



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 3 (539) 2023 р.

Передплатний індекс 35272

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Олена Радченко

**Застосування діуретиків
за умов порушеного вуглеводного
та ліпідного метаболізму**



Читайте на сторінці **13**

Доктор медичних наук, професор
Сергій Ткач

**Діабетичний гастропарез:
сучасні дані щодо епідеміології,
патофізіології, діагностики
та лікування**



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **16**

Кандидат медичних наук
Інна Черненко

**Комплексний ПТСР, аналіз
психотравматичних
факторів та їхні наслідки
для військовослужбовців**



Читайте на сторінці **45**

ФОРСАНЕК[®]

форсуй лікування болю та запалення

**БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ДОВЕДЕНО***

- ◆ Швидка та тривала сила дії^{1, 2**}
- ◆ Зручне застосування – один раз на добу¹
- ◆ Безпечніший за традиційні НПЗЗ щодо впливу на ШКТ³

** Початок анальгезуючої дії вже через 28 хвилин (згідно з інструкцією).

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Коксиби. Код АТХ M01A H05.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить еторикоксибу 60 мг або 90 мг, або 120 мг.

Показання. Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спонділіті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Активна пептична виразка або активна шлунково-кишкова кровотеча. Бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти чи НПЗЗ. Період вагітності або годування груддю. Тяжкі порушення функції печінки, нирок. Вік пацієнта до 16 років. Запальні захворювання кишечника. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Артеріальна гіпертензія, при якій показники артеріального тиску постійно перевищують 140/90 мм рт. ст. і недостатньо контролюються. Діагнована ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання. **Побічні реакції.** Розлади метаболізму і харчування: набряки/затримка рідини. **З боку серця:** відчуття серцебиття, аритмія. **З боку судинної системи:** артеріальна гіпертензія; порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз. **З боку органів дихальної системи:** бронхоспазм. **З боку шлунково-кишкового тракту:** біль у животі, гастрит. **З боку гепатобіліарної системи:** підвищення АЛТ, АСТ. Селективні інгібітори ЦОГ-2 були пов'язані зі збільшенням ризику виникнення серйозних артеріальних тромботичних подій, включаючи інфаркт міокарда та інсульт. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП: UA/18626/01/01, UA/18626/01/02, UA/18626/01/03

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Наведені нижче дослідження проводилися щодо діючої речовини препарату.

1. Інструкція для медичного використання препарату Форсанек 60 мг, 90 мг, 120 мг. 2. Malmstrom K, et al. Clin J Pain. 2004 May-Jun;20(3):147-55. (Тривалість анальгезуючого ефекту, складала >24 годин для еторикоксибу, 20,8 години для напроксену натрію, 3,6 години для ацетамінофену/кодеїну і 1,6 години для плацебо). 3. Ramey DR, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. Curr Med Res Opin. 2005 May;21(5):715-22.

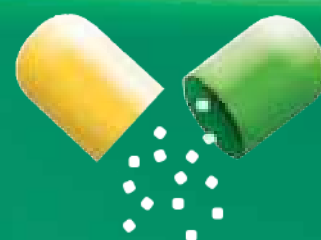
*Оригінальному препарату еторикоксибу (досьє лікарського препарату Форсанек. data on file).

Зображення таблетки є художнім образом і відрізняється від оригіналу.

Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

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



Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

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

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

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

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

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

Тел.: +38 (044) 494-33-88



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Діагностика та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: як є і як має бути?

За матеріалами міжнародного опитування на відповідність реальної практики клінічним рекомендаціям

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується тривалим запаленням тканини підшлункової залози зі значним негативним впливом на якість життя. Оцінити справжні показники поширеності ХП складно, оскільки не всі пацієнти отримують спеціалізовану стаціонарну допомогу. ХП часто ускладнюється екзокринною недостатністю підшлункової залози (ЕНПЗ), яка за відсутності належного лікування може спричинити порушення травлення та гіпотрофію. Клінічні прояви ЕНПЗ суттєво відрізняються. Симптоми ЕНПЗ можуть включати стеаторею, діарею, втрату маси тіла, біль у животі та його здуття. Деякі пацієнти залишаються безсимптомними, однак навіть у них часто розвивається дефіцит жиророзчинних вітамінів і мікроелементів через порушення травлення; це т. зв. субклінічна ЕНПЗ.

В об'єднаних європейських гастроентерологічних рекомендаціях щодо діагностики та терапії ХП (HaPanEU, 2017) рекомендовано тестування на ЕНПЗ під час установлення діагнозу ХП і щороку після цього, якщо явної ЕНПЗ не спостерігалось на момент первинної діагностики. Однак, незважаючи на ці рекомендації, ЕНПЗ часто недодіагностують і належно не лікують у щоденній практиці.

Нещодавно в журналі *Pancreatology* опубліковано результати міжнародного опитування, проведеного з ініціативи Нідерландської дослідницької групи панкреатиту серед фахівців, які займаються лікуванням ХП. Мета дослідження полягала в тому, щоб отримати розуміння поточної думки та клінічних рішень панкреатологів щодо лікування. Щоб отримати повне уявлення про рівень поточної практики, це опитування було розповсюджено як серед експертів із ХП, так і серед членів різних основних асоціацій панкреатології та гепатопанкреатобілярної хірургії, включаючи Європейський панкреатичний клуб (EPC), Європейсько-африканську гепатопанкреатобілярну асоціацію (E-ANPBA) і Нідерландську дослідницьку групу панкреатиту (DPSG).

Опитування містило:

- 5 запитань щодо профілю респондентів і досвіду лікування пацієнтів із ХП;
- 15 загальних запитань стосовно діагностики та лікування ЕНПЗ;
- 5 клінічних сценаріїв (3 – із субклінічною ЕНПЗ, 2 – з незадовільною відповіддю на замісну терапію панкреатичними ферментами) для вибору тактики подальшого обстеження і лікування;
- голосування за 3 основними тезами щодо діагностики та лікування ЕНПЗ.

Консенсус визначали як згоду не менш ніж 80% усіх респондентів.

Результати

Загалом в опитуванні взяли участь 329 панкреатологів. Повністю пройшли опитування 252 панкреатологи (77%), з них 102 хірурги (41%), 142 гастроентерологи (56%) і 8 (3%) фахівців інших медичних спеціальностей або дослідники з досвідом лікування захворювань підшлункової залози. Більшість спеціалістів (74%) працювали в академічному центрі, а 80% походили з Європи. Близько 44% (n=111) мали >15 років досвіду лікування хворих на ХП, а 88 спеціалістів (35%) лікували >50 пацієнтів із ХП на рік.

Підходи до діагностики ЕНПЗ

Згідно з опитуванням, скринінг на ЕНПЗ у рамках стандартного діагностичного обстеження пацієнтів із уперше виявленим ХП проводять 175 панкреатологів (69%). Лише 54 панкреатологи (21%) погодилися з необхідністю щорічного скринінгу на ЕНПЗ. 65% опитаних призначають тест на функції підшлункової залози, коли виникають або погіршуються клінічні симптоми екзокринної недостатності. Близько 87% панкреатологів відповіли, що в повсякденній практиці вони вважають тест на фекальну еластазу-1 (FE-1) діагностичним методом першого вибору для оцінки функції підшлункової залози. Серед фахівців немає консенсусу щодо найвідповіднішого граничного значення для цього тесту. Результат FE-1 <200 мг/г вважають оптимальним порогом 59% панкреатологів.

Переважає більшість (92%) погодилися з тим, що діагностичне обстеження на ЕНПЗ має передбачати щонайменше 3 підходи:

- 1) оцінку клінічних симптомів;
- 2) тест на функцію підшлункової залози;
- 3) вимірювання харчових лабораторних маркерів, а також таке: коли за результатами щонайменше 2 із них є підозра, необхідно встановлювати діагноз ЕНПЗ.

Немає консенсусу щодо скринінгу на дефіцит харчування як частини стандартного обстеження пацієнтів з ЕНПЗ.

Його вважають необхідним 74% опитаних фахівців. Хворих на ХП найчастіше обстежують на дефіцит кальцію (47%), заліза (42%), вітаміну D (61%) й альбуміну (59%).

Лікування ЕНПЗ

Близько 71% респондентів погодилися, що замісна терапія ферментами підшлункової залози (ЗФТ) показана при виникненні клінічно виразної стеатореї. 39% панкреатологів призначають ЗФТ у разі позитивного тесту на функцію підшлункової залози, незалежно від наявності клінічних ознак екзокринної недостатності. Проте більшість панкреатологів для призначення ЗФТ вимагають, щоб позитивний лабораторний тест супроводжувався клінічними симптомами (80%), втратою маси тіла (64%) або лабораторними ознаками гіпотрофії (60%). Для 23% панкреатологів початкова доза ферментних препаратів залежить від рівня FE-1 пацієнта.

Опитані фахівці надають своїм пацієнтам такі інструкції щодо правильного використання ЗФТ:

- ковтати капсули цілими та не розжовувати їх (71,4%);
- розкрити капсули та змішати їх із кислото їжею, якщо пацієнт не може проковтнути капсули (44,4%);
- розподілити ферменти за прийомами їжі (52,4%);
- корегувати кількість ферментів за споживанням жиру (43,7%).

Відповідаючи на запитання щодо оцінки ефективності ЗФТ, 92% панкреатологів відзначили полегшення симптомів, пов'язаних із порушенням травлення, як найкращий критерій. 17% фахівців проводять повторні тести функції підшлункової залози для перевірки ефективності.

В разі незадовільної клінічної відповіді 89% панкреатологів спочатку збільшують дозу ферментів. Близько 60% панкреатологів призначають інгібітори протонної помпи як додаткове лікування, тоді як кожен другий панкреатолог розпочинає пошук іншої причини порушення травлення.

Близько 79% респондентів погодилися, що оцінка харчування та підтримка дієтолога відіграють важливу роль у лікуванні ХП. Проте менше половини панкреатологів (40%) скеровують до дієтолога >50% своїх пацієнтів із ХП. Уникати дієти з високим вмістом клітковини рекомендують 11,1% фахівців; уникати дієтичного обмеження жиру – 44,4%. Приймати їжу невеликими частинами високоенергетичними стравами радять своїм пацієнтам 52,8% фахівців.

Обговорення та висновки

Опитування 329 експертів із різних країн виявило відсутність консенсусу та значні варіації у поточних схемах клінічної практики щодо лікування ЕНПЗ у пацієнтів із ХП, незважаючи на численні опубліковані настанови.

