спричинена надмірною стимуляцією глутаматом, зумовлює підвищення внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} , внаслідок чого активуються ензими, що формують ВР: ксантин-оксидаза, синтаза оксиду азоту та фосфоліпаза [39, 40]. Ексайтотоксичність зумовлює збільшення вмісту Ca^{2+} в мітохондріях, що спричиняє структурні зміни їх внутрішньої мембрани з руйнуванням ланцюга переносу електронів, унаслідок чого збільшується утворення реактивних форм кисню [41, 42]. Ацидоз посилює формування ВР, оскільки за низького рН з трансферину та феритину вивільняється залізо, яке, своєю чергою, активує продукцію ВР [43].

ВР спричиняють перекисне окислення ліпідів [44]. Подальші конформаційні зміни мембран зумовлюють втрату їхньої функціональної цілісності. Існує припущення, що ВР ушкоджують ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ); крім того, було виявлено, що поглиначі ВР знижують проникність ГЕБ і зменшують набряк ГМ. ВР здатні окислювати білки та ДНК, а клітини під впливом H_2O_2 зазнають апоптозу чи некрозу залежно від його концентрації [45].

Уже через 2,5 год після ЧМТ у пенумбрі кори ГМ виявляють компоненти комплементу [46]. Впродовж декількох годин після травми в ГМ виробляються прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6)

та фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) [47, 48]. ФНП- α спричиняє порушення проникності ГЕБ, а цитокіни насамперед зумовлюють запальну реакцію, діючи як хемоатрактанти для лейкоцитів. Значну кількість нейтрофілів у судинній системі кори ушкодженого ГМ виявляють уже через 2 год після ЧМТ; максимальна їх кількість у паренхімі мозку накопичується через 24-48 год, при цьому через 24 год після ЧМТ в ушкодженій ділянці ГМ виявляють макрофаги [49]. Реакція одноядерних клітин на ушкодження відзначається на 2-гу добу після травми та досягає максимуму через 5-6 діб [50]. Лейкоцити спричиняють вивільнення ензимів, ВР і медіаторів, що змінюють церебральну вазореактивність. Накопичення поліморфоядерних лейкоцитів пов'язане з прогресуванням набряку ГМ після ЧМТ [51].

Набряк ГМ – патологічне накопичення рідини в його паренхімі; він буває вазогенним і цитотоксичним [52-54]. Інші різновиди набряку ГМ – осмотичний, інтерстиційний (гідростатичний), гіперемічний – на сьогодні належать більше до етіології, ніж до фізичного розташування [55-57]. За результатами останніх досліджень, основним типом набряку ГМ при ЧМТ є клітинний [58]. ЧМТ спричиняє каскад подій: механічну деформацію, вивільнення нейромедіаторів, мітохондріальну дисфункцію [59-63], деполяризацію мембран, що зумовлює порушення іонних градієнтів [64, 65]. При ЧМТ порушується функція іонних каналів унаслідок деполяризації, яка виникає одночасно з механічним ушкодженням, тимчасово збільшується вміст позаклітинного K^+ . Такі порушення іонного гомеостазу супроводжуються перерозподілом іонів Na^+ . За рухом іонів Na^+ і Ca^{2+} пасивно слідує іон Cl^- (підтримання електронейтральності), а за ними (осмотично) – вода. Тривалі іонні порушення спричиняють цитотоксичний набряк ГМ, що є первинним фактором підвищення ВЧТ [66-68].

Нещодавнє відкриття аквапоринів (AQP) було сприйняте з ентузіазмом, адже вони забезпечують механізм руху значного обсягу води через клітинну мембрану [69]. Виявлення в різних органах і тканинах сімейства AQP (водопровідного каналу на основі білка, що має 11 підтипів) було епохальним відкриттям [70-74], при цьому більшість публікацій присвячені AQP4 – одному з перших підтипів білка, виділеного з мембран астроцитів синаптичних нервових закінчень, розташованих поряд із кровоносними судинами [75]. AQP4 виявляють навколо судин будь-якого діаметра в білій, сірій речовині та у всіх відділах ГМ (передньому, проміжному, середньому, а також у стовбурі мозку) [76, 77]. За даними G.P. Nicchia та співавторів, AQP4 відповідає за швидкий транспорт води в культивованих астрогліальних клітинах і, ймовірно, є первинним чинником набряку ГМ, спричиненого ішемією [78]. За даними G.T. Manley та співавторів, на 35% зменшилася вираженість набряку ГМ (її визначали за відсотком збільшення в розмірах ушкодженої півкулі) внаслідок перекриття середньої мозкової артерії у мишей з недостатнім умістом AQP4 [79]. Отже, AQP4 може відігравати ключову роль у модулюванні транспорту води в тканині ГМ, а пригнічення його активності може забезпечити нові терапевтичні можливості для зменшення вираженості набряку ГМ за різної патології. G.T. Manley та співавторів зазначають, що інактивація AQP4 в нокаутних мишей зменшує вираженість набряку ГМ, спричиненого гострою водною інтоксикацією та порушенням КГМ за ішемічним типом. Це окреслює нові напрями лікування набряку ГМ, особливо за можливості фармакологічної модуляції AQP4. В експерименті було продемонстровано можливість модулювати активність AQP4 за допомогою фармакологічних засобів, але для використання цих результатів у клінічній практиці необхідні подальші дослідження [80-82].

Процеси зменшення вираженості вазогенного набряку ГМ краще вивчено, ніж клітинного. В інтерстиції відбувається як масове переміщення рідини, так і її дифузія [83, 84].

За вазогенного набряку ГМ вивчалися 3 можливі механізми регуляції кліренсу позаклітинної рідини:

1) її масове переміщення до спинномозкової рідини (СМР) за наявності градієнтів тиску [85-88];

2) поглинання білкових компонентів набрякової рідини гліальними клітинами [89, 90];

3) трансендотеліальний везикулярний транспорт води у зворотному напрямку – з крові [91].

Було показано, що кліренс білкової рідини підтримується здебільшого за рахунок СМР [92, 93]. Ці дані збігаються з результатами досліджень H.J. Reulen і співавторів, які продемонстрували рух набрякової рідини в напрямку шлуночка ГМ [94]. За даними інших дослідників [94, 95], під час інфузії рідини до паренхіми ГМ, коли набряк був зумовлений ефектом тиску, рідина рухалася до коркового шару 3 шляхами: позаклітинним простором нейропілю та збільшеними перикапілярним і периваскулярним просторами. Рідина може бути видалена у СМР у субарахноїдальному просторі шляхом дренажу вздовж периваскулярних каналів; у цьому процесі не брали участі ні астроцити, ні нейрони, що суперечить даним інших авторів, згідно з якими поглинання білка клітинами є основним механізмом підтримання кліренсу за наявності вазогенного набряку ГМ [96, 97].

Крім різноманітних механізмів ушкодження, на результати лікування ЧМТ впливають такі чинники, як множинність ушкоджень (політравма), вік, стать потерпілих, вживання алкоголю / наркотиків, наявність супутніх патологій тощо [98-104]. Гірші наслідки ЧМТ можуть бути зумовлені певними генетичними особливостями, зокрема поліморфізмом алелів аполіпопротеїну Е (ApoE), що бере участь у процесах ушкодження та відновлення тканини ГМ, впливає на процеси нейродегенерації, накопичення в корі ГМ білка бета-амілоїду [105-107]. У потерпілих з алеломорфом $\epsilon 4$ ApoE ймовірність несприятливих результатів лікування через 6 міс після ЧМТ є удвічі вищою, ніж за його відсутності [108-110].

M.A. Schreiber у дослідженнях з використанням регресійного аналізу показав негативний вплив на результати лікування ЧМТ поєднання низького рівня свідомості (за ШКГ) і похилого віку потерпілих, що можна пояснити наявністю супутньої патології та швидким виснаженням компенсаторних механізмів; молодий вік пацієнтів, початковий високий рівень свідомості (13 балів за ШКГ) виявилися сприятливими прогностичними чинниками [111]. Результати лікування ЧМТ у молодих жінок також були кращими, що пояснюється високим умістом у їхній крові естрогенів, які є нейропротекторними гормонами. В молодих потерпілих чоловічої статі нейропротекторну властивість має тестостерон, рівень якого з віком зменшується [112].

Нейропротекція чи цитозахист мозку?

Проведені дослідження стали основою для програм, спрямованих на розробку нейропротекторних лікарських засобів для надання невідкладної допомоги за ЧМТ. Були проведені численні дослідження ранніх стадій – понад 20 клінічних випробувань II і III фази за участю потерпілих з помірно тяжкою та/або тяжкою ЧМТ [113, 114]. Вивчені антагоністи глутамату, Ca^{2+} і брадікініну, стероїдні гормони, поглиначі ВР тощо. Однак достовірних відмінностей ефективності при застосуванні цих засобів і плацебо під час клінічних випробувань не виявлено. Ймовірні причини зазначених невдач пов'язані з недостатнім вивченням механізмів вторинного ушкодження ГМ (наприклад, відмінностей тривалості «терапевтичного вікна» в людей та експериментальних тварин); недостатнім доклінічним випробуванням препаратів на різних моделях ЧМТ, біологічних видах, експериментальних тваринах різного віку, статі; відсутністю всебічного дослідження фармакокінетики запропонованих лікарських засобів; різноманітністю потерпілих та недосконалістю шкали оцінки функціонального стану, відсутністю біомаркерів для визначення тяжкості травми й одужання [115-118]. Значні надії покладають на комбіноване застосування лікарських засобів, монотерапія якими виявилася неефективною.

Вирішення проблеми надання медичної допомоги, а також захисту мозку в разі ЧМТ є одним з актуальних

Продовження на стор. 34.

Захист нейроваскулярного юніту — нова терапевтична ціль при черепно-мозковій травмі

Продовження. Початок на стор. 32.