Значний відсоток респондентів, які регулярно не перевіряли харчових маркерів та функцію підшлункової залози під час діагностики ХП (30%) і подальшого спостереження (79%), свідчить про те, що багато клініцистів мають реактивний, а не проактивний підхід до ЕНПЗ. Ці клініцисти не вважають рутинний скринінг клінічно значущим, як це пропонується в чинних рекомендаціях.

Близько 71% панкреатологів призначають ЗФТ у разі клінічно виразної стеатореї, що насправді є напроцуд низьким показником, оскільки стеаторея вважається основним симптомом ЕНПЗ і показанням для початку ЗФТ згідно з усіма міжнародними рекомендаціями.

Ще один несподіваний висновок полягає у тому, що 23% панкреатологів коригують дозу ферментів на основі рівня FE-1 пацієнтів. Для цього підходу немає наукового обґрунтування, оскільки не існує прямого зв'язку між рівнем FE-1 і тяжкістю ЕНПЗ. Натомість коригування дози ферментів має базуватися на добовому споживанні жирів і виразності клінічних симптомів.

Що стосується дієтичного лікування ЕНПЗ, то обмеження жиру в раціоні більше не вважається необхідним відповідно до міжнародних рекомендацій, оскільки це загрожує недоїданням

та зниженою здатністю засвоювати жиророзчинні вітаміни. Крім того, згідно з дослідженнями, ЗФТ виявилася ефективнішою при застосуванні з дієтою з високим вмістом жирів. Слід уникати дієт із високим вмістом клітковини, оскільки великі концентрації харчових волокон взаємодіють з ферментами, знижуючи їхню активність, а також збільшують виведення жиру. Проте лише 11% опитаних клініцистів інформують своїх пацієнтів про це. Незважаючи на те що в настановах рекомендовано залучати дієтолога до лікування хворих на ХП, навіть за відсутності ознак мальабсорбції або гіпотрофії лише 40% панкреатологів скеровують >50% своїх пацієнтів із ХП до дієтолога.

Як рекомендовано в настановах, пацієнтів з ЕНПЗ і підозрою на недоїдання слід перевірити на дефіцит жиророзчинних вітамінів, HbA_{1c} і встановлені маркери недостатнього харчування в крові, як-от преальбумін, ретинолзв'язувальний білок і мінерали, включаючи залізо, цинк і магній. Переважна більшість панкреатологів (92%) погоджується, що лабораторні маркери харчування є частиною стандартної діагностичної роботи при ЕНПЗ. Однак опитування також показало, що харчовий скринінг не проводиться регулярно. Важливо зазначити, що метою харчового скринінгу є не оцінка потреби в добавках (оскільки не всі дефіцити можна легко компенсувати добавками), а виявлення тих пацієнтів, яким буде корисно ЗФТ, оскільки ЗФТ може подолати недоїдання і без застосування харчових добавок.

Отже, результати опитування свідчать про те що, незважаючи на кілька міжнародних настанов, ЕНПЗ все ще недостатньо діагностується та належно не лікується. Існують декілька можливих факторів, пов'язаних із неоптимальним дотриманням рекомендацій. Відсутність якісних доказів може спричиняти неохоче призначення ЗФТ пацієнтам із дефіцитом окремих мікроелементів, але без симптомів, що викликають занепокоєння. Лікарі, ймовірно, очікують, що прихильність до терапії буде значно нижчою в пацієнтів із субклінічною ЕНПЗ порівняно із хворими, котрі мають явні симптоми. Крім того, ЗФТ підвищує вартість лікування; ці додаткові витрати можуть слугувати фінансовою перешкодою для призначення ферментів, особливо пацієнтам без симптомів. Водночас ЗФТ є одним із небагатьох неінвазивних терапевтичних варіантів, доступних для пацієнтів із ХП. За умови правильного застосування ЗФТ пов'язана з покращенням якості життя та полегшенням симптомів мальабсорбції.

За матеріалами: De Rijk F.E., van Veldhuisen C.L., Besselink M.G., et al. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. *Pancreatology*. 2022 May; 22 (4): 457-465. doi: 10.1016/j.pan.2022.03.013.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні поліферментні препарати європейського виробництва для корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози представлені, зокрема, лінійкою Мезим від компанії «Берлін-Хемі АГ»:

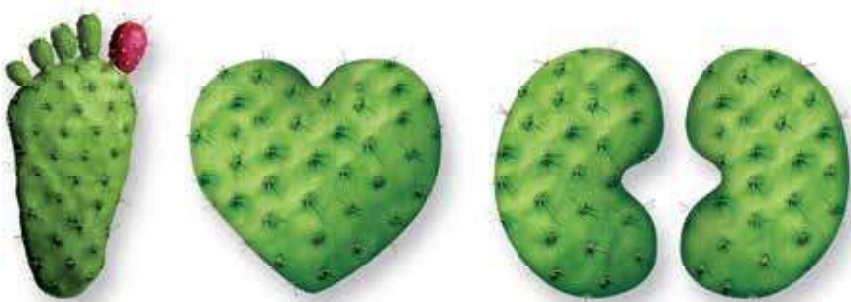
- Мезим® капсули 10 000 або 25 000 – у лікарській формі капсули тверді з кишкороворозчинними мінітаблетками;
- Мезим® форте 10 000 або 20 000 – у кишкороворозчинних таблетках.

Число в назві традиційно означає ферментну активність препарату в одиницях Європейської фармакопії за ліпазою. Ліпаза є найкритичнішим ферментом підшлункової залози, за дефіциту якого розвивається стеаторея. Крім ліпази, всі препарати лінійки Мезим мають у своєму складі амілазу та протеазу в різних співвідношеннях (капсули містять більше цих ферментів порівняно з таблетками), що дозволяє підібрати препарат індивідуально для кожного пацієнта. Дозування препарату визначається ступенем порушення травлення та складом раціону, зокрема вмістом жирів. Рекомендована доза – 20 000-50 000 ОД ЄФ ліпази на один прийом їжі, але залежно від харчування та ступеня тяжкості розладів травлення доза може бути збільшена.

Для полегшення застосування (наприклад, дітям, пацієнтам літнього віку, при порушенні ковтання) тверді капсули можна розкрити та проковтнути лише їхній вмістом (мікро-таблетки), запиваючи невеликою кількістю рідини.

Простота дозування та альтернативні лікарські форми дозволяють підібрати зручну терапію кожному пацієнту вже на першому візиті, коли після оцінки скарг та об'єктивного обстеження в лікаря виникає підозра на зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози.

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, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

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

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

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

K. Kohagura, S. Kojima, K. Uchiyama та співавт.

Фебуксостат і функція нирок: субаналіз дослідження FREED

Гіперурикемія (підвищений рівень сечової кислоти в крові) є визнаним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та серцево-судинних захворювань [1]. Проте вплив уратознижувальної терапії на функцію нирок у пацієнтів із гіперурикемією без клінічно явної подагри невідомий.

У попередньому метааналізі було показано, що інгібітори ксантиноксидоредуктази сповільнюють зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у нирках і не впливають на альбумінурію [2]. Натомість алопуринол у двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях CKD-FIX і PERL не продемонстрував ефектів профілактики дисфункції нирок та альбумінурії серед пацієнтів із ХХН [3, 4]. У рандомізованому дослідженні в пацієнтів із ХХН 3 стадії та асимптомною гіперурикемією фебуксостат підтримував ШКФ у підгрупі ХХН стадії 3а без протеїнурії [5]. Ці знахідки свідчать про те, що вплив інгібітора ксантиноксидоредуктази на нирки може відрізнятися залежно від початкової стадії ХХН і ступеня альбумінурії.

Дослідження FREED

Випробування фебуксостату для профілактики мозкових та кардіореноваскулярних ускладнень (Febuxostat for Cerebral and CARDiorenovascular Events PrevEnTy Study, FREED) – багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження в двох паралельних групах для вивчення ефектів фебуксостату на кардіоренальні наслідки серед хворих із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [6]. До випробування залучили 1070 учасників похилого віку з рівнем сечової кислоти в сироватці крові від 7,0 до 9,0 мг/дл (але без клінічно маніфестної подагри) та з одним або кількома факторами ризику серцево-судинних захворювань. Виключали пацієнтів із розрахунковою ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Учасників рандомно розподіляли на групу прийому фебуксостату (n=537) і групу без лікування ним (n=533). З деталями дизайну дослідження та статистичного аналізу можна ознайомитися в оригінальній публікації [7].

Первинний результат випробування FREED – зниження на 25% частоти композитної кардіоренальної кінцевої точки в групі терапії фебуксостатом, що було зумовлено здебільшого впливом лікування на макроальбумінурію. Додатково проводили заздалегідь запланований субаналіз, під час якого оцінювали ефекти фебуксостату щодо окремих ниркових показників з урахуванням початкового стану функції нирок і виразності альбумінурії. Для проведення аналізу була обрана композитна первинна кінцева точка, яка включала розвиток мікроальбумінурії, макроальбумінурії або зниження на 40% розрахункової ШКФ.

Хоча основні ниркові кінцеві точки в дослідженні були жорсткішими та базувалися на подвоєнні рівня креатиніну, стабільне зниження ШКФ на 40% запропонували як прийнятну сурогатну кінцеву точку за підсумками наукової наради, спонсорованої Національною фундацією нирок у співпраці з Управлінням за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) і Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA) [8].

Розвиток мікроальбумінурії визначали як мікроальбумінурію з показниками 30-300 мг/г креатиніну (Cr) / помірну протеїнурію (>0,15 та <0,50 мг/г Cr). Розвиток макроальбумінурії визначали як прогресування до явної альбумінурії (>300 мг/г Cr) / виразну протеїнурію (>0,50 мг/г Cr) або погіршення явної альбумінурії за даними двох послідовних лабораторних тестів, проведених після початку дослідження.

Кінцеві точки аналізували в таких підгрупах пацієнтів:

- 1 з розрахунковою ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²;
- 2 з розрахунковою ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м²;
- 3 зі співвідношенням альбумін/креатинін (UACR) <30 мг/г;
- 4 з UACR ≥30 мг/г.

Результати

В загальній популяції дослідження FREED (n=1070) 707 пацієнтів мали ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Початкові характеристики хворих були добре збалансовані між групами за призначенням лікуванням, а також між підгрупами з вищою і нижчою розрахунковою ШКФ. Середній вік популяції становив 77,1 року; 62,9% пацієнтів – чоловіки. З усіх факторів серцево-судинного ризику найпоширенішою виявилася артеріальна гіпертензія (94,2%), 36,9% учасників мали цукровий діабет 2 типу, 58,6% – дисліпідемію. Мікроальбумінурія

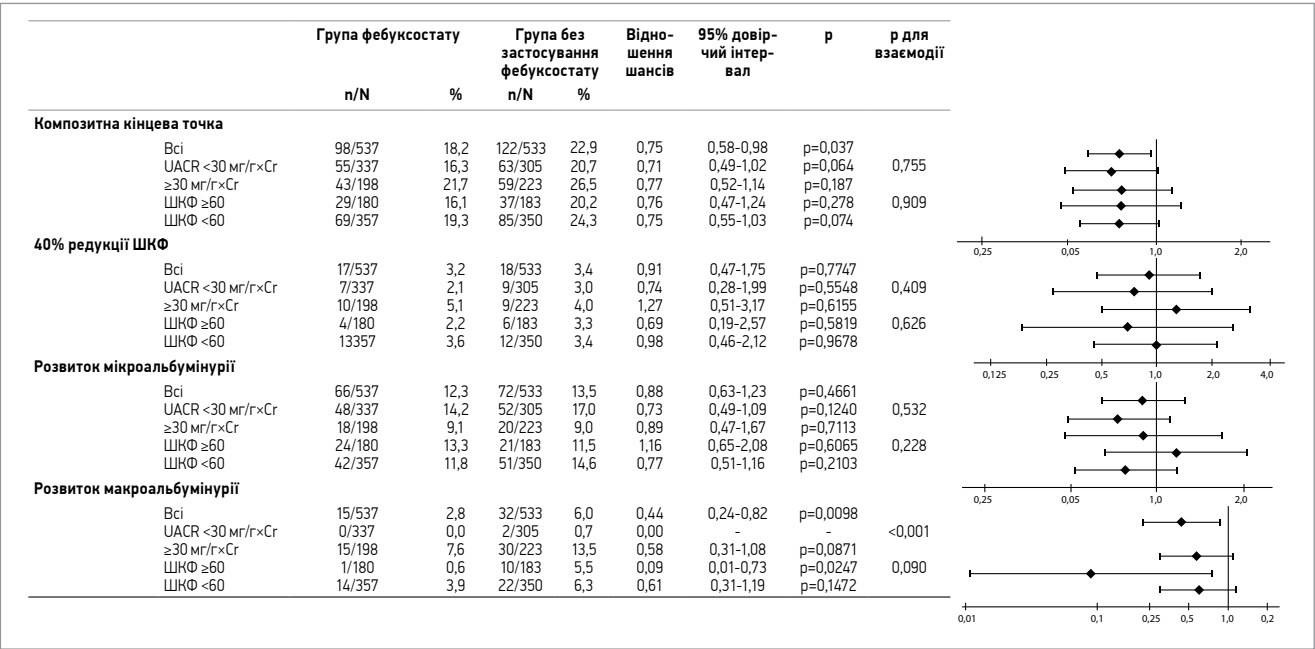


Рис. Скориговані відношення шансів із довірчими інтервалами для настання подій ниркових кінцевих точок із порівнянням у підгрупах пацієнтів

та макроальбумінурія до початку лікування були діагностовані в 33 та 9,1% (відповідно) пацієнтів загальної популяції.

За період проведення дослідження події композитної первинної кінцевої точки спостерігалися в 98 (18,2%) хворих, які отримували лікування фебуксостатом, і в 122 (22,9%) учасників, котрі його не застосовували. Статистично значуща різниця частоти первинної композитної кінцевої точки ниркових подій була зафіксована між двома групами після поправок на чинники стратифікації для рандомізації загальною (p=0,0369) та в підгрупових аналізах, так само як для запланованої оригінальної ниркової композитної точки.

При проведенні аналізів за окремими компонентами композитної кінцевої точки виявилось, що лише зменшення випадків макроальбумінурії у групі лікування фебуксостатом було статистично значущим порівняно із групою без його застосування (відношення шансів 0,443; 95% довірчий інтервал від 0,239 до 0,882; p=0,010). Сприятливий вплив фебуксостату на макроальбумінурію був зіставним між підгрупами пацієнтів із різними показниками ШКФ і UACR (рис.).

Не спостерігалось статистично значущих відмінностей у річній динаміці показників ШКФ і UACR між пацієнтами, які отримували та не отримували фебуксостат (як у загальній популяції дослідження, так і за результатами аналізів у підгрупах). Сироваткові рівні сечової кислоти виявилися значно нижчими в групі лікування фебуксостатом порівняно з контрольною групою, тоді як показники ШКФ були зіставними. Співвідношення UACR мало значно вищі показники в групі без застосування фебуксостату із 6-го по 24-й міс лікування в підгрупі пацієнтів із розрахунковою ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Рівні артеріального тиску були зіставними між двома групами лікування.

Обговорення та висновки

В цьому субаналізі дослідження FREED ризик розвитку макроальбумінурії був значуще меншим у групі лікування фебуксостатом, хоча ризики мікроальбумінурії або падіння ШКФ на 40% виявилися зіставними між групами терапії. Відносний ризик розвитку чи посилення макроальбумінурії виявився на 56% нижчим у групі фебуксостату.

Раніше продемонстровано, що фебуксостат знижував альбумінурію в пацієнтів із ХХН, яким виконували хірургічні втручання на серці [9]. Натомість алопуринол не виявив здатності до профілактики зниження ШКФ та альбумінурії у пацієнтів із ХХН за даними двох рандомізованих досліджень [3, 4]. До цих випробувань залучали пацієнтів із підвищеним ризиком прогресування ХХН, наприклад, зі швидким падінням ШКФ щонайменше на 3 мл/хв/1,73 м²/рік і з альбумінурією [3, 4]. В дослідженні FREED медіана початкової альбумінурії становила <20 мг/г, а зміни в ШКФ виявилися незначними в обох групах [5]. В іншому нещодавно опублікованому рандомізованому клінічному дослідженні [10] топіроксостат (але не фебуксостат) знижував альбумінурію в пацієнтів,

чий початкові клінічні характеристики, як-от ШКФ та альбумінурія, були зіставними з показниками в популяції дослідження FREED. Середнє значення систолічного артеріального тиску становило 138 мм рт. ст. у цьому дослідженні [10] та 132 мм рт. ст. у випробуванні FREED. Оскільки вважається, що гіперурикемія підвищує сприйнятливість до тиск-залежної протеїнурії через порушення авторегуляції в аферентній артеріолі [11], навіть м'яке підвищення систолічного тиску здатне впливати на вміст альбуміну в сечі, що могло обмежити ефект фебуксостату в попередньому дослідженні [10].

Ефект фебуксостату на ендотеліальну дисфункцію може пояснювати зниження ризику макроальбумінурії; про покращення функції ендотелію під впливом фебуксостату повідомлялося раніше [12]. Експерименти на тваринах показали, що фебуксостат може попереджати клубочкову гіпертензію [13], але «початкове падіння» ШКФ як потенційний маркер зменшення клубочкової гіперфільтрації не спостерігалось в дослідженні FREED. Відсутність впливу лікування на мікроальбумінурію може пояснюватися високою поширеністю коморбідного діабету. В групі фебуксостату отримали позитивну тенденцію впливу на мікроальбумінурію серед пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², але відмінностей не було в підгрупі ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м². Цей результат узгоджується з більшою поширеністю діабету в підгрупі ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м² – 60%, що майже вдвічі більше, ніж у підгрупі ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Оскільки ризик появи мікроальбумінурії зростає через ушкодження ендотелію та клубочкову гіперфільтрацію при ранній діабетичній нефропатії [14], саме наявність діабету в учасників дослідження могла вплинути на ефект фебуксостату щодо мікроальбумінурії.

Раніше повідомлялося, що зв'язок гіперурикемії з розвитком ХХН є особливо виразним в осіб із гіпертензією [15]. Більшість учасників дослідження FREED мали артеріальну гіпертензію, тому результати демонструють значущий ренопротекторний ефект фебуксостату (зокрема в цієї категорії пацієнтів). Необхідні подальші дослідження, щоб відслідкувати довготривалі ефекти профілактики макроальбумінурії під впливом терапії фебуксостатом на подальші ниркові події.

Випробування мало деякі обмеження. Аналіз ниркових кінцевих точок був ретроспективним; основна мета дослідження FREED – профілактика серцево-судинних захворювань, а не ХХН. Більшість учасників мали досить стабільні показники розрахункової ШКФ упродовж >3 років, тому чутливість виявлення ефекту лікування на зниження функції нирок була низькою; ≈20% пацієнтів із групи, в якій не застосовували фебуксостат, приймали алопуринол, тому відмінності між групами не можуть бути цілком зумовленими уратознижувальною терапією інгібітором ксантиноксидоредуктази. Слід урахувувати, що наразі уратзнижувальна терапія для лікування асимптомної гіперурикемії рекомендована лише в Японії [16].

Отже, цей ретроспективний аналіз показав, що терапія фебуксостатом може стримувати прогресування макроальбумінурії у пацієнтів з асимптомною гіперурикемією без клінічно маніфестної подагри. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити цінність цього ефекту для зниження ризику дисфункції нирок у довготривалій перспективі.

Kohagura K., Kojima S., Uchiyama K. et al. Febuxostat for Cerebral and Cardioresvascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Febuxostat and renal outcomes: post-hoc analysis of a randomized trial. Hypertens Res. 2023 Feb 7. doi: 10.1038/s41440-023-01198-x.

Переклав з англ. Ігор Петренко

Gedeon Richter на варті жіночого здоров'я

Минулий рік виявився складним і переломним у житті кожного українця. Однак найсерйознішим викликом, які спіткали долю нашої країни за весь період її незалежності, ми дали гідну відповідь. Спільне лихо згуртувало наш народ, який переконливо продемонстрував усьому світу свою єдність, незламність та віру в справжні цінності. Безсумнівно, значний внесок у майбутню довгоочікувану перемогу зробили лікарі, яким у надзвичайно складних умовах доводилося рятувати життя нашим військовим і надавати медичну допомогу постраждалим цивільним громадянам. До повномасштабної війни жінки складали 83% медичних працівників в Україні. І зараз вони продовжують відігравати центральну роль у реагуванні на виклики війни, борючись за здоров'я людей. Отже, напередодні Міжнародного жіночого дня компанія Gedeon Richter вітає наших славних жінок, на тендітні плечі яких лягли нелегкі турботи про здоров'я громадян і котрі самовіддано продовжують працювати на ниві охорони здоров'я. Це – чудове свято, що дарує радість, тепло, доброту, ніжність та надію на відродження нашої країни.

Компанія Gedeon Richter із початку свого заснування піклувалася про здоров'я жінок, та й сьогодні охорона жіночого здоров'я продовжує залишатися одним із найважливіших спеціалізованих нішових напрямів її діяльності.