завдань нейрохірургії та неврології. Хоча в провідних клініках світу накопичений колосальний досвід лікування пацієнтів із ЧМТ, дотепер відсутні стандартизовані протоколи лікування. Надання медичної допомоги пацієнтам цієї групи також ускладнюється тим, що через відсутність специфічного лікування ЧМТ клініцисти часто обирають варіант ведення «за показаннями», залежно від клінічного перебігу травми. Ці факти значно ускладнюють менеджмент пацієнтів із ЧМТ, що, відповідно, впливає на показники їхньої летальності й інвалідизації, які все ще лишаються високими і не показують стійкої тенденції до суттєвого зниження.

Сучасний підхід до менеджменту пацієнтів із ЧМТ базується на сучасній концепції нейроваскулярного юніту (НВЮ), яка містить стратегії захисту нервової тканини та мікроциркуляторної ланки. Створення концепції НВЮ дозволило подивитися на проблему гострого ушкодження мозку з іншого боку; класична стратегія нейропротекції виявилася застарілою, оскільки вона не враховує усіх типів клітин ГМ, які зазнають ушкодження чи смерті за ЧМТ [119]. У 2019 р. було опубліковано звіт Консорціуму STAIR X, згідно з яким «нейропротекція» є неправильним підходом, оскільки не враховує всі типи клітин мозку, чутливі до пошкодження або смерті, тому рекомендовано змінити термін «нейропротекція» на «цитозахист мозку», щоб точніше описати намічену мету захисту всіх компонентів НВЮ. Також рекомендовано віддавати перевагу цитопротекторним підходам, які впливають на численні мішені ішемічного каскаду [120].

Концепція НВЮ

Останніми роками розуміння ролі інших клітин у патобіології кровоносних судин ГМ значно розширилося; сьогодні відомо, що існує тісний анатомо-функціональний зв'язок капілярів мозку, ендотеліоцитів із нейронами, гліальними клітинами та перицитами [121]. Такий єдиний взаємопов'язаний анатомо-функціональний комплекс має назву НВЮ – функціональна одиниця, представлена нервовою тканиною та мікроциркуляторною ланкою (рис. 1). Створення цієї концепції підкреслило унікальний взаємозв'язок між нервовими клітинами та судинною системою мозку.

Хоча життєво важливе значення церебральних судин для здоров'я мозку вже давно було зрозумілим, деякі нейробіологи продовжували вважати, що клітини та судини мозку належать до різних систем. Така дихотомія зумовила проблеми з розумінням функціонування центральної нервової системи (ЦНС). Зокрема, дослідники чітко розділяли нейродегенеративні (наприклад, хвороба Альцгеймера) та цереброваскулярні захворювання (наприклад, інсульт), тому ці стани вважалися взаємовиключними. Концепція НВЮ поставила під сумнів ці припущення та підкреслила симбіотичний зв'язок між клітинами мозку й церебральними кровоносними судинами, акцентуючи увагу на їхній структурі. НВЮ спочатку було введено як концептуальну основу для цереброваскулярних захворювань (зокрема, ішемічного інсульту). Сьогодні ж НВЮ належить ключова роль у розвитку багатьох інших захворювань ЦНС, у т. ч. ЧМТ, гостре порушення мозкового кровотоку, нейродегенеративні процеси [122].

Як концептуальна одиниця НВЮ підкреслює важливість передачі сигналів «клітина-клітина» між усіма компонентами. Отже, порушення передачі сигналів і порушення зв'язків між компонентами лежить в основі дисфункції ГМ за ЧМТ [123]. Нервовий компонент (зокрема, нейрони) має вирішальне значення для когнітивної функції пацієнтів і зазнає впливу різних

патологічних чинників, як-от гіпоксія та окислювальний стрес. Судинний компонент утворює ГЕБ, який є частиною НВЮ і важливою багатоклітинною структурою, що відокремлює мозок від системи кровообігу. Складна взаємодія між компонентами НВЮ вимагає, щоб кожен клітинний компонент функціонував злагоджено та скоординовано з метою забезпечення гомеостазу ЦНС. Кожен із компонентів НВЮ має спеціальні функції, які є критичними для загальної функції НВЮ. Нейрони в НВЮ забезпечують сигнали та контролюють місцевий кровообіг безпосередньо, наприклад, через оксид азоту, а також опосередковано за допомогою клітин глії.

Як відомо, оксид азоту є сигнальною молекулою, яка бере участь у регуляції мозкового кровотоку за рахунок зміни тонуусу церебральних судин.

Гліальні компоненти НВЮ

Гліальні клітини ГМ, представлені астроцитами (астроглія), олігодендроцитами та мікроглією, виконують різні функції для підтримки гомеостазу ЦНС. Зокрема, астроцити забезпечують регуляцію церебрального кровообігу й утворюють функціональний бар'єр – т. зв. пограничну гліальну мембрану, котра відокремлює нейрони від кровоносних судин, мозкових оболонок, периваскулярних просторів [124, 125]. На додаток до структурної підтримки нейронів астроцити також сприяють нормальному функціонуванню нейронів (регулюють нейромедіатор глутамату, вивільнюють нейротрофічні фактори та гліомедіатори тощо). Крім того, астроцитами також контролюються концентрація позаклітинних іонів і глімфатична система.

Мікроглія – імунокомпетентні клітини ЦНС, які забезпечують функцію розпізнавання та фагоцитуювання патогенів, мертвих клітин, тобто саме мікроглія утворює першу лінію захисту ЦНС, а також забезпечує «очищення», опосередковане фагоцитозом. І навпаки, мікроглія бере участь у секреції нейротоксинів, як-от індуцибельна NO-синтаза (iNOS) та прозапальні цитокіни, які негативно впливають на ЦНС [126].

Іншим типом гліальних клітин мозку є олігодендроцити, що забезпечують синтез мієліну, з якого утворюється мієлінова оболонка нервових волокон, відповідальна за значне прискорення передачі нервового імпульсу [127]. Загалом усі гліальні клітини (з огляду на їхню мультифункціональну роль у ЦНС) можуть впливати на результати лікування пацієнтів із розладами ЦНС.

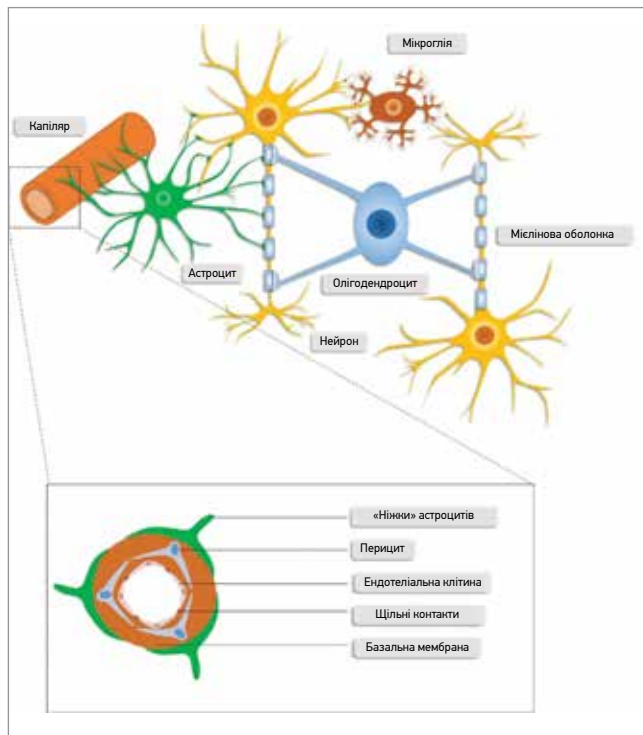


Рис. 1. Схематична ілюстрація НВЮ [10]

Мікросудинні компоненти НВЮ

Мікросудинними компонентами НВЮ є перицити, ендотеліальні клітини та гладком'язові клітини судин. Перицити розташовані в центрі між ендотеліальними клітинами, астроцитами та нейронами, отже, вони беруть участь у передачі сигналу, а також зв'язку між сусідніми клітинами, за рахунок яких регулюють проникність ГЕБ, ангиогенез, метаболізм, кліренс, нейрозапалення, гемодинамічну відповідь й активність стовбурових клітин. Функція перицитів підтверджує їхню життєво важливу роль у ЦНС як у нормі, так і за патологічних станів [128].

Як і перицити, ендотеліальні клітини – фізіологічно важливі, адже беруть участь у підтримці судинного гомеостазу, регуляції церебральної вазоконстрикції та вазодилатації, ангиогенезі, секреції факторів антикоагуляції. Ендотеліальні клітини також мають життєво важливу роль у контролі метаболізму в ЦНС, регуляції транспорту іонів і поживних речовин. Ендотеліальні клітини пов'язані щільними контактами, що значно обмежує параклітинну дифузію речовин із крові до ЦНС. Ці ендотеліальні клітини разом із перицитами, базальною мембраною та «ніжками» астроцитів утворюють ГЕБ [129]. Цілісність ГЕБ має вирішальне значення для гомеостазу й імунопротекції усією ЦНС, при цьому серед усіх мікросудинних компонентів НВЮ саме ендотеліальні клітини є основним компонентом ГЕБ, тоді як перицити насамперед забезпечують підтримку цілісності ГЕБ.

Позаклітинний матрикс

Позаклітинний матрикс функціонує як якор для ендотелію через клітинно-матриксні взаємодії між ламініном (або іншими матриксними білками) та інтегрином. За допомогою цих взаємодій можна стимулювати численні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Вважається, що саме щільні контакти є ключовою перешкодою для параклітинної дифузії, тому з огляду на участь матриксних білків у регуляції експресії ендотеліальних щільних контактів білки базальної мембрани, ймовірно, також відповідають за підтримку дифузії. Позаклітинний матрикс разом зі щільними контактами є основоположним для проникності ГЕБ, отже, деградація цих білків може значно посилити його дисфункцію. Крім того, матричні металопротеїнази (зокрема, MMP-9) здатні руйнувати позаклітинний матрикс і щільні контакти, що підвищує проникність ГЕБ, а також спричиняє вазогенний набряк [130, 131].

Дисфункція НВЮ в патофізіології ЧМТ

Хоча на сьогодні відомі численні причини травми, ЧМТ послідовно пов'язана як із первинними, так і з вторинними механізмами ушкодження [132]. Так, у разі ЧМТ механічна сила безпосередньо зумовлює миттєве ушкодження, що містить ушкодження нейронів і судинні порушення; згодом спостерігається вторинне ушкодження, опосередковане такими патофізіологічними процесами, як окислювальний стрес, синдром системної запальної відповіді (SIRS), нейрозапалення, дисфункція ГЕБ і апоптоз [133-135]. Усі ці первинні та вторинні патологічні процеси сприяють структурним та/або метаболічними аномаліями НВЮ, що спричиняє тривалий неврологічний дефіцит.

Ішемічний каскад

Загибель нейронів, а також втрата асоціативних зв'язків у гострому періоді ЧМТ обумовлені складними механізмами, серед яких ішемічний каскад, що супроводжується окислювальним стресом, має одну із провідних ролей; його розвиток зумовлює прогресувальну нейропатологію і сприяє насамперед вторинному ушкодженню.

Окислювальний стрес разом із виснаженням енергії спричиняє дисфункцію іонних каналів, отже, й деполяризацію нейронів, агрегацію нейромедіаторів

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на півріччя – 320,58 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 – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

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

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – **49561**

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

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



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

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

www.health-ua.com

www.health-ua.com



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Тривале лікування наносріблом може збільшити ризик повторних інфекцій

Популярний засіб від мікробних інфекцій може втратити свою ефективність при тривалому застосуванні. Нове дослідження Сіднейського технологічного університету (Австралія) показало, що патогени, які утворюють біоплівки, можуть еволюціонувати, щоб вижити при обробці наносріблом. Це дослідження вперше продемонструвало, що наносрібло, на жаль, не є «срібною кулею».

Наносрібло – протимікробний препарат, який використовують у медичних пристроях, таких як внутрішні катетери, а також у перев'язувальних матеріалах для ран, зокрема опікових, для запобігання інфекціям. Це також одні з найбільш комерціалізованих антимікробних наночастинок, що застосовуються у споживчих товарах – від засобів особистої гігієни до пральних машин і холодильників.

Дослідники вивчили явища адаптації до наносрібла у бактерії *Pseudomonas aeruginosa* у формі біоплівки та виявили новий механізм адаптації, не помічений у попередніх дослідженнях. Після тривалого лікування наносріблом винищило 99,99% бактеріальної популяції, але 0,01% клітин вдалося вижити. Саме ця дрібна фракція «персистерів» відновила нормальний ріст після припинення обробки наночастинами.

«Розуміння того, як патогени розвивають механізми адаптації до наночастинок, є ключовим у наших зусиллях із подолання цих явищ, у тому числі біоплівок як основної форми зростання патогенних бактерій. Це необхідно для захисту ефективності важливих альтернативних протимікробних препаратів, таких як наносрібло, в епоху підвищення стійкості до антибіотиків», – зазначила провідна авторка дослідження Сінді Гунаван.

Результати дослідження також допоможуть розробити стратегії ефективного управління використанням наночастинок як протимікробних препаратів, зокрема тих, що пов'язані з довгостроковим впливом. Дослідники рекомендують спостерігати за пацієнтами не тільки під час, а й після тривалого використання наночастинок для захисту від рецидивуючих інфекцій.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/10/211012112305.htm>

Наймолодші діти частіше поширюють SARS-CoV-2 у родині: дослідження

Згідно з аналізом медичних записів в Онтаріо (Канада), малі діти частіше, ніж їхні старші брати і сестри, передають SARS-CoV-2 у своїх домашніх ареалах. Цей висновок заперечує поширену думку, що діти відіграють мінімальну роль у поширенні COVID-19.

Дослідження працівників громадського здоров'я Онтаріо, опубліковане у виданні JAMA Pediatrics, виявило, що підлітки (від 14 до 17 років) частіше за своїх молодших братів і сестер заносять вірус у сім'ї, тоді як немовлята та малюки (до 3 років) приблизно на 43% частіше поширюють його серед інших вдома.

Дослідження показує, що діти чи підлітки були джерелом SARS-CoV-2 приблизно в одному із 13 домогосподарств Онтаріо у період із червня по грудень 2020 року. Дослідники проаналізували медичні записи 6280 сімей із педіатричним випадком COVID-19 та підмножини із 1717 сімей, в яких джерелом передачі в домі була дитина до 17 років. При аналізі даних дослідники контролювали гендерні відмінності, місяць початку захворювання, затримку тестування та чисельність сім'ї.

Деяким експертам, які стежили за розвитком пандемії, роль маленьких дітей у передачі вірусу видається логічною. «Я думаю, що більш дивним було те, як довго зберігався міф, що діти не передають SARS-CoV-2», – прокоментував керуючий директор із нагляду за патогенами у Фонді Рокфеллера Sam Scarpino.

Тим часом менше носіння масок, повернення до школи та занять, а також натиск штаму «дельта» змінили динаміку поширення COVID-19, зазначив керівник відділу дитячих інфекційних хвороб Університету Юти Andrew Pavia. Він додав, що дослідження може недооцінити роль маленьких дітей у поширенні COVID-19 у сім'ях, оскільки воно включало лише симптоматичні випадки як початкове джерело, а в малюків коронавірусна інфекція часто є безсимптомною.

«Дотримуватися рекомендованої гігієни дихання важче з дуже маленькими дітьми. Наприклад, батьки, опікуни та старші брати і сестри не можуть дотримуватися дистанції 1,5 м від хворого немовляти, – пояснюють у супровідному коментарі інфекціоніст Susan Coffin та педіатр, директор PolicyLab у Дитячій лікарні Філадельфії David Rubin. – Обійми та дотики є невід'ємною частиною догляду за хворою маленькою дитиною, і це, очевидно, супроводжується підвищеним ризиком передачі інфекції батькам, а також старшим братам і сестрам, які, можливо, допомагають доглядати за своїм хворим братом чи сестрою».

Як можна зарадити цьому? «Очевидним рішенням є вакцинація членів родини, які не мають вікових та інших обмежень до щеплення», – зазначають S. Coffin та D. Rubin у своєму коментарі. Американська академія педіатрії нещодавно звернулася до FDA з проханням якомога швидше дозволити використання вакцин проти SARS-CoV-2 для дітей віком до 12 років.

«Дослідження, проведене в Онтаріо, надає цінні докази на підтримку заходів щодо захисту дітей від поширення SARS-CoV-2 у школах та дошкільних навчальних закладах, як-от вимоги до масок, часте тестування та покращену вентиляцію приміщень, – акцентував S. Scarpino. – Проте ми не зможемо контролювати COVID-19 без вакцинації молодих людей та дітей».

Джерела: Youngest Kids More Likely to Spread SARS-CoV-2 to Family: Study ([medscape.com](https://www.medscape.com))
Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection | Infectious Diseases | JAMA Pediatrics | JAMA Network

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

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



НОВИНИ МОЗ



Український досвід подолання психологічної травми матиме надзвичайне значення для всього світу

Україна взяла участь у Глобальному саміті психічного здоров'я (Global Mental Health Summit 2022), який відбувся нещодавно в Римі (Італія). Виступ представниці української делегації Ксенії Возніциної, директорки Центру психічного здоров'я і реабілітації «Лісова поляна» МОЗ України, викликав неабиякий інтерес і підтримку аудиторії. І це не дивно, адже цивілізований світ уважно спостерігає, як український народ стійко долає вплив жакливної несправедливої війни на психічне здоров'я нації. Міжнародні організації та країни-партнери від самого початку повномасштабного вторгнення надають допомогу Україні: діляться досвідом і знаннями, надсилають лікарів і фахівців у сфері психічного здоров'я, передають гуманітарні вантажі.

Програми й інструменти для психосоціальної підтримки населення в умовах воєнного конфлікту, які реалізуються зараз в Україні, викликають неабияку зацікавленість із боку інших держав, адже набутий нашою країною досвід допоможе їм переглянути та вдосконалити власні системи з підтримки психічного здоров'я.

Від 24 лютого третина українців була змушена покинути свої домівки через неспровокований збройний напад росії. І вже вісім місяців українці потерпають від активних бойових дій, що не припиняються. На окупованих територіях бракує їжі, питної води й основних ліків. По всій Україні люди живуть під постійною загрозою повітряних атак. Щодня десятки українців отримують тяжкі поранення, багато військових і цивільних втрачають кінцівки.

«Війна впливає як на фізичне, так і на психічне здоров'я багатьох людей в Україні. Особливо сильно це б'є по найбільш вразливих верствах населення, як-от люди з обмеженими можливостями та особи похилого віку, які не змогли евакуюватися із зони бойових дій і намагаються віднайти безпеку і захист», – зазначила у своєму виступі Ксенія Возніцина.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в зоні бойових дій кожен п'ятий мешканець матиме психічний розлад протягом 10 років і може потребувати психологічної підтримки та лікування через травму та стрес, пов'язані з війною. Враховуючи це, Україна почала адаптувати систему охорони здоров'я до нових потреб. Раніше українська система охорони психічного здоров'я в основному була зосереджена на біомедичних підходах. Психіатричні послуги надавалися в стаціонарних психіатричних лікарнях або відділеннях. Багато людей та установ в Україні, включно з Міністерством охорони здоров'я (МОЗ), урядом України, міжнародними спілками та донорськими організаціями, вже об'єднали зусилля для розвитку доступної та якісної системи охорони психічного здоров'я. Ці зусилля були започатковані в рамках Національної програми психічного здоров'я та психосоціальної підтримки, ініційованої першою леді Оленою Зеленською.