Наразі дослідницька діяльність компанії зосереджена на розробці інноваційних та високоєфективних гінекологічних препаратів із фокусуванням на тих гінекологічних захворюваннях, потреби в лікуванні яких остаточно не задоволені. Gedeon Richter – одна з небагатьох компаній у світі, які надають повний асортимент гінекологічних лікарських засобів і є провідним гравцем на ринку гінекологічних препаратів у країнах Європейського Союзу. Сьогодні лінійка гінекологічних препаратів компанії представлена нещодавно зареєстрованими інноваційними лікарськими засобами та низкою відомих брендів, які за тривалий час існування на фармацевтичному ринку продемонстрували не лише високу ефективність та безпеку, а й здобули довіру пацієнтів.

➤ **Papilocare®** гель є інновацією в гінекологічному портфоліо компанії «Ріхтер Геден». Papilocare® гель – це перша терапія, спеціально призначена для запобігання та лікування ВПЛ-залежних уражень шийки матки, що підкріплена найбільш потужною доказовою базою.

Papilocare® гель з унікальним семикомпонентним складом не має аналогів у світі. До складу засобу входять:

1) *Coriolus Versicolor* (коріолус) – гриб, який використовується в традиційній китайській медицині та чинить потужну протизапальну й імуностимулюючу дію;

2) *Azadirachta Indica* (нім) – рослина аюрведичної медицини, якій притаманна протигрибкова, антибактеріальна, противірусна, антидіабетична та заспокійлива активність;

3) *Bioecolia* (пребіотик) – олігосахарид, який захищає екосистему шкіри або відновлює її баланс;

4) алое вера забезпечує антисептичний та епітелізуючий вплив;

5) бета-глюкани виявляють імуномодулюючий ефект;

6) *Centella asiatica* сприяє регенерації тканин;

7) гіалуронова кислота чинить зволожуючу дію. З метою покращення біорозподілу всі компоненти, що входять до складу Papilocare® гелю, інкапсульовані в ніосоми та фітосоми. Це новітня технологія інкапсуляції, яка забезпечує кращу біодоступність і вивільнення активних компонентів у клітинах-мішенях.

Унікальна комбінація Papilocare® гелю забезпечує синергічний вплив усіх компонентів і діє в 3 напрямках:

- реепітелізація ділянки трансформації шийки;
- відновлення нормальної мікробіоти;
- нормалізація місцевої імунної відповіді.

Papilocare® гель успішно застосовується спеціалістами в 50 країнах світу. Нещодавно його

розпочали впроваджувати в свою практику українські акушери-гінекологи.

➤ Препарат **Савіс** містить похідне норгестостерону – дієногест, що чинить певну антиандрогенну активність та виражений прогестогеновий ефект. Дієногест впливає на ендометрій, зменшуючи ендогенну продукцію естрадіолу і пригнічуючи в такий спосіб трофічні ефекти естрадіолу на еутопічний та ектопічний ендометрій. У разі безперервного застосування дієногест зумовлює створення гіпоестрогенного, гіпергестагенного гормонального фону, що сприяє початковій децидуалізації тканини ендометрію з подальшою атрофією ендометріодних вогнищ. Савіс показаний для лікування ендометріозу.

Препарат рекомендують приймати по 1 таблетці (2 мг) щодня без перерви в один і той самий час доби (дозволено прийом незалежно від вживання їжі). Таблетки слід приймати регулярно (незалежно від менструальної кровотечі); можна розпочати в будь-який день менструального циклу.

➤ **Регулон®** є добре відомим пероральним контрацептивом для системного застосування, що містить у своєму складі комбінацію дезогестрелу й етинілестрадіолу. Його контрацептивна дія обумовлена поєднанням декількох механізмів, найважливішими з яких є пригнічення овуляції та зміни цервікальної секреції. Крім запобігання вагітності, Регулон® має також низку інших позитивних властивостей: сприяє установленню регулярного менструального циклу; в разі альгодисменореї менструації минають менш болісно, з меншою інтенсивністю кровотечі, що може знизувати частоту розвитку залізодефіциту.

Регулон® – універсальний комбінований оральний контрацептив із «сильним» прогестинном дезогестрелом, який може застосовуватися як при гострих, так і при хронічних аномальних маткових кровотечах тривалий час.

➤ **Белара®** – комбінований гормональний контрацептив для системного застосування; містить хлормадінону ацетат та етинілестрадіол. Безперервне застосування препарату Белара® протягом 21 дня інгібує секрецію фолікулоstimулювального гормону та лютеїнізувального гормону гіпофізом, що призводить до пригнічення овуляції, при цьому спостерігаються проліферація ендометрію та його секреторна трансформація, змінюється консистенція цервікального слизу. Це ускладнює проходження сперматозоїдів через цервікальний канал і спричиняє порушення їхньої рухливості. Зміни в ендометрії роблять його непридатним для імплантації яйцеклітини.

Белара як контрацепція з антиандрогенним ефектом може застосовуватися при СПКЯ, акне, випадінні волосся за жіночим типом.

➤ **Постинор** (1 таблетка містить 0,75 мг левоноргестрелу) показаний для екстреної контрацепції протягом 72 год після незахищеного статевому акту чи в разі, якщо застосований метод контрацепції був ненадійним. Рекомендується прийняти разом 2 таблетки якнайшвидше (бажано протягом 12 год і не пізніше ніж через 72 год після незахищеного статевому акту). Якщо протягом 3 год після прийому таблеток спостерігається блювання, слід прийняти ще 2 таблетки негайно.

Постинор запобігає овуляції та заплідненню, якщо статевий акт відбувається в преовуляторній фазі, коли ймовірність запліднення є максимальною. Постинор можна використовувати в будь-якій фазі менструального циклу за відсутності затримки менструальної кровотечі. Застосування Постинору не є протипоказанням для продовження регулярної пероральної гормональної контрацепції.

➤ **Ескапел** (1 таблетка містить 1,5 мг левоноргестрелу) показаний для екстреної пероральної контрацепції у перші 72 год після статевому акту. 1 таблетку Ескапелу необхідно прийняти якнайшвидше після незахищеного статевому акту (бажано в перші 12 год і не пізніше 72 год). Якщо протягом 3 год після прийому з'явилася блювання, необхідно прийняти ще 1 таблетку.

Після застосування екстреного засобу для запобігання заплідненню до початку наступної менструації слід використовувати місцеві бар'єрні протизаплідні засоби (презерватив, діафрагму, сперміциди, шийковий ковпачок). Застосування Ескапелу не є протипоказанням для продовження регулярного прийому перорального гормонального протизаплідного засобу.

➤ **Бемфол** (фолітропін альфа) – це лікарський засіб, який містить рекомбінантний людський фолікулоstimулювальний гормон (р-лФСГ), отриманий методом генної інженерії. Найважливішим ефектом парентерального введення фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) у жінок є розвиток зрілих граафових фолікулів.

Препарат Бемфол показаний дорослим жінкам з ановуляцією (в т. ч. із синдромом полікістозних яєчників), а також із метою стимуляції розвитку множинних фолікулів у пацієнток при застосуванні таких методик допоміжних репродуктивних технологій, як екстракорпоральне запліднення, перенесення гамет до фаллопієвої труби та перенесення зиготи до фаллопієвої труби.

➤ **Лензетто®** – єдиний інноваційний трансдермальний препарат у вигляді спрею для системної замісної терапії естрогенами, при застосуванні якого відбувається вивільнення естрадіолу – основного естрогену, що секретується яєчниками. Діючою речовиною є синтетичний 17β-естрадіол, хімічно та біологічно ідентичний ендогенному естрадіолу людини. Лензетто® трансдермальний спрей відновлює нестачу естрогенів у період постменопаузи та пом'якшує симптоми менопаузи.

Лензетто® трансдермальний спрей застосовується 1 р/добу в режимі монотерапії або в безперервному послідовному режимі (в поєднанні з прогестагеном). Одну фіксовану дозу спрею наносять 1 р/добу (початкова доза) на суху та неущкоджену шкіру передпліччя. Дозу можна збільшити до двох нанесень на добу на шкіру передпліччя залежно від вираженості клінічної відповіді.

➤ **Ріхтер ЦиклоБаланс** містить комбінацію діючих речовин (міо-інозитол, фолієва кислота), яка сприяє правильному функціонуванню яєчників, дозволяє регулювати менструальний цикл і рівні гормонів, усуває інсулінорезистентність, що є ключовими умовами нормального перебігу вагітності. Ріхтер ЦиклоБаланс може бути корисним у випадку нерегулярного менструального циклу та/або за наявності проблем із заплідненням, а також для жінок із синдромом полікістозних яєчників, жінок, які проходять програму екстракорпорального запліднення, оскільки може сприяти його полегшенню.

➤ **Ріхтер ФерроБіо** – дієтична добавка, що містить гемоглобін і заліза сульфат. Засіб був спеціально розроблений для використання в ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатньої кількості заліза, необхідного для повноцінного функціонування організму людини. Ріхтер ФерроБіо особливо підходить вагітним, у стадії планування вагітності, жінкам у передменопаузальний період, при менструаціях або в інших випадках втрати крові, особам похилого віку, дітям у період активного росту, спортсменам, а також у ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Наближається свято Весни, коли кожну жінку
хочеться привітати, подарувати їй квіти,
сказати теплі слова!

Цього року особливо! Коли українки взяли на себе
відповідальність за родину та стали лідерками у
громадах, адже чоловіки захищають країну від
агресора!

Дорогі наші берегині!
Вітаємо Вас зі святом Весни і бажаємо мирного
неба, душевного спокою та сонячних днів!

Прийшла Весна,
а значить
скоро Перемога!