Нині МОЗ працює над інтеграцією служб психічного здоров'я в первинну медичну допомогу, щоб усунути прогалини в лікуванні психічних розладів і розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин. Уже розпочато навчання сімейних лікарів, щоб вони могли виявляти та лікувати типові розлади психічного здоров'я й уживання психоактивних речовин. Також планується розвивати громадські центри психічного здоров'я по всій Україні. Ці послуги оплачуватимуться державою та стануть доступнішими, зокрема для незахищених верств населення. Крім того, МОЗ підтримує роботу мобільних бригад психічного здоров'я, які надають послуги на рівні громади для важкодоступних груп населення. З метою покращення реабілітаційних послуг програма медичних гарантій буде доповнена додатковим пакетом, який включатиме психологічну реабілітацію.

Експерти в галузі психічного здоров'я сподіваються, що вдасться запобігти катастрофічній ситуації й Україна переживе цю війну завдяки згуртованості її мешканців та за підтримки всього прогресивного світу.

«Ми маємо сили відкрито говорити про нашу травму всередині країни та на глобальному рівні. З гумором, героїзмом наших воїнів переживаємо травматичні події. Ми також трансформуємо нашу травму за допомогою конструктивних дій, таких як відновлення зруйнованих будинків й інфраструктури, волонтерство та доброчинність. І найголовніше, у нас є почуття та цінності, сильніші за травму. Ми разом протистоїмо злу. Ми захищаємо нашу країну, її цінності, права людини та демократію. Разом ми переможемо й, сподіваюся, побудуємо безпечніший і здоровіший світ для всіх», – підсумувала директорка Центру психічного здоров'я і реабілітації «Лісова поляна» МОЗ України.

Зазначимо, що в українських лікарнях уже введено посади психотерапевта та клінічного психолога.

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

Налгезін – завжди, коли болить!



- Головний біль
- Зубний біль
- Періодичний біль
- Біль у м'язах та суглобах
- Біль у попереку



РП UA89380102

Зупини біль, поки він не став нестерпним

Інструкція до препарату Налгезін®

Склад лікарського засобу Налгезін® РП/UA/8938/01/02. Діюча речовина: напроксен натрію; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 275 мг напроксену натрію; **Склад Налгезін® форте**: діюча речовина: напроксен натрію; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 550 мг напроксену натрію; Інформація про вищевказані препарати: Лікарська форма*. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група***. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіювеної кислоти. Напроксен. Код АТС M01A E02. Напроксен натрію – нестероїдний протизапальний засіб. Чинить знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію. **Побічні реакції***. Побічні явища найчастіше асоціюються з прийомом великих доз. З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія. З боку імунної системи: реакція гіперчутливості, анафілактичні реакції. З боку нервової системи: головний біль, вертиго, запаморочення, сонливість, депресія, порушення сну, нездатність зосередитись, безсоння, слабкість, асептичний менінгіт, когнітивні розлади. З боку психіки: судоми, аномальні сновидіння. З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах, порушення слуху, погіршення слуху. З боку органів зору: порушення зору, помутніння роутки, папіліт, ретробульбарний неврит, набряк сосочка зорового нерва. З боку серця: набряк, відчуття серцебиття, застійна серцева недостатність. З боку судин: васкуліт. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: диспное, еозинофільна пневмонія, агранулоцитоз, астма, набряк легень. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія. З боку шлунково-кишкового тракту: запор, біль у животі, нудота, диспексія, діарея, стоматит, виразковий стоматит, утворення шлунково-кишкових виразок, шлунково-кишкові кровотечі та/або перфорація шлунка, блювання, блювання з кров'ю, мелена, езофагіт, панкреатит, коліт. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищений рівень ферментів печінки, жовтяниця, гепатит. З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, висипання на шкірі, синці, пурпура, алопеція, фоточутливий дерматит, вузликова еритема, червоний плесканий лишай, пустули, системний червоний вовчак, епідермальний некроліз, поліморфна

еритема, реакції світлочутливості, схожі на хронічну гематопорфірію та бульозний епідермоліз, синдром Стивенса-Джонсона, кропив'янка. З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: біль у м'язах та м'язова слабкість. З боку нирок та сечовидільних шляхів: гломерулонефрит, гематурія, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, порушення функції нирок, ниркова недостатність, некроз ниркових сосочків. З боку статевих органів та молочних залоз: безпліддя у жінок. Загальні розлади: спрага, пітливість, порушення менструацій, гіпертермія (озноб і гарячка), ангіоневротичний набряк. Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень: гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну. Повідомлялося про набряки, гіпертензію та серцеву недостатність, пов'язані із прийомом НПЗЗ. Виходячи з клінічних досліджень та епідеміологічних даних припускають, що зростання ризику випадків артеріального тромбозу (наприклад інфаркт міокарда або інсульт) може бути пов'язане із застосуванням деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах та довгий час). При виникненні тяжких побічних реакцій лікування слід припинити.

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Поширюється на симпозиумах, семінарах та конференціях з медичної тематики.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42, тел.: +38 (044) 354-26-68; факс: +38 (044) 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Ефективність напроксену при різних клінічних ситуаціях: акцент на жарознижувальний ефект

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) належать до одних із найпоширеніших лікарських засобів, що застосовуються в клінічній практиці [4]. Друга половина ХХ ст. ознаменувалася появою величезної кількості нових дієвих НПЗП, застосування котрих дало змогу індивідуалізувати лікування й істотно покращити стан пацієнтів із хронічними захворюваннями суглобів і хребта та загалом якість їхнього життя. Значна популярність НПЗП пояснюється тим, що вони мають протизапальні, анальгезувальні й антипіретичні ефекти, впливаючи на симптоми, які відзначаються при вельми широкому колі захворювань [2]. Багатогранність лікувальних властивостей цієї групи препаратів, а також значна поширеність клінічних ситуацій, де вони є дієвими, вивели НПЗП у розряд лікарських засобів, що найчастіше призначаються пацієнтам [4]. Кожний третій мешканець планети використовує НПЗП [3].

Загальне обґрунтування призначення НПЗП – їхній клінічний ефект щодо усунення болю та запалення, а також антипіретична дія, що зумовлено здатністю пригнічувати активність циклооксигенази (ЦОГ), яка є ключовим ферментом перетворення арахідонової кислоти на простагландини. За винятком ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах, що необоротно блокує активність тромбоцитарної ЦОГ-1, усі неаспіринові НПЗП оборотно блокують доступи арахідонової кислоти в активний сайт, що розташований у верхній частині гідрофобного каналу всередині ферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [4]. Механізм дії НПЗП полягає в тому, що анальгетичний і протизапальний ефекти препаратів цієї групи залежать від ступеня гальмування ЦОГ-2, а розвиток побічних ефектів визначається пригніченням ЦОГ-1 – ізоформи ЦОГ, що регулює прозапальні та цитопротекторні простагландини. Останнім часом доведено наявність третьої ізоформи – ЦОГ-3, яка виявляється в специфічних тканинах (корі головного мозку й серці) та пригнічується парацетамолом. Під час гальмування ЦОГ-3 зменшується вміст простагландину E₂ (ПГЕ₂), що лежить в основі центрального механізму жарознижувальної й анальгетичної дії НПЗП [1]. Вважають, що жарознижувальна дія ацетамінофену зумовлена його здатністю селективно пригнічувати синтез простагландинів у центральній нервовій системі та знижувати рівень простагландинів у цереброспінальній рідині шляхом впливу на ЦОГ-3 [12]. Порівняння активності ЦОГ-3 собаки з ЦОГ-1 і -2 миші в експериментальних умовах демонструє, що цей фермент вибірково інгібується анальгетиками / жарознижувальними препаратами, як-от парацетамол, фенацетин, феназон і дипірон, і потужно гальмується деякими НПЗП. Отже, інгібування ЦОГ-3 може являти собою основний центральний механізм, за допомогою якого ці препарати зменшують біль і, можливо, лихоманку. При цьому фармакодинаміка різних НПЗП (неселективних і селективних) щодо інгібування ізоформ ЦОГ є вельми варіабельною відповідно до хімічної структури [17], тому різні НПЗП мають відмінні протибольові, анальгетичні й антипіретичні властивості.

Гарячку розглядають як захисно-приспосовальну реакцію організму у відповідь на дію патогенних подразників. Згідно з класичними уявленнями, походження лихоманки пов'язане із цитокінами – інтерлейкінами (ІЛ) 1β і 6, фактором некрозу пухлини тощо, які виділяються переважно активованими периферичними мононуклеарними фагоцитами й іншими імунними клітинами [26]. Оскільки пряме проникнення високогідрофільних білків-цитокінів до центрів терморегуляції головного мозку в межах передньої ділянки преоптичного гіпоталамуса обмежено гематоенцефалічним бар'єром (ГЕБ), встановлено механізми передачі сигналів, опосередковані цитокінами. Цитокіни, що транспортуються кровотоком, можуть впливати на ділянки, позбавлені ГЕБ, – так звані паравентрикулярні органи [25]. З іншого боку, циркулювальні цитокіни можуть взаємодіяти з їхніми специфічними рецепторами на ендотеліальних

і периваскулярних клітинах головного мозку, а отже, стимулювати вивільнення із цих структур пірогенних медіаторів у мозкову тканину [27].

Гарячкова відповідь є невід'ємною частиною захисної системи організму. Позитивний вплив лихоманки охоплює ослаблення бактеріальної проліферації та підтримання мембранного гомеостазу під час захворювання. Висока температура тіла перешкоджає синтезу ліпополісахаридів грампозитивними бактеріями [8]. Незважаючи на велику кількість аргументів на користь потрібності гарячки під час інфекції, при підвищенні температури тіла вище за певні межі вона може стати небезпечною. Відомо, що в організмі існують механізми регуляції температури, що не дають їй змоги підніматися вище за 41 °С, оскільки при цьому виникає можливість пошкодження головного мозку. Отже, фізіологічні жарознижувальні системи регулюють величину та тривалість гарячкової відповіді за принципом зворотного зв'язку [24]. Ці механізми, опосередковані ендогенними антипіретиками, можуть реалізуватися на різних рівнях, відповідальних за індукцію та перебіг лихоманки. Ендогенні антипіретики (глюкокортикоїди, нейропептиди, цитокіни тощо), як і екзогенні, є агентами, що знижують високу температуру тіла та запобігають розвитку лихоманки, але не впливають на нормальну температуру.

Гарячка є складною фізіологічною реакцією, спричиненою інфекційними або асептичними подразниками. Температура тіла підвищується, коли в певних ділянках мозку збільшується

концентрація ПГЕ₂. Це підвищення змінює швидкість збудження нейронів, які контролюють терморегуляцію в гіпоталамусі. Хоча лихоманка сприяє неспецифічній імунній відповіді на мікроорганізми, що вторглися, її також розглядають як джерело дискомфорту та зазвичай пригнічують жарознижувальними препаратами. Жарознижувальні засоби, як-от АСК, широко використовуються з кінця ХІХ ст., але механізми, за допомогою яких вони усувають лихоманку, було встановлено лише в останні декілька десятиліть. Тепер ясно, що більшість жарознижувальних засобів діють шляхом інгібування ферменту ЦОГ і зниження рівня ПГЕ₂ у гіпоталамусі. Нещодавно було запропоновано інші механізми дії жарознижувальних препаратів, у тому числі здатність зменшувати вміст прозапальних медіаторів, посилювати протизапальні сигнали в місцях ушкодження або посилювати жарознижувальні сигнали в головному мозку. Хоча складна біологічна дія жарознижувальних засобів вивчена краще, показання до їх клінічного застосування менш зрозумілі. Вони не можуть бути рекомендовані при всіх гарячкових станах, тому що деякі парадоксальним чином зумовлюють дискомфорт пацієнта, заважають точному обстеженню хворих, які отримують протимікробні препарати, або посилюють побічні ефекти інших препаратів. Розроблення більш селективних жарознижувальних засобів та їх розумне використання з урахуванням можливих несприятливих наслідків важливі для майбутньої якості клінічної медицини.

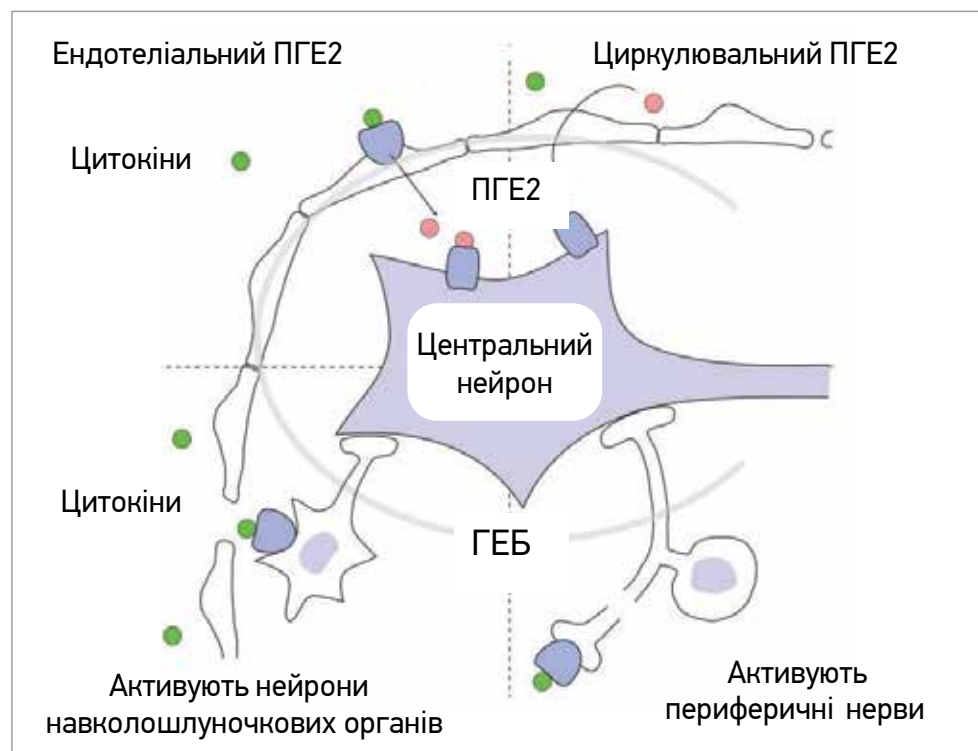


Рис. 1. Різні запропоновані шляхи, за допомогою яких периферично вивільнені запальні сигнали можуть подолати ГЕБ і активувати центральну нервову систему: периферично вивільнені прозапальні цитокіни (зелені кружечки) зв'язуються з рецепторами на клітинах кровоносних судин мозку, щоб індукувати синтез ПГЕ₂ (рожеві кружечки), який потім транспортується в паренхіму головного мозку (ліворуч угорі); активують нейрони навколошлуночкових органів, які містять фенестровані капіляри (знизу зліва); або активують периферичні нерви (знизу праворуч). Периферичне запалення також може вивільняти циркулювальний ПГЕ₂, який потрапляє до мозку (верхній правий кут). Адаптовано за [10]



І.Ю. Головач

На сьогодні встановлено, що саме ПГЕ₂ є кінцевим медіатором гарячки, який, зв'язуючись із підтипом рецептора EP₃ у преоптичному гіпоталамусі, ініціює термогенез. Встановлено, що існують однозначні докази гуморального сигнального шляху, за допомогою якого прозапальні цитокіни через їхнє зв'язування з рецепторами на ендотеліальних клітинах мозку спричиняють лихоманку, зумовлюючи синтез ПГЕ₂ у цих клітинах. Докази ролі інших сигнальних шляхів для лихоманки, як-от передача сигналів через навколошлуночкові органи та периферичні нерви, а також перенесення в мозок периферично синтезованого ПГЕ₂, ще далекі від переконливих (рис. 1). Є гіпотеза, що зв'язування ПГЕ₂ у преоптичному гіпоталамусі спричиняє лихоманку шляхом розгальмування пресимпатичних нейронів у стовбурі мозку, але ще недостатньо розуміння механізмів, внаслідок яких такі чинники, як стан харчування та температура навколишнього середовища, формують відповідь на периферичний імунний виклик [10]. На рисунку 2 представлено механізми, за допомогою яких периферично вивільнені запальні сигнали можуть подолати ГЕБ і активувати центральну нервову систему.

Основний спосіб контролю температури полягає в призначенні антипіретичних препаратів, які змінюють температуру, задану гіпоталамусом, але не впливають на початкову причину лихоманки. Не випадково в усьому світі жарознижувальні препарати, що належать до НПЗП, фактично займають позиції лідера. Щодня їх приймають понад 30 млн людей, а щорічно – понад 20% населення планети, причому рік у рік спектр показань для призначення НПЗП розширюється. Це пов'язано насамперед із механізмом впливу НПЗП на ЦОГ і гальмування утворення ПГЕ₂. Тривалий час поза конкуренцією була АСК, відкрита ще 1899 р., хоча жарознижувальну та безпечну дію парацетамолу було встановлено раніше – ще 1893 р. Утім, сьогодні позиції лідера щодо зниження гарячки займають НПЗП.

За механізмом дії НПЗП націлені на циклооксигеназний сайт ЦОГ шляхом імітації та конкурентного блокування субстрату – арахідонової кислоти [20, 28]. Неселективні НПЗП, включно з ібупрофеном і напроксеном, інгібують ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Диклофенак, німесулід, мелоксикам і етодолак демонструють помірну перевагу щодо ЦОГ-2 [28]. Оскільки фармакокінетика гальмівної активності НПЗП щодо ЦОГ відрізняється для кожного препарату, вони демонструють різні профілі для початку та тривалості пригнічення болю й лихоманки.

Напроксен належить до неселективних НПЗП, широко використовується в клінічній практиці понад 40 років і завоював довіру лікарів усього світу як надійний анальгетик і потужний протизапальний засіб. Терапевтичний потенціал напроксену перевірений за найрізноманітніших захворювань і патологічних станів – від гострих видів болю до хронічного больового синдрому. Велике число рандомізованих клінічних досліджень, що проводилися із середини 70-х рр. минулого століття, довели дієвість напроксену в усіх клінічних ситуаціях, у яких доцільно застосовувати НПЗП, – від мігрені до хірургічного болю. Зокрема, напроксен успішно пройшов порівняння з АСК, індометацином, піроксикамом

Продовження на стор. 40.

Ефективність напроксену при різних клінічних ситуаціях: акцент на жарознижувальний ефект

Продовження. Початок на стор. 39.

й іншими неселективними НПЗП. При цьому він не поступався препаратам контролю або ж перевершував їх за ефективністю та загальномав істотно кращу переносимість [6, 9]. Сьогодні напроксен часто використовують як препарат порівняння при випробуванні фармацевтичних новинок, при цьому переваги напроксену залишаються незмінними.

Напроксен також традиційно використовується в лікуванні гарячкових станів за різних клінічних ситуацій. Він добре зарекомендував себе як потужний антипіретик у разі лихоманки на тлі злоякісних новоутворень.

В одному з досліджень напроксен застосовувався при 22 епізодах гарячки невідомої етіології у 21 пацієнта зі злоякісними пухлинами. Десять пацієнтів мали злоякісні лімфоми, а інші – солідні пухлини. Найвища температура сягала $>38,5^{\circ}\text{C}$ в усіх пацієнтів. Два епізоди з 22 були спричинені інфекцією. Дози напроксену коливалися від 300 до 600 мг на добу. Із 20 епізодів неопластичної лихоманки температура знизилася на $>1,0^{\circ}\text{C}$ у 16 пацієнтів, у 13 з яких температура знизилася до $<37,0^{\circ}\text{C}$. Є деякі докази, які свідчать про існування зв'язку «доза – реакція», тому початкове застосування напроксену в дозі 600 мг на день виявилось доречним. Жарознижувальний ефект не залежав від типу основної пухлини. Троє пацієнтів продовжували отримувати напроксен від 1 до 3 міс. Побічних ефектів не спостерігалось, за винятком одного пацієнта, в якого розвинулася легка нудота. Отже, дослідники дійшли висновку, що напроксен є ефективним і безпечним препаратом для контролю неопластичної лихоманки [19].