Колектив компанії



GEDEON RICHTER

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**

Редакція **zu@health-ua.com**
Відділ реклами та маркетингу **zoya@health-ua.com**
..... **artemenko@health-ua.com**

Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: **zu@health-ua.com**; **www.health-ua.com**
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку: лютий 2023 р.
Замовлення № 973460 Тираж **28 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Діагностика та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: як є і як має бути?3

Застосування ведолізумабу для лікування пацієнтів із хворобою Крона: молекулярні основи та практичні аспекти С.Б. Ханауер.....10-11

Гастроентерологія • Дайджест..... 11

Особливості патогенетичної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом із застосуванням пробіотичних засобів на основі бактерій роду *Bacillus* І.Я. Господарський, Т.В. Бойко, О.В. Прокопчук та ін.14-15

Діабетичний гастропарез: сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології, діагностики та лікування С.М. Ткач.....16-17

Вибір і раціональне застосування ферментних препаратів підшлункової залози..... 18-19

ФАРМКОМПАНІЯ

Gedeon Richter на варті жіночого здоров'я6

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Сольові розчини для носа при гострому риносинуситі О.М. Радченко.....22-23

Наносрібло в оториноларингології: нові можливості та перспективи..... 25

Стратегія відкладеної антибіотикотерапії: міф чи можливість? В.І. Попович..... 26

Головний і лицевий біль при риносинуситі: диференційна діагностика та лікування Ю.В. Дєєва.....52

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Автономна дисфункція в пацієнтів, які одужали від COVID-19: клінічні особливості, патогенетичні механізми та можливості корекції.....40-41

Досвід застосування піримідинових нуклеотидів у разі периферичних нейропатій..... 44

Комплексний ПТСР, аналіз психотравмувальних факторів та їхні наслідки для військовослужбовців І.О. Черненко45

Особливості ведення пацієнтів із вертеброгенним болем в умовах воєнного часу: на стику рекомендацій М.М. Селюк.....46

Буспірон у нейропсихіатрії: огляд літератури К. Garg, Н. Tyagi 51

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

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 27

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Вдосконалення патогенетичної терапії

у пацієнтів із COVID-19-асоційованою

негоспітальною пневмонією: ефекти ацетилцистеїну

Я.О. Дзюблик 28-29

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Фебуксостат і функція нирок: субаналіз дослідження FREED

K. Kohagura, S. Kojima, K. Uchiyama та ін. 5

Застосування діуретиків за умов порушеного

вуглеводного та ліпідного метаболізму

О.М. Радченко 13, 43

Досвід Японії: як системи для нагрівання

тютюну замінили сигарети?

І. Томоко 20-21

Мікронутрієнти та імунна система:

злагоджена робота для зменшення ризику інфікування 33-34

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Повідон-йод у профілактиці та лікуванні поверхневих

інфекцій шкіри

Т.Л. Можина 36-38

РЕВМАТОЛОГІЯ

Показники ефективності та безпечності

еторикоксибу порівняно з іншими представниками

групи НПЗП 42

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Роль тромбоцитів у запаленні й інфекції

О.О. Мельник 48-49



2023

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ЗА ПІДРИМКИ:
• Міністерство охорони здоров'я України
• Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
• Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:
A S PHILIPS Ivoslab

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:
Ivovision

Інформаційні партнери:
Інформаційні партнери: Health-ua.com

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:
Гал-ЕКСПО
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2949112, 2949113

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

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:
• VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:
• науково-практичні конференції;
• фахові школи;
• майстер-класи;
• демонстрації нових технологій, матеріалів та участь провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

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

Застосування ведоліумабу для лікування пацієнтів із хворобою Крона: молекулярні основи та практичні аспекти

Стівен Б. Ханауер, професор медицини Кліффорд Джозеф Барборка, медичний директор Північно-західної медичної школи Фейнберга, співробітник Центру здоров'я органів травлення Чикаго, Іллінойс (США) дав інтерв'ю журналу Gastroenterology & Hepatology. Пропонуємо до вашої уваги його переклад.

Яким є поточне показання до застосування ведоліумабу в пацієнтів із хворобою Крона?

– Ведоліумаб наразі показаний для лікування хвороби Крона від помірного до тяжкого ступеня в дорослих пацієнтів. Відсутність відповіді на традиційну терапію не вимагають як умову для призначення препарату.

Як правильно визначати ступінь тяжкості хвороби Крона від помірного до тяжкого?

– Концепція хвороби Крона від помірного та тяжкого ступенів виникла під час початкових клінічних досліджень перебігу захворювання. Наприклад, у Національному кооперативному дослідженні хвороби Крона, що проводилося в 1970-х роках, було вперше використано індекс активності хвороби Крона (CDAI). Цей зведений індекс обчислюють за результатами оцінки низки симптомів, про які повідомляють пацієнти, як-от діарея та біль у животі, а також низки лабораторних показників і вимірювань, як-от гемоглобін, маса тіла, наявність абдомінальної маси й позакишкових проявів захворювання. На основі цих чинників було розроблено діапазон оцінок: менш ніж 150 вважали станом клінічної ремісії, від 150 до 250 – легким захворюванням, від 250 до 400 – від помірного до тяжкого захворювання, при оцінці понад 400 захворювання вважали тяжким. Для участі в клінічних випробуваннях інфліксимабу при хворобі Крона було обрано пацієнтів із помірним і тяжким захворюванням, оскільки регуляторні органи ще не мали досвіду роботи з препаратами для біологічної терапії, тому не готові були призначати нові, потенційно ризиковані засоби пацієнтам із легким захворюванням.

Натомість прийняте в клінічній практиці визначення помірного та тяжкого захворювання не ґрунтується на CDAI. Експертні групи, наприклад Міжнародна організація з вивчення запальних захворювань кишечника, при розробленні рекомендацій із лікування хвороби Крона розподілили пацієнтів не за активністю їхнього захворювання (тобто наскільки пацієнт хворий сьогодні), а відповідно до тяжкості захворювання (тобто прогнозу розвитку ускладнень або потреби в операції). Тому чинники для визначення помірного та тяжкого ступенів хвороби Крона є переважно клінічними й узгоджені гастроентерологічними товариствами. Ці чинники включають захворювання в молодому віці, поширене захворювання, розвиток позакишкових проявів, наявність періанальних уражень, глибоких виразок і потреби в кортикостероїдах. Будь-який випадок, що потребує кортикостероїдів, розглядають як захворювання від помірного до тяжкого ступеня, оскільки 80% пацієнтів, які почали приймати кортикостероїди, стають залежними від них або набувають рефрактерності. Неефективність попередньої терапії не є обов'язковою умовою для встановлення середнього та тяжкого ступенів захворювання, тому пацієнту можна встановити діагноз під час звернення. Отже, визначення хвороби Крона середнього та тяжкого ступенів еволюціонували від початкових клінічних досліджень до практичних підходів, які використовуються в сучасній клінічній практиці.

Чим вирізняється механізм дії ведоліумабу поміж інших препаратів, які блокують міграцію лімфоцитів?

– Натеper існує кілька механізмів, за допомогою яких можна вплинути на міграцію лімфоцитів і таким чином змінити перебіг хвороби Крона. Першим препаратом лімфоцитарної дії, схваленим для лікування хвороби Крона, був наталіумаб. Понад 10 років тому наталіумаб показав свою ефективність у лікуванні хвороби Крона шляхом блокування взаємодії інтегрину $\alpha 4$ з молекулою адгезії судинних клітин і запобігання проникненню запальних клітин у тканини. Однак, оскільки наталіумаб також блокує міграцію лімфоцитів у мозок, це може погіршувати імунний захист мозку від вірусів. Рідкісним, але летальним

наслідком є реактивація поліомавірусу людини-2 (зазвичай його називають вірусом JC або вірусом Джона Каннінгема), що призводить до прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії. Тому сьогодні наталіумаб не використовується широко для лікування хвороби Крона.

Згодом було відкрито взаємодію інтегрин-адресин за участю іншого інтегрину – $\alpha 4\beta 7$, який фіксується на адгезивній молекулі адресині, що присутня лише на тканинах кишечника (MadCAM). Ведоліумаб блокує інтегрин $\alpha 4\beta 7$ на лімфоцитах і запобігає їх прикріпленню до MadCAM, а також їх інфільтрації в слизову оболонку кишечника. Цей унікальний механізм дії робить препарат селективним для кишечника. Він ефективний як у разі хвороби Крона, так і при виразковому коліті.

Ще один механізм пастки для лімфоцитів, виявлений нещодавно, полягає в модуляції сфінгозин-1 фосфату (S1P). Озанімод модулює рецептори до S1P на лімфоцитах і таким чином перешкоджає міграції цих клітин із лімфатичних вузлів у кровообіг, а потім у тканини.

Якщо уявити ці механізми автошляхами, то ведоліумаб перекриває лімфоцитам з'їзди із судинної магістралі в тканини, тоді як озанімод блокує в'їзди лімфоцитів на магістраль, тобто в кров, а отже, й далі, в тканини. Це два основні способи впливу на міграцію лімфоцитами, що нині доступні.

Які ключові дослідження сприяли схваленню ведоліумабу для лікування хвороби Крона?

– Опорними дослідженнями, після котрих ведоліумаб отримав схвалення від Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), є дослідження GEMINI. У першому дослідженні GEMINI рандомізували пацієнтів із хворобою Крона помірного та тяжкого ступенів для отримання ведоліумабу 300 мг або плацебо на 0-му, 2-му та 6-му тижнях. Оцінку пацієнтів проводили на 6-му та 10-му тижнях. Учасники, в яких відзначали покращення, були повторно рандомізовані на отримання ведоліумабу або плацебо що 4 тиж або що 8 тиж протягом 1 року. Отже, дослідження індукції тривали 6 і 10 тиж, а дослідження підтримувальної терапії – 52 тиж. Дослідники дійшли висновку, що пацієнти мали підвищення рівня терапевтичної відповіді між 6-м і 10-м тижнями, що продовжувалося до 52-го тижня та продемонструвало перевагу ведоліумабу над плацебо через 1 рік. Потім пацієнти були розподілені на тих, хто попередньо вже отримував терапію препаратами для біологічної терапії, насамперед блокаторами фактора некрозу пухлини (ФНП), та тих, хто раніше їх не приймав. В обох підгрупах відзначалася краща відповідь на ведоліумаб порівняно з плацебо.

Чи вивчалися разом із клінічними й ендоскопічні відповіді на терапію ведоліумабом за хвороби Крона?

– У дослідженнях GEMINI оцінювали результати терапії за повідомленнями пацієнтів, а ендоскопія не входила в план досліджень. Отже, біль у животі та діарея як маніфестні компоненти CDAI, про які повідомляли пацієнти, покращилися в результаті лікування ведоліумабом. Згодом досвід застосування ведоліумабу в реальній практиці, включаючи порівняння з блокаторами ФНП у рамках Консорціуму VICTORY, підтвердив переваги ведоліумабу при хворобі Крона та розширив дані, продемонструвавши не лише клінічні, а й ендоскопічні відповіді.

Як швидко можна очікувати ефекти від застосування ведоліумабу в пацієнтів із помірною або тяжкою хворобою Крона?

– Клінічні ефекти з'являються й наростають між 4-м і 10-м тижнями та продовжують наростати з часом, зазвичай щонайменше до 4 міс. Тому важливо не припиняти терапію ведоліумабом принаймні впродовж 4-6 міс.