За допомогою ще одного дослідження порівнювали ефективність напроксену, а також глюкокортикоїдів у зниженні лихоманки в 39 пацієнтів із пізньою стадією раку і неопластичною лихоманкою [13]. Усі хворі отримували напроксен, і це лікування забезпечило повний лізис гарячки в 36 пацієнтів (90%). 12 із цих пацієнтів також отримували глюкокортикоїди в інший час; усі раніше відповідали на напроксен повним лізисом лихоманки. Глюкокортикоїди сприяли повному лізису в 6 із цих пацієнтів (50%), частковому лізису – у 2 і відсутності лізису – в 4. Це спостереження свідчить, що напроксен є ефективнішим жарознижувальним засобом у лікуванні неопластичної лихоманки, ніж глюкокортикоїди. Із часом було навіть запропоновано напроксеновий тест для встановлення генезу лихоманки, виключення її неопластичного походження за допомогою прийому напроксену. Хороший літичний ефект, зниження температури під впливом напроксену можуть свідчити про неопластичний генез лихоманки [14].

Особливим викликом щодо доцільності та безпеки застосування НПЗП у разі гарячки стала коронавірусна хвороба (COVID-19). Зокрема, 14 березня 2020 р. представник французького уряду повідомив про серйозні побічні ефекти, що виникають під час використання НПЗП, зокрема ібупрофену, в пацієнтів із COVID-19. Міністр охорони здоров'я Франції Oliver Veran написав у Твіттері, що використання НПЗП на тлі COVID-19 може погіршити її перебіг. Він рекомендував відмовитися від ібупрофену для лікування лихоманки, пов'язаної із цією інфекцією, та використовувати замість нього парацетамол [5]. Згодом Всесвітня організація охорони здоров'я також у Твіттері розмістила повідомлення, що з огляду на всю наявну інформацію наразі не існує підтверджених наукових доказів, які пов'язують використання безрецептурного ібупрофену із загостренням COVID-19 [18]. Ці застереження сприяли проведенню численних досліджень щодо безпеки застосування різних НПЗП для усунення гарячки та болю при респіраторних захворюваннях, зокрема COVID-19. Нині немає чітких даних, які дали би змогу говорити про істотний ризик розвитку специфічних ускладнень у разі використання ібупрофену й інших НПЗП при COVID-19. Не існує

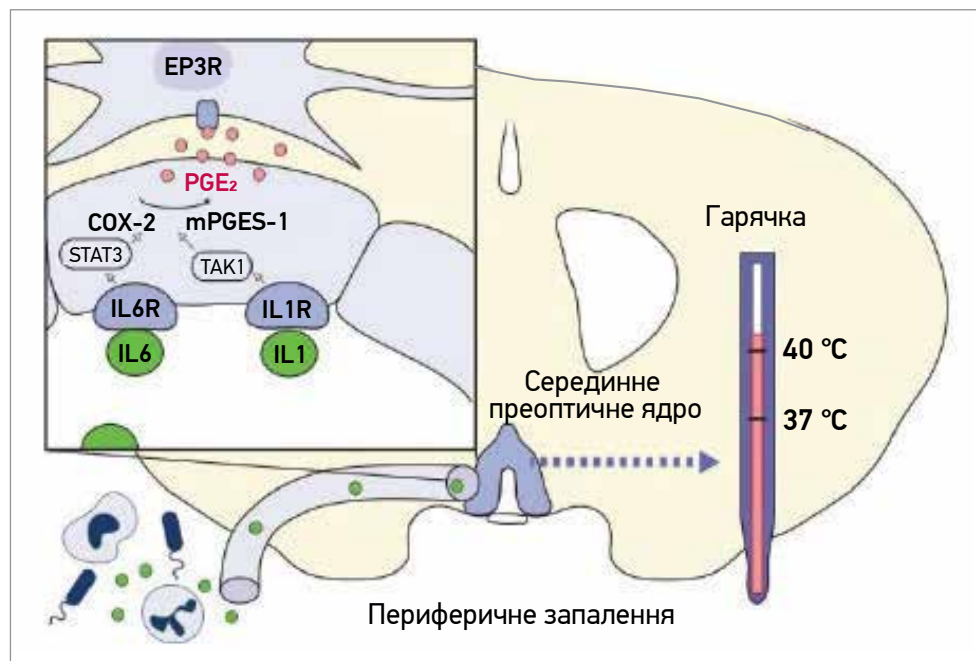


Рис. 2. Механізми трансдукції в ГЕБ, зумовлені периферично вивільненими медіаторами запалення. Цитокіни ІЛ-18 та ІЛ-6 (зелені кружечки) зв'язуються з відповідними рецепторами (ІЛ-18R, ІЛ-6R) на ендотеліальних клітинах мозку в преоптичному гіпоталамусі, що призводить до трансактивації ЦОГ-2 та мікросомальної простагландин-Е-синтази-1 (mPGES-1) через TAK1 і STAT3 відповідно. Подальше зв'язування знову синтезованого ПГЕ2 (рожеві кружечки) з клітинами, що експресують його рецептор EP3R у серединному преоптичному ядрі гіпоталамуса, спричиняє лихоманку. Адаптовано за [10]

жодних наукових доказів, що пов'язують прийом ібупрофену й інших НПЗП із тяжкістю COVID-19. Однак варто враховувати, що НПЗП (як, утім, і парацетамол) можуть маскувати низку симптомів COVID-19 (зокрема, лихоманку), що може утруднити своєчасну діагностику захворювання. При будь-якій вірусній респіраторній інфекції слід пам'ятати, що будь-який представник великої групи НПЗП допомагає знизити температуру, полегшити симптоми вірусної інфекції завдяки жарознижувальному та знеболювальному ефектам, характерним для цієї групи лікарських засобів. Поряд із цим у разі використання НПЗП у пацієнтів із гострими респіраторними вірусними захворюваннями слід пам'ятати про можливість розвитку класоспецифічних ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та нирок. Цей ризик видається досить серйозним у літніх пацієнтів із множинними супутніми захворюваннями [16].

Доцільність застосування НПЗП у лікуванні інфекцій дихальних шляхів у дорослих і дітей було оцінено у великому систематичному огляді, до якого включили 34 рандомізовані клінічні дослідження [7]. Доказові дані щодо ібупрофену, напроксену, АСК, диклофенаку й інших НПЗП оцінювалися за ступенем невизначеності для кожного з результатів дослідження та підсумовувалися за допомогою підходу оцінювання, розроблення й аналізу рекомендацій (GRADE). Отримані результати свідчать, що високоякісні докази підтверджують доцільність використання НПЗП для зниження температури як у дорослих, так і в дітей. Однак докази щодо використання НПЗП для зменшення кашлю були невизначеними. Більшість досліджень показали, що НПЗП значно полегшують біль у горлі. Стосовно побічних явищ, то про шлунково-кишковий дискомфорт частіше повідомляли в дітей. Для дорослих загальна достовірність оцінки ефекту була низькою, а збільшення кількості шлунково-кишкових побічних ефектів не було клінічно значущим. Використання НПЗП не збільшило рівня смертності або потреби у вентиляції в пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів. Дослідники дійшли висновку, що НПЗП є корисними в амбулаторному лікуванні гарячки та болю в горлі в дорослих і дітей у разі вірусних респіраторних інфекцій.

Нещодавно було опубліковано систематичний огляд поточних доказів ефективності та безпеки застосування НПЗП при вірусних респіраторних інфекціях [33]. Автори вирішили оцінити ефективність і безпеку різних НПЗП при вірусних респіраторних інфекціях, щоб визначити, який із них є найкращим вибором для лікування COVID-19. Пошук проводився

в базах даних Medline (через PubMed), Embase, CENTRAL до 23 березня 2020 р. Були включені клінічні випробування із застосування НПЗП при вірусних респіраторних інфекціях. Загалом було відібрано шість клінічних випробувань. Випробування показують, що ібупрофен і напроксен не тільки позитивно впливають на контроль симптомів застуди, а й не спричиняють серйозних побічних ефектів у разі риновірусних інфекцій. Окрім того, встановлено, що комбінація кларитроміцину, напроксену й озельтамівіру сприяє зниженню рівня смертності та тривалості госпіталізації у хворих на пневмонію, спричинену грипом. Отже, НПЗП є ефективними в лікуванні респіраторних інфекцій, спричинених грипом і риновірусом. Оскільки клінічних випробувань щодо COVID-19 не проводилося, а звіти про випадки та клінічний досвід є неоднозначними, автори рекомендували використовувати такі заміники, як парацетамол, для контролю лихоманки й запалення. При цьому зазначається, що саме напроксен може бути хорошим вибором для майбутніх клінічних випробувань.

Зважаючи на статус «старого, але золотого» стандарту для нестероїдної протизапальної терапії, в науковій літературі обговорюється можлива роль напроксену в боротьбі з COVID-19 [29]. Відомо, що деякі НПЗП мають протівірусну активність щодо SARS-CoV-2. Сьогодні дійсно існує нагальна потреба в спеціальних протівірусних препаратах, спрямованих проти SARS-CoV-2, щоб запобігти найтяжчим формам COVID-19. Завдяки перепрофілюванню ліків доступні терапевтичні засоби можна постачати по всьому світу в умовах нинішньої пандемії.

Вірусна інфекція активує запальний каскад ЦОГ-2, який є найвираженішим у початковій фазі запалення [31]. Інфекція SARS-CoV-2 також підвищує регуляцію ЦОГ-2 у культурі клітин людини та на моделях мишей [15]. Ефективність інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2 НПЗП, як-от напроксен і целекоксиб, що перешкоджають активації запалення, може обмежити цитокіновий шторм [23]. Хоча спочатку припускали, що НПЗП можуть підвищувати експресію рецептора ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), тим самим, можливо, сприяючи проникненню вірусу всередину клітини, нещодавні клінічні випробування засвідчили безпеку інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2 і припустили їхню здатність знижувати рівень ІЛ-6 [22]. Лікування двома НПЗП, котрі часто призначають, а саме ібупрофеном і мелоксикамом, не вплинуло на експресію АПФ-2, проникнення чи реплікацію вірусу, але може вплинути

на результати COVID-19, пригнічуючи запальну відповідь і вироблення захисних антитіл [15]. Останні звіти свідчать, що пацієнти з COVID-19, які потребували госпіталізації й отримували ібупрофен або напроксен, частіше не потребували штучної вентиляції легень.

Націлювання на нуклеопротеїн N коронавірусу SARS-CoV-2 може розглядатися як стратегія перешкодження реплікації вірусу та, можливо, іншим важливим функціям, пов'язаним із вірусним N. Протівірусні властивості напроксену, котрий раніше продемонстрував активність проти вірусу грипу А [21], оцінено проти SARS-CoV-2 [30]. Попередні дослідження довели, що напроксен є інгібітором як ЦОГ-1/ЦОГ-2, так і нуклеопротеїну вірусу грипу А. Зв'язування напроксену з нуклеопротеїном вірусу грипу А блокувало асоціацію вірусної РНК із нуклеопротеїном, а також перешкоджало самоасоціації нуклеопротеїнів. Отже, напроксен істотно знижував транскрипцію/реплікацію вірусу в інфікованих клітинах і захищав мишей від інфікування вірусом грипу А [21].

Спектроскопія власної флуоресценції, анізотропія флуоресценції й аналізи динамічного розсіювання світла продемонстрували зв'язування напроксену з нуклеопротеїном N вірусу SARS-CoV-2, як було передбачено молекулярним моделюванням. Напроксен перешкоджував олігомеризації рекомбінантного N і пригнічував реплікацію вірусу в інфікованих клітинах. У клітинах VeroE6 і моделях відновленого первинного респіраторного епітелію людини за COVID-19 напроксен специфічно пригнічував реплікацію вірусу та захищав бронхіальний епітелій від пошкодження, спричиненого SARS-CoV-2. Парацетамол та інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб не демонстрували пригнічення реплікації вірусу. Отже, серед протестованих НПЗП лише напроксен поєднує протівірусні, протизапальні та жарознижувальні властивості. Додавання напроксену до стандартної терапії може бути корисним у клінічних умовах [30].

Наразі напроксен схвалено Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування гострої подагри, анкілозівного спондиліту, бурситу, поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, остеоартриту, тендиніту, ревматоїдного артриту, болю та первинної дисменореї. Це засіб першої лінії лікування гострого подагричного артриту, остеоартриту, м'язово-скелетного болю, запалення та дисменореї [11]. У численних рандомізованих клінічних дослідженнях продемонстровано високу протибольову та протизапальну ефективність напроксену, що дає змогу рекомендувати його при різних клінічних сценаріях – від короткочасного прийому при гострому болю до ситуацій, які потребують тривалого застосування НПЗП. Напроксен успішно пройшов порівняння з традиційними неселективними та високоселективними НПЗП (коксибами). При цьому він не поступався препаратам порівняння, а деколи перевищував їх за ефективністю та мав кращу переносимість. Напроксен також традиційно використовується в лікуванні гарячкових станів за різних клінічних ситуацій. Він добре зарекомендував себе як потужний антипіретик за лихоманки на тлі злоякісних новоутворень, гострих респіраторних захворювань, бактеріальних інфекцій тощо. Протівірусні властивості напроксену продемонстровано проти вірусу грипу А; також активно досліджуються проти SARS-CoV-2. Напроксен має весь необхідний спектр терапевтичної активності (протибольовий, протизапальний, жарознижувальний ефекти) в поєднанні з найвищим серед НПЗП профілем кардіоваскулярної безпеки [3]. Таке вдале поєднання робить його ідеальною перспективою для тривалого контролю основних симптомів хронічних ревматичних захворювань.

Список літератури знаходиться в редакції.

Частота і вартість небажаних подій та асоційовані витрати при лікуванні антидепресантами: результати систематичного огляду, мережевого метааналізу й економічного моделювання

Великий депресивний розлад уражає приблизно 350 млн людей у всьому світі та є 13-ю причиною втрати здоров'я, за даними дослідження глобального тягаря хвороб [1, 2]. Антидепресанти є основними засобами лікування великого депресивного розладу. Як показали попередні дослідження, препарати цього класу мають подібну ефективність, але можуть істотно різнитися за профілем побічних ефектів [3, 6-10]. Такі явища, як тривожність, безсоння, сексуальна дисфункція, зміни маси тіла, ангедонія (нездатність отримувати задоволення), виникають практично в кожного другого пацієнта з депресією та можуть посилюватися під впливом антидепресантів, що часто стає причиною відмови від лікування [3, 4]. Отже, актуальні порівняльні дані щодо побічних ефектів можуть допомогти клініцистам підбирати антидепресанти для лікування своїх пацієнтів.

Економічні наслідки побічних ефектів було оцінено лише для деяких антидепресантів і ніколи не вивчалися глобально. Отже, це дослідження мало такі завдання:

1. Систематизувати рандомізовані контрольовані дослідження без географічних обмежень, у яких вивчалися побічні ефекти різних антидепресантів.
2. Узагальнити результати щодо відносної безпеки антидепресантів за допомогою мережевого метааналізу (network meta-analysis, NMA).
3. Провести систематичний пошук літератури, щоб визначити витрати та використання ресурсів у європейських країнах, пов'язані з лікуванням депресії, включаючи витрати у зв'язку з побічними ефектами.
4. Розробити економічну модель лікування депресії, щоб об'єднати результати NMA з даними про витрати, і надати порівняльну оцінку витрат, пов'язаних із застосуванням різних антидепресантів в окремих країнах.

Досліджували частоту 5 побічних ефектів, які були визначені як важливі під час терапії депресії (сексуальна дисфункція, зміна маси тіла, безсоння, тривога й ангедонія). Об'єктами аналізу стали 8 антидепресантів: дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін, тразодон, венлафаксин і вортіоксетин. Цей ряд представляє 3 основні фармакологічні класи, які найчастіше застосовуються в клінічній практиці: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антагоніст й інгібітор зворотного захоплення серотоніну (тразодон) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Для побудови економічної моделі збирали дані про витрати на лікування депресії в 9 європейських країнах: Болгарії, Греції, Італії, Португалії, Польщі, Румунії, Словаччині, Угорщині та Чехії. Завдяки включенню східноєвропейських країн зі спорідненими популяціями отримані дані можуть бути актуальними для України.

Систематичний огляд і мережевий метааналіз

Пошук проводили в базах даних Medline, Embase, PsycINFO та Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL) у лютому 2021 р. Із 610 знайдених публікацій 67 повних текстів було досліджено на придатність, а 47 було включено до клінічного огляду. Усі дослідження були рандомізованими контрольованими з подвійним засліпленням і включали дорослих із великим депресивним розладом. Більшість досліджень (n=30) мали тривалість лікування 8 тиж. Лікування тривало 6 тиж у 5 дослідженнях, 9 тиж – іще в 5 дослідженнях, 10 тиж – у 2 дослідженнях, 12 тиж – у 5 дослідженнях.

Для кожного антидепресанту спостерігалися варіації в дозах, що використовувалися в дослідженнях. Окрім того, в деяких випробуваннях застосовували фіксовані дози, а в інших – гнучке дозування. Для включення в NMA всі дослідження кожного антидепресанту було згруповано разом незалежно від дози.

Із досліджень, включених до NMA, випадки безсоння було зареєстровано в 36 дослідженнях. Тривога була зареєстрована в 10 дослідженнях, тоді як ангедонія не була зареєстрована в жодному дослідженні. Сексуальну дисфункцію було зареєстровано в 15 дослідженнях. Про зміни маси тіла пацієнтів кількісно повідомляли у 21 дослідженні. У 8 дослідженнях зазначалося, що не було статистично значущих або клінічно значущих змін маси тіла, але не було надано достатніх даних для їх включення в NMA.

Порівняльна характеристика переносимості антидепресантів

Результати NMA для 4 небажаних явищ наведено на рисунку 1. Для кожного антидепресанту розраховано відносний ризик (BP) настання конкретного побічного ефекту порівняно з плацебо, а також 95% довірчий інтервал (ДІ) та 95% прогностичний інтервал (ПІ).

Безсоння. З усіх досліджених антидепресантів лише тразодон спричиняв менший ризик безсоння порівняно з плацебо (BP 0,66; 95% ДІ 0,31-1,38). При лікуванні тразодоном найвища ймовірність того, що пацієнти матимуть найнижчі показники безсоння (97%), тоді як для всіх інших антидепресантів спостерігалася підвищення ризику порушень сну, з найвищими ризиками для сертраліну (BP 2,77; 95% ДІ 1,67-4,73), венлафаксину (BP 2,63; 95% ДІ 1,71-3,92) й есциталопраму (BP 2,02; 95% ДІ 1,32-3,17).

Тривога. Усі варіанти лікування, крім пароксетину, були пов'язані з нижчими показниками тривоги, ніж плацебо. Тразодон мав найнижчий показник (BP 0,13; 95% ДІ від <0,01 до 1,80) із 89% ймовірністю, що пацієнти матимуть найнижчий показник тривожності.

Сексуальна дисфункція. Усі варіанти лікування підвищували ризик сексуальної дисфункції порівняно з плацебо. Найнижчі показники мали вортіоксетин (BP 1,41; 95% ДІ 0,79-2,57) і тразодон (BP 1,84; 95% ДІ 0,60-9,07).



Рис. 2. Модель лікування депресії

Рис. 1. Результати мережевого метааналізу щодо частоти побічних ефектів

Примітки: всі результати наведено відносно плацебо, BP <1 вказують на нижчі показники. ДІ зображено синім кольором, ПІ – червоним кольором.