С.Б. Ханауер

З огляду на це сформувалося помилкове уявлення про те, що ведоліумаб не діє швидко при хворобі Крона, а також у разі виразкового коліту. Проте дослідження VARSITY, в якому порівнювали ведоліумаб з адаліумабом у пацієнтів із виразковим колітом, продемонструвало, що початок дії ведоліумабу був таким же швидким, як у блокаторів ФНП. Згодом у дослідженні Консорціуму VICTORY, що порівнював ведоліумаб із блокаторами ФНП як у разі виразкового коліту, так і при хворобі Крона початок дії знову був однаково швидким для обох препаратів із різними механізмами дії. Отже, сприйняття ведоліумабу як засобу повільної дії або недостатньо ефективного при хворобі Крона є хибним і, ймовірно, походить від раннього досвіду застосування препарату. Конкретно від того факту, що в ранніх дослідженнях найрефрактерніші до терапії пацієнти були саме тими, хто отримував ведоліумаб. Надалі збільшилася частка пацієнтів із хворобою Крона від середнього до тяжкого ступеня й результати лікування ведоліумабом покращилися та прискорилися, особливо в підгрупах пацієнтів, які раніше не отримували біологічної терапії.

Які довгострокові дані доступні стосовно застосування ведоліумабу при хворобі Крона?

– Ведоліумаб вивчався не лише в оригінальних дослідженнях GEMINI, але також і в довгострокових продовженнях. Переважна більшість пацієнтів, які відповідають на терапію, продовжують це робити до 5 років, що поки є межею довгострокових даних. У нещодавній статті Loftus і співавт. зазначено, що майже 80% пацієнтів, які вступили в довготривале розширене дослідження, все ще перебували в клінічній ремісії після більш ніж 5 років. Окрім того, як оригінальні дослідження GEMINI, так і довгострокові продовження (включаючи вищезгадану статтю), а також реальний досвід продемонстрували, що ризики серйозних інфекцій або злоякісних новоутворень під час терапії ведоліумабом не більші, ніж у групах плацебо (тобто стандартної терапії). Отже, підтвердилася одна з переваг кишкової селективності ведоліумабу – знижений ризик розвитку пневмоній та інших системних інфекцій. Оскільки ведоліумаб впливає на кишечник, можливий розвиток кишкових інфекцій, як-от *Clostridioides difficile*. Проте такі інфекції виникали не частіше на терапії ведоліумабом і однаково реагували на лікування незалежно від того, чи приймав пацієнт ведоліумаб.

Якою є імуногенність ведоліумабу порівняно з іншими препаратами для біологічної терапії?

– На відміну від блокаторів ФНП, ведоліумаб характеризується мінімальною імуногенністю. Препарат було розроблено таким чином, щоби бути менш імуногенним, а його довший період напіввиведення зменшує ризик залишкових найнижчих рівнів, які сприяють виробленню антилікарських антитіл. Отже, немає потреби застосовувати імуномодифікатори для зниження імуногенності ведоліумабу, тому що вона малоімовірна, як й інфузійні реакції, котрі трапляються вкрай рідко.

Як потрібно спостерігати пацієнтів із хворобою Крона під час прийому ведоліумабу?

– Пацієнти, які приймають ведоліумаб, повинні перебувати під наглядом, що стосується й будь-якого іншого препарату для лікування хвороби Крона. Спостереження включає відстеження динаміки симптомів і скорочення обсягів лікування кортикостероїдами в міру потреби. Дійсно, ще один важливий ефект ведоліумабу при хворобі Крона – це збільшення шансів на досягнення ремісії без кортикостероїдів, як і клінічної ремісії. Клініцистам варто продовжувати моніторинг біомаркерів, зокрема фекального кальпротектину, впродовж кількох місяців. Я не проводжу ендоскопічний моніторинг у пацієнтів із хворобою Крона зазвичай протягом щонайменше 6 міс, а частіше й протягом року, оскільки для досягнення ендоскопічного загоєння при хворобі Крона треба більше часу, ніж у разі виразкового коліту.

Чи потрібно проводити терапевтичний моніторинг під час лікування ведолізумабом?

– У розширених клінічних випробуваннях, опублікованих Sands і співавт., щонайменше 30% пацієнтів, які спочатку відповіли на дозування що 8 тиж у разі хвороби Крона, а потім втратили відповідь, змогли відновити відповідь, перейшовши до дозування що 4 тиж. Хоча ми з колегами не використовували регулярно проактивний терапевтичний моніторинг лікарських засобів, ми вимірюємо рівні ведолізумабу й антитіл до ведолізумабу в пацієнтів, які демонструють неадекватну відповідь або втратили відповідь. Ми робимо це, щоб визначити, чи потрібно посилювати дозування або переходити на препарат з іншим механізмом, якщо ми знаходимо антитіла проти препарату, що зазвичай трапляється рідко.

Чи можна передбачити, які пацієнти з хворобою Крона відповідатимуть на лікування, зокрема ведолізумабом?

– Низка препаратів із різними механізмами дії наразі доступна для лікування помірної та тяжкої форм хвороби Крона. Нині немає золотого стандарту біомаркера, який дав би можливість передбачити реакцію пацієнта на той чи

інший механізм дії. Утім, клініцисти можуть урахувати різноманітні клінічні та лабораторні атрибути пацієнтів, щоб визначити, хто відповідь на терапію та яким класом препаратів. Ці атрибути або характеристики можуть відрізнятися за класами. Доктор Парамбір Дулай, один із моїх колег із Північно-західної медичної школи, розробив серію інструментів для підтримки прийняття рішень, які були відтворені в клінічній практиці.

Ведолізумаб виявляється найефективнішим у пацієнтів із менш вираженим виразкуванням у разі захворювання помірного та тяжкого ступенів. Пацієнти з глибшими або трансмуральними виразками рідше реагують на ведолізумаб, аніж пацієнти, які мають менш серйозні ендоскопічні ознаки захворювання. Я також встановив, що ведолізумаб особливо ефективний для профілактики післяопераційних рецидивів хвороби Крона.

Що лікарі можуть сказати пацієнтам, які вагаються приймати ведолізумаб або препарати для біологічної терапії взагалі?

– Через селективність ведолізумабу до кишечника було відносно легко переконати лікарів, а також пацієнтів щодо безпеки препарату. Багато пацієнтів, які хвилювалися через

можливі інфекції або ризик розвитку лімфоми, зокрема при лікуванні блокаторами ФНП, не мають таких сумнівів щодо ведолізумабу.

Що потребує додаткового дослідження?

– Незважаючи на встановлений інгібіторний механізм дії, що блокує транспортування лімфоцитів із кровоносних судин у тканини, дозування ведолізумабу ґрунтується на насиченні рецепторів інтегрину $\alpha 4\beta 7$. Цікавим є той факт, що, хоча в усіх пацієнтів досягається майже повне насичення, все ще є зв'язок між мінімальними залишковими рівнями ведолізумабу й ендоскопічним загоєнням, і цей зв'язок не залежить від насиченості рецепторів. Із цього випливає можливість існування іншого механізму дії ведолізумабу при запальних захворюваннях кишечника, який ще належить вивчити.

Hanauer S.B. Reviewing the use of vedolizumab for the treatment of patients with crohn's disease. Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.). 2022 May; 18 (5): 287-290. Доступ за посиланням: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9666817>.

Переклав з англ. Ігор Петренко



ДАЙДЖЕСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Ведолізумаб як індукційна та підтримувальна терапія хвороби Крона (ХК) (дослідження GEMINI II)

У комплексному дослідженні з окремими фазами індукційної та підтримувальної терапії оцінювали лікування ведолізумабом (300 мг) у дорослих з активною ХК. В індукційному випробуванні 368 пацієнтів рандомізували на 2 групи, що отримували ведолізумаб або плацебо на 0-му та 2-му тиж (когорта 1), а 747 хворих ведолізумаб призначили у відкритому режимі на 0-му та 2-му тиж (когорта 2); стан захворювання оцінювали на 6-му тиж. У дослідженні підтримувальної терапії 461 пацієнта, які відповіли на ведолізумаб, рандомізували на прийом плацебо чи ведолізумабу кожні 4 або 8 тиж до 52-го тиж.

Результати

На 6-му тиж загалом 14,5% пацієнтів у когорті 1, які отримували ведолізумаб, і 6,8% хворих, котрі одержували плацебо, перебували в стані клінічної ремісії, тобто мали показник за індексом активності ХК (CDAI) ≤ 150 ($p=0,02$). Загалом 31,4 і 25,7% пацієнтів відповідно надали відповідь щодо CDAI-100, тобто зменшення оцінки CDAI на ≥ 100 балів (різниця не є значущою; $p=0,23$). Серед хворих у когортах 1 і 2, що відповіли на індукційну терапію, 39,0 та 36,4% тих, хто отримував ведолізумаб, надалі кожні 4 й 8 тиж перебували в клінічній ремісії на 52-му тиж порівняно із 21,6% у групі плацебо ($p<0,001$; $p=0,004$ для двох груп ведолізумабу відповідно порівняно із плацебо). Антитіла проти ведолізумабу утворилися в 4,0% пацієнтів. Назофарингіт виникав частіше, а головний біль і біль у животі спостерігалися рідше в хворих, котрі отримували ведолізумаб, ніж в осіб, які одержували плацебо. Ведолізумаб порівняно із плацебо асоціювався з вищим рівнем серйозних побічних ефектів (24,4 проти 15,3%), інфекцій (44,1 проти 40,2%) та серйозних інфекцій (5,5 проти 3,0%).

Висновки

Пацієнти з активною ХК, які отримували ведолізумаб, мали більшу ймовірність досягнення ремісії, ніж у групі плацебо, на 6-му тиж. Хворі з відповіддю на індукційну терапію, котрі продовжували отримувати ведолізумаб (а не переходили на плацебо), з більшою ймовірністю перебували в ремісії на 52-му тиж.

Sandborn W.J. et al. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369 (8): 711-21.

Ефекти індукційної терапії ведолізумабом у пацієнтів із ХК після невдалого лікування антагоністами TNF

Плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження III фази було проведене для оцінки ефективності та безпеки ведолізумабу як індукційної терапії. Пацієнтів із ХК від помірної до тяжкої (CDAI 220-400 балів) рандомізували на групи, які отримували ведолізумаб (300 мг) або плацебо внутрішньовенно на 0-му, 2-му, 6-му тиж. До первинного аналізу залучили 315 хворих із попередньою

невдачею застосування антагоністів TNF, тобто неадекватна відповідь, втрата відповіді чи непереносимість ≥ 1 антагоністів TNF. У цій підгрупі визначили частку пацієнтів у клінічній ремісії (CDAI ≤ 150 балів) на 6-му тиж. Вторинний аналіз оцінював результати на 6-му та 10-му тиж у цій популяції та в загальній популяції ($n=416$), яка включала пацієнтів без попереднього досвіду терапії антагоністами TNF ($n=101$).

Результати

Серед хворих із досвідом невдалої терапії антагоністом TNF 15,2% тих, хто отримував ведолізумаб, і 12,1% тих, хто одержував плацебо, мали ремісію на 6-му тиж ($p=0,433$). На 10-му тиж більша частка цієї популяції, яка отримувала ведолізумаб, перебувала в стані ремісії (26,6%), ніж у групі плацебо (12,1%) ($p=0,001$; відносний ризик (BP) 2,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,3-3,6). Більша частка пацієнтів із попередньою невдачею антагоніста TNF, котрі отримували ведолізумаб, також мала відповідь CDAI-100 (зменшення оцінки CDAI на ≥ 100 балів порівняно з вихідним рівнем) на 6-му тиж, ніж ті, хто отримував плацебо (39,2 проти 22,3%; номінальний $p=0,001$; BP 1,8; 95% ДІ 1,2-2,5). Результати щодо побічних явищ були схожими в усіх групах.

Висновки

Ведолізумаб не був ефективнішим за плацебо щодо індукції клінічної ремісії на 6-му тиж у пацієнтів із ХК, у яких попереднє лікування антагоністами TNF виявилося неефективним. Але терапевтичні переваги ведолізумабу в цих хворих спостерігалися на 10-му тиж.

Sands B.E. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014 Sep; 147 (3): 618-627.e3.

Ефективність і безпека ведолізумабу в реальних умовах за ХК середнього та тяжкого ступенів: результати консорціуму US VICTORY

До ретроспективного когортного дослідження за участю 7 медичних центрів залучили 212 пацієнтів із ХК від помірної до тяжкої. Середній вік становив 34 роки; 40% склали чоловіки; 90% мали досвід терапії антагоністами TNF. Середній період спостереження становив 39 тиж.

Результати

12-місячна кумулятивна частота клінічної ремісії складала 35%, частота загоєння слизової оболонки – 63%; глибокої ремісії (клінічна ремісія + загоєння слизової оболонки) – 26%.

Меншу ймовірність досягнення клінічної ремісії мали такі категорії учасників:

- ✓ із попереднім лікуванням антагоністами TNF (коефіцієнт ризику (KP) 0,40; 95% ДІ 0,20-0,81);
- ✓ із курінням в анамнезі (KP 0,47; 95% ДІ 0,25-0,89);
- ✓ з активним періанальним захворюванням (KP 0,49; 95% ДІ 0,27-0,88);
- ✓ із високою активністю захворювання (KP 0,54; 95% ДІ 0,31-0,95).

У пацієнтів із попередньою експозицією антагоністів TNF (KP 0,29; 95% ДІ 0,12-0,73) і тяжкою активністю захворювання (KP 0,54; 95% ДІ 0,31-0,95) було менше шансів досягти загоєння слизової оболонки.

Протягом 160 пацієнто-років спостереження (1433 інфузії ведолізумабу) в 5 хворих розвинулися інфузійні реакції (3,5 на 1000 інфузій), у 21 – серйозні інфекції (13 на 100 пацієнто-років), у 17 – серйозні побічні ефекти (10 на 100 пацієнто-років). Зрідка побічні явища потребували припинення терапії: 6 випадків на 100 пацієнто-років.

Висновки

Ведолізумаб є безпечним й ефективним варіантом лікування ХК від помірної до тяжкої в рутинній практиці. Клінічна ремісія та глибока ремісія (клінічна ремісія + загоєння слизової оболонки) можуть бути досягнуті в 1/3 пацієнтів. Меншість осіб потребує припинення терапії через побічні ефекти.

Dulai P.S. et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. Am J Gastroenterol. 2016 Aug; 111 (8): 1147-55.

Довгострокова безпека ведолізумабу: дослідження GEMINI LTS

До відкритого дослідження III фази GEMINI LTS, розпочатого в травні 2009 р., залучили пацієнтів із ВК або ХК із 4 попередніх клінічних випробувань та хворих, які раніше не отримували ведолізумабу. Зареєстровані пацієнти (ВК, $n=894$; ХК, $n=1349$) отримували ведолізумаб 300 мг внутрішньовенно кожні 4 тиж; середній кумулятивний вплив становив 42,4 міс для ВК і 31,5 міс для ХК.

Протягом 8 років побічні явища виникали в 93 (ВК) і 96% (ХК) пацієнтів, причому найчастіше спостерігалися загострення ВК (36%) та ХК (35%). Серйозні побічні ефекти були зареєстровані в 31% (ВК) і 41% (ХК) хворих. Припинення прийому ведолізумабу через побічні реакції спостерігали в 15% (ВК) і 17% (ХК) пацієнтів. Не виявлено жодних нових тенденцій щодо інфекцій, злоякісних новоутворень, реакцій, пов'язаних з інфузією, або захворювань печінки, а також випадків прогресувальної мультифокальної лейкоенцефалопатії. З 10 смертей (ВК, $n=4$; ХК, $n=6$) місцеві дослідники 2 вважали пов'язаними із препаратом (енцефаліт, зумовлений інфекцією вірусу Західного Нілу, та гепатоцелюлярна карцинома). Безперервне застосування ведолізумабу підтримувало клінічну відповідь у довгостроковій перспективі, при цьому 33 (ВК) і 28% (ХК) хворих перебували в стані клінічної ремісії через 400 тиж лікування.

Висновки

Профіль безпеки ведолізумабу залишається сприятливим без несподіваних або нових проблем із безпекою. Ці результати додатково підтверджують безпеку ведолізумабу за його тривалого використання.

Loftus E.V. Jr. et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Oct; 52 (8): 1353-1365.

Підготував Ігор Петренко

ЩО ТАКЕ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ?

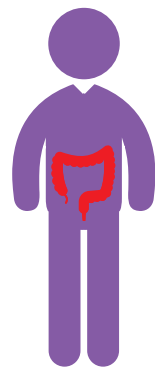


~2
МІЛЬЙОНІВ хворих
у світі^{1,2}

Найбільш часто
розвивається
у віці²

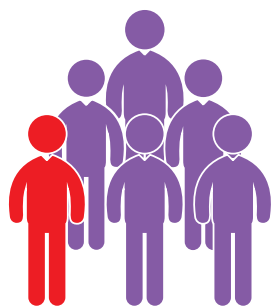


Найчастіший
симптом —
КРИВАВА
ДІАРЕЯ³



Ризик
колектомії
10-15%⁴

Протягом
10 років
інвалідом стає
кожен 6 пацієнт⁵



11%



хворих
потребують
біологічної
терапії⁶

1 - Ng S. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies //The Lancet. – 2017. – Vol. 390. – №. 10114. – P. 2769-2778. 2 - Blom K. et al. World J Gastroenterol. – 2012. – Vol.18(44). – P. 6409-6419. 3 - Poggioli G. et al. «Presentation and Natural Course of Ulcerative Colitis.» Ulcerative Colitis. Springer, Milano, 2019. P. 17-28. 4 - Fumery M. et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 16. – №. 3. – P. 343-356. e3. 5 - Høivik M. L. et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study //Gut. – 2013. – Vol. 62. – №. 3. – P. 368-375. 6 - Burisch J. et al. Natural disease course of ulcerative colitis during the first five years of follow-up in a European population-based inception cohort—an Epi-IBD study //Journal of Crohn's and Colitis. – 2019. – Vol. 13. – №. 2. – P. 198-208.



О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Застосування діуретиків за умов порушеного вуглеводного та ліпідного метаболізму

До найчастіше вживаних груп медикаментів належать діуретики, які збільшують об'єм виділеної сечі, посилюють екскрецію натрію, впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Їх застосування навіть у метаболічно компрометованих пацієнтів за принципом «комбінуй та перемагай» дозволяє не лише підтримувати глікемічний контроль, а й лікувати коморбідні стани (Bell D.S.H., Combine and Conquer: With Type 2 Diabetes Polypharmacy Is Essential Not Only to Achieve Glycemic Control but Also to Treat the Comorbidities and Stabilize or Slow the Advancement of Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res. 2022; 4; 2022: 7787732).

Найефективніше посилення діурезу з'являється внаслідок зменшення реабсорбції іонів натрію, що реалізується декількома шляхами:

- 1) зменшення проникності іонів Na⁺ через апікальну частину епітеліоцитів у каналцях та петлі Генле;
- 2) підвищення осмотичного тиску в просвіті каналців;
- 3) пригнічення синтезу альдостерону, який регулює реабсорбцію іонів Na⁺ у дистальних каналцях;
- 4) пригнічення синтезу ангіотензину II (АТ II), який регулює продукцію альдостерону.

За даними доказової медицини, діуретики рекомендовані для постійного застосування пацієнтам із низкою хвороб, насамперед з артеріальною гіпертензією (АГ) та серцевою недостатністю, набряковим синдромом будь-якого іншого походження. На сьогодні запропоновано та використовується щонайменше 5 класифікацій діуретиків (табл. 1). Синтезуються нові препарати, продовжується вивчення метаболічних ефектів нового класу діуретиків (акваретики) – антагоністів V₂-рецепторів вазопресину (толваптан; відсутній на ринку України), на відміну від популярного салуретика фуросеміду, при застосуванні якого із часом осмотичні зміни спричиняють незначну екскрецію натрію, однак результати клінічного вивчення ще не узагальнені. Основним показанням до застосування толваптану є гіпонатріємія <150 мекв/л, а також помірна гіпонатріємія в хворих на серцеву недостатність, цироз печінки та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (синдром Шварца – Бартера).

Першими препаратами, в яких лікарі помітили діуретичну активність, були токсичні похідні ртуті, що застосовувалися для лікування сифілісу, а також перші антибактеріальні сульфонаміди, в котрих сечогінна дія зумовлювалася пригніченням ферменту карбоангідрази. Це стало підставою для синтезу в 1951 р. діуретика ацетазоламід. Широке клінічне використання сечогінних засобів розпочалося із середини минулого століття, коли в 1956 р. був синтезований та призначений перший тіазидний діуретик – хлортіазид, схожий за будовою на ацетазоламід і сульфаніламід. Спостереження клініцистів показали, що в хворих, які отримували сульфаніламід, розвивалися метаболічний алкалоз та олужнення сечі внаслідок активації діурезу з виділенням бікарбонату натрію. В 1958 р. створено потужніший тіазидний діуретик – гідрохлортіазид, а в 1959 р. – хлорталідон. Наприкінці 60-х років синтезовано фуросемід у Німеччині й етакринову кислоту в США, які отримали свою назву – петлеві діуретики (за місцем їхньої дії у петлі Генле ниркових каналців). Унаслідок цілеспрямованого вивчення антикалійуретичної активності 25 тис. хімічних сполук у 1966 р. було виділено амilorид.