Зміна маси тіла. Зміна маси тіла була найбільшою в групах лікування флуоксетином (-1,01 кг; 95% ДІ від -1,40 до -0,60) і сертраліном (-1,00 кг; 95% ДІ від -1,36 до -0,65). Ані тразодон, ані венлафаксин не могли бути включені до NMA через відсутність даних щодо зміни маси тіла в дослідженнях, однак обидва препарати за цим показником істотно не відрізнялися від плацебо.

Економічна модель лікування депресії

Розробка економічної моделі ґрунтувалася на моделях депресії, в яких ураховувалися побічні ефекти [20-23], наявній технологічній оцінці антидепресантів [24, 25] та економічних моделях, розроблених для підтримки клінічних практичних рекомендацій Національного інституту вдосконалення медичної практики (NICE, Об'єднане Королівство) [26, 27]. Схематично модель наведена на рисунку 2. Вона була розроблена, щоб відобразити курс лікування депресії, тому мала часовий горизонт 14 міс, розподілений на 3 фази. Оскільки аналіз зосереджувався на кількісній оцінці впливу різних побічних ефектів, було припущено, що за клінічною ефективністю досліджувані антидепресанти не відрізняються. Це припущення також підкріплюється попередніми систематичними оглядами ефективності, які загалом виявили дуже незначну різницю в оцінках ефективності з великим перекриттям довірчих інтервалів між різними антидепресантами [2, 27]. Імовірності досягнення ремісії, спонтанної ремісії та рецидиву було взято з економічних моделей, розроблених для клінічних рекомендацій NICE щодо лікування депресії в дорослих [27]. Імовірності становили 62, 20 і 55% відповідно для настання ремісії, спонтанної ремісії та рецидиву. Передбачалося, що 25% пацієнтів, у яких виникли побічні ефекти, припинять лікування початковим антидепресантом. Цей відсоток ґрунтувався на висновках клінічних експертів щодо попередньої оцінки NICE антидепресантів для лікування великої депресії [24]. Пацієнтам, які зазнали побічних ефектів, але не припинили лікування, в моделі присвоювали такі самі показники ремісії, як і пацієнтам, які не зазнали побічних ефектів.

Збір даних про витрати на лікування депресії та їхня обробка

Загалом було виявлено 3777 джерел, із них 187 повних текстів перевірено на відповідність вимогам, а зі 132 досліджень вилучено інформацію про витрати на лікування депресії в різних країнах Європи. Із 9 країн інтересу такі дані були визначені для Італії (8 досліджень), Чеської Республіки (4), Греції (3), Португалії (2), Угорщини та Польщі (по 1 дослідженню). Для Болгарії, Румунії та Словаччини літературних даних не було знайдено, тому оцінку витрат було отримано за допомогою місцевих експертів. З усіх досліджень лише в одному повідомлялося про витрати на лікування несприятливих явищ (сексуальної дисфункції та безсоння) в Греції [43]. Тому для решти країн провели додатковий пошук доказів щодо витрат на лікування несприятливих явищ. Про вартість лікування безсоння повідомлялося в 6 дослідженнях [20-23, 43], про сексуальну дисфункцію – в 5 дослідженнях [12, 20, 22, 23, 43], про зміну маси тіла – у 2 дослідженнях [22, 23], про тривогу – в 1 дослідженні [48]. У кожному дослідженні припускалося, що виникнення побічного ефекту потребуватиме одного або кількох додаткових візитів до лікаря загальної практики, причому більшість пацієнтів також потребуватиме додаткових візитів до спеціаліста, зазвичай до психіатра. Оскільки дані про витрати на психотерапію чи консультування в конкретній країні часто були недоступні, передбачалося, що кожен візит до них коштуватиме стільки ж, скільки і візит до психіатра. Крім того, в деяких дослідженнях враховувалося застосування додаткових ліків у разі небажаних явищ. Передбачалося, що зміна маси тіла більш ніж на 7% від початкової також призведе до позапланових витрат [28]. Дані про вартість антидепресантів для окремих країн надала компанія Angelini; вони є конфіденційними. Для узгодженості з методикою NMA препарати з негайним вивільненням було вилучено з моделі витрат. Обчислювали витрати на 1 мг, які були перетворені в щоденні витрати на ліки на основі рекомендованої дози для кожного антидепресанту згідно з його локальною інструкцією. Витрати на додаткове лікування психічного здоров'я та соціальну адаптацію було взято з дослідження витрат в Об'єднаному Королівстві з перерахуванням витрат на конкретну країну за паритетом купівельної спроможності [50]. Передбачалося, що зміна лікування потребуватиме 1 додаткового візиту до лікаря загальної практики, тоді як пацієнти зі стабільним захворюванням не матимуть додаткових витрат.

Результати моделювання: порівняння витрат у разі застосування різних антидепресантів

У таблиці 1 наведено загальні витрати на охорону здоров'я (в перерахунку на євро), пов'язані з кожним антидепресантом як початковою терапією. Загальні витрати на тразодон були найнижчими в усіх 9 оцінених країнах. Насамперед це було пов'язано зі зниженням частоти припинення лікування через меншу частоту побічних ефектів (особливо безсоння та тривоги, див. табл. 2). Отже, пацієнти, котрі приймали тразодон як початковий антидепресант, не потребували подальшого або розширеного лікування психічного здоров'я порівняно з більшістю інших антидепресантів. Витрати на лікування вортиоксетином були найвищими для 8 країн, у Чеській Республіці вони посідають друге місце після есциталопраму.

Обговорення

У цьому дослідженні методом NMA було синтезовано докази щодо частоти 4 поширених побічних явищ у разі застосування 8 популярних антидепресантів. Як і передбачалося, частота побічних ефектів істотно різниться залежно від препарату. Тразодон мав найнижчі показники як тривоги, так і безсоння, а разом із вортиоксетином характеризувався найнижчим ризиком розвитку сексуальної дисфункції. Тразодон також мав схожі з плацебо результати щодо здатності спричиняти зміни маси тіла. Найвищі ризики спостерігалися для сертраліну (безсоння), пароксетину (тривога) та венлафаксину (сексуальна дисфункція). Зважаючи на результати економічного моделювання, використання тразодону було пов'язане з найнижчими загальними витратами на лікування депресії в усіх 9 країнах, що досліджувалися. Сприятливі результати тразодону порівняно з іншими антидепресантами можуть відображати різні фармакологічні властивості цих засобів лікування [51, 52]. Тразодон був єдиним представником класу антагоністів та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Усі інші досліджувані антидепресанти були селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або серотоніну та норадреналіну. Друге місце за найнижчою загальною вартістю лікування посів флуоксетин. Витрати на охорону здоров'я зазвичай були найвищими при використанні вортиоксетину.

Таблиця 1. Загальні витрати на охорону здоров'я (в перерахунку на євро), пов'язані з кожним антидепресантом як початковою терапією

	Болгарія	Чехія	Греція	Угорщина	Італія	Румунія	Словаччина	Польща	Португалія
Тразодон	3,272	3,261	3,282	3,275	3,363	3,269	3,208	3,827	3,312
Дулоксетин	3,376	3,552	3,473	3,503	3,589	3,524	N/A	4,129	3,466
Есциталопрам	3,411	3,716	3,448	3,422	3,511	3,392	3,435	4,097	N/A
Флуоксетин	N/A	N/A	3,374	0	3,430	3,322	N/A	3,916	3,358
Пароксетин	3,408	3,582	3,520	3,469	3,634	N/A	3,370	4,168	N/A
Сертралін	3,355	3,712	3,466	N/A	3,571	3,339	3,343	4,076	3,431
Венлафаксин	3,617	3,914	3,800	N/A	3,999	3,607	N/A	4,476	3,775
Вортиоксетин	3,668	3,560	3,439	3,575	3,542	3,566	3,421	4,089	3,690

Таблиця 2. Частота побічних ефектів у разі застосування різних антидепресантів

Терапія	Сексуальна дисфункція	Зміни маси тіла	Безсоння	Тривога
Тразодон	20%	<1%	5%	0%
Дулоксетин	22%	<1%	13%	4%
Есциталопрам	27%	<1%	12%	2%
Флуоксетин	19%	<1%	10%	3%
Пароксетин	33%	<1%	10%	9%
Сертралін	24%	<1%	17%	4%
Венлафаксин	63%	<1%	15%	3%
Вортиоксетин	14%	<1%	7%	4%

У підсумку частота ключових несприятливих подій, пов'язаних з антидепресантами, може впливати як на результати лікування пацієнтів, так і на витрати в системах охорони здоров'я. Тразодон мав найнижчий рівень побічних ефектів і призводив до найнижчих витрат у всіх 9 досліджуваних країнах Європи. Результати свідчать про те, що тразодон може бути раціональним вибором, коли метою є забезпечення ефективного лікування депресії з низьким рівнем побічних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Kearns B., Cooper K., Orr M., Essat M., Hamilton J., Cantrell A. The incidence and costs of adverse events associated with antidepressants: results from a systematic review, network meta-analysis and multi-country economic model. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2022 Jun 7; 18: 1133-1143.

Переклад з англ. Ігор Петренко



Назустріч сонцю

ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг¹

ПЕРЕМОГА НАД СТРЕСОМ, ТРИВОГОЮ ТА ДЕПРЕСІЄЮ У НАЙВАЖЧИЙ ПЕРІОД ЖИТТЯ¹⁰

▶ ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЇ порушенням сну⁷

▶ ПРОТИТРИВОЖНА ЕФЕКТИВНІСТЬ дорівнюється бензодіазепінам⁸

▶ СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ЯКОСТІ та тривалості сну^{12,13}

▶ БАЛАНС ефективності та безпеки⁶

1. Кетцер Дж. Для нервового збудження: препарат 75/150/300 мг. 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37503000>. 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37503000/>. 4. 1. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 2. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 3. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 4. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 5. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 6. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 7. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 8. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 9. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 10. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 11. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 12. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116. 13. Sheehan DV et al. Efficacy and safety of trazodone in the treatment of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(12):1111-1116.

Здоров'я України

43

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняється немає причин!

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ НА СЛИЗОВІ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

Детальніше на сайті



*Інструкція для медичного застосування препарату. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