Отже, в сучасній клінічній практиці існує багато діуретиків, які не є однорідною з хімічного погляду групою, тому їхній вплив має певні особливості, в т. ч.

Таблиця 1. Класифікація діуретиків	
А. Класифікація за локалізацією дії у нефроні:	
- у проксимальних каналцях – інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід) та осмотичні діуретики (сечовина, маніт, манітол, декстран); - в усій петлі Генле, особливо на рівні товстої частини висхідних каналців, – фуросемід, етакринова кислота, тієнілова кислота; - у висхідному широкому сегменті петлі Генле: тіазидні (гідрохлортіазид, циклометіазид, політіазид) та тіазидоподібні (хлорталідон, ксипамід, клопамід, метолазон); - у дистальних каналцях (калійзберігальні): конкурентні антагоністи альдостерону (спіронолактон) та блокатори пасивного транспорту іонів Na⁺ через апікальну мембрану епітеліоцитів (тріамтерен, амilorид)	
Б. Класифікація за механізмом дії:	
- осмотичні; - водні; - сольові (тіазидні, тіазидоподібні, петлеві та калійзберігальні)	
В. Класифікація за швидкістю та тривалістю ефекту:	
- екстреної дії (фуросемід, етакринова кислота, буметанід, торасемід, манітол, сорбіт, сечовина), дія яких розпочинається від декількох хвилин до 1 год, тривалість дії від 2 до 8 год (торасемід – до 24 год); - середньої швидкості та тривалості дії (гідрохлортіазид, циклометіазид, індапамід, амilorид, тріамтерен, ацетазоламід), початок дії через 1-4 год, тривалість 9-24 год; особливе місце в цій групі посідають тріамтерен, ефект якого розвивається через 15-20 хв, і метолазон, індапамід, оксодолін, ефект яких триває 1, 1,5 та 3 доби відповідно; - повільної тривалої дії (спіронолактон, канренонат калію), які починають діяти через 2-5 діб упродовж 5-7 днів	
Г. Класифікація за силою дії:	
- сильнодіючі – гальмують реабсорбцію натрію на 10-25% (фуросемід, етакринова кислота); - середньої сили – зменшують реабсорбцію натрію на 5-10% (гідрохлортіазид, індапамід, оксодолін); - слабкі, під впливом яких реабсорбція Na⁺ зменшується до 3% (амilorид, тріамтерен)	
Д. Класифікація за ступенем спричиненого метаболічного ацидозу:	
- викликають виражений ацидоз (ацетазоламід, дихлорфенамід); - помірний ацидоз (амilorид, тріамтерен, спіронолактон); - помірний ацидоз лише за умов застосування високих доз (усі інші)	

на стан метаболічних процесів, особливо в пацієнтів з їх порушеннями.

Застосування діуретиків за умов порушеного вуглеводного метаболізму

Втручаючись у більшість метаболічних процесів і маючи системну дію, діуретики змінюють також обмін вуглеводів, сприяючи маніфестації субклінічних порушень метаболізму глюкози, виникненню чи прогресуванню цукрового діабету (ЦД), а також підвищенню потреби в інсуліні в інсулінозалежних пацієнтів. Однак відмовитися від застосування діуретиків у таких хворих неможливо, насамперед з огляду на потребу лікування АГ, діабетичної нефропатії з нефротичним синдромом, хронічної серцевої недостатності (ХСН). Особливої гостроти проблема використання діуретиків набуває за умов тривалого застосування препаратів.

Не всі діуретики негативно впливають на метаболізм вуглеводів [9]. Зокрема, результати дворічного спостереження показали, що діуретик середньої сили індапамід не порушує толерантності до глюкози [15]. Натомість підвищений ризик виникнення ЦД доведений для найуживаніших тіазидів – гідрохлортіазиду [4] та хлорталідону [12] (табл. 2).

Провідний механізм реалізації несприятливого впливу діуретиків на гомеостаз глюкози вважають



О.М. Радченко

Таблиця 2. Дослідження доказової медицини, що виявили вплив діуретиків на вуглеводний обмін у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями		
Дослідження	Результат	Джерело
SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program, 1989, США)	Зниження калію на 0,5 ммоль/л упродовж 1-го року лікування асоціюється зі збільшенням ризику ЦД на 45%	[7]
	Через 14,3 року ЦД асоціювався із серцево-судинною смертністю, хоча пацієнти не були рандомізовані за застосуванням діуретиків	[20]
ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial, 2000, США) 40 000 хворих	Після 4-річної терапії хлорталідонем спостерігалися випадки появи ЦД 2 типу в 11,8% випадку порівняно з 8,1% у групі лізиноприлу та 9,6% – амлодіпіну. Хлорталідон мав переваги над іншими препаратами щодо запобігання ХСН у пацієнтів із метаболічним синдромом і ЦД. Не спостерігалось зв'язків між змінами рівня глюкози натще впродовж 2 років та ІХС, інсультом, серцево-судинними хворобами, загальною смертністю, термінальною хворобою нирок. Не було асоціації між ЦД і клінічними наслідками, крім ІХС, однак ризик у групі хлорталідону виявився нижчим (відношення ризику 1,46; p=0,14 проти 1,64; p=0,006)	[5, 6, 12, 21]
ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)	Оцінка нових випадків ЦД через 3 та 6 років у 12 550 осіб без діабету. Пацієнти, що отримували тіазиди, не мали вищого ризику ЦД, ніж ті, хто не отримував гіпотензивної терапії. Ризик зростає під впливом β-блокаторів	[13]
INSIGHT (International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) (2000)	Тіазиди (гідрохлортіазид) підвищують рівень глюкози в комбінації з β-блокатором, який сам є метаболічно активним	[17]
ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm)	Тіазиди (гідрохлортіазид) підвищують рівень глюкози в комбінації з β-блокатором, який сам є метаболічно активним	[19]

гіпокаліємією [7, 9, 10], оскільки внутрішньоклітинний калій необхідний для утворення інсуліну. На думку інших дослідників, тіазидам не слід приписувати прямого діабетогенного ефекту, оскільки погіршення вуглеводного метаболізму переважно спостерігаються серед осіб із уже наявними порушеннями цього метаболізму: з метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, а також у тих, що одночасно з діуретиками застосовують метаболічно несприятливі неселективні β-блокатори [2]. Систематизований огляд 59 клінічних досліджень продемонстрував, що ризик тіазид-індукованої гіпокаліємії та розвитку ЦД був особливо помітним за вживання дуже високих доз діуретиків, що перевищують звичайні терапевтичні дози: 100 мг/добу хлорталідону і 400 мг/добу гідрохлортіазиду [23].

За комбінації діуретика з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту негативна дія на метаболізм глюкози була менш вираженою [9, 22]. Так, у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та АГ трандолаприл мав захисний ефект щодо вуглеводного балансу під час використання разом із гідрохлортіазидом і верапамілом, але не чинив такої протекторної дії за поєднання з гідрохлортіазидом, атенололом [18], тому ця протекція може бути зумовлена не дією трандолаприлу, а верапамілу зокрема.

Продовження на стор. 43.

І.Я. Господарський, д.м.н., професор, Т.В. Бойко, к.м.н., О.В. Прокопчук, Н.М. Бойчак,
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Особливості патогенетичної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом із застосуванням пробіотичних засобів на основі бактерій роду *Bacillus*



І.Я. Господарський



Т.В. Бойко

Запальні захворювання кишечника – неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона – належать до актуальних проблем сучасної охорони здоров'я. Впродовж останніх десятиліть спостерігається стрімке зростання захворюваності на ці патології. З огляду на тяжкість перебігу, частоту серйозних ускладнень та інвалідизації ці хвороби, безумовно, також є важливою соціальною проблемою [1-3].

Підтвердженням цього факту можна вважати те, що останні 10-15 років світова фармацевтична індустрія інвестує шалені кошти на створення принципово нових засобів патогенетичної терапії. Основа лікування запальних захворювань кишечника загалом і НВК зокрема – застосування засобів біологічної терапії (моноклональні антитіла) та малих молекул (аміносаліцилати, інгібітори Янус-кінази, тіопурини). Основним завданням патогенетичної терапії є досягнення стійкої ремісії (щонайменше клінічної, в ідеальному випадку – ендоскопічної та гістологічної) [2].

НВК – хронічне запальне захворювання товстої кишки, за якого ушкоджується насамперед слизова оболонка прямої кишки з подальшим поширенням процесу в проксимальному напрямку. Поширеність НВК у популяції становить від 21 до 268 випадків на 100 тис. осіб [1-3].

Застосування сучасних високотехнологічних засобів патогенетичного впливу дозволяє значно частіше досягти ремісії порівняно зі схемами лікування 10-20-річної давності. Однак навіть одночасне чи послідовне використання таких препаратів часто не забезпечує відновлення самопочуття пацієнта із НВК і усунення патологічних змін слизового бар'єра [3-5].

Скринінговим маркером патологічних змін слизової кишечника є синдром надлишкового бактеріального росту, для виявлення якого рекомендовано використовувати дихальні тести з лактулозою або глюкозою. Цікаво, що в пацієнтів із функціональними захворюваннями кишечника та НВК показники цього тесту практично однакові, що підтверджує винятково важливу і патогенетично схожу роль кишкової мікрофлори за цих захворювань [6].

Механізм розвитку змін кишкового мікробіому є надзвичайно багатогранним, але остаточно не вивченим. Важливу роль відіграють стан місцевого та системного імунітету, особливості харчування, а також наявність хронічних захворювань. У хворих на НВК було виявлено тенденцію до зниження колонізації *Firmicutes* та *Bacteroides* (насамперед за рахунок збільшення популяції протої актинобактерій). Також при НВК відзначалося зниження рівня біфідобактерій, меншою мірою – лактобактерій. Загальною особливістю змін

у мікробіомі було суттєве зменшення розмаїття кишкової мікрофлори, яке корелювало з тяжкістю перебігу хвороби, а застосування пробіотичних препаратів сприяло суттєвому полегшенню симптомів НВК, що підтверджено низкою досліджень і Кокрейнівськими оглядами [7, 8].

Саме тому важливий напрям впливу на слизовий бар'єр кишечника – пошук саме тих бактерій, які здатні відновити нормальну взаємодію між компонентами мікробіому. На сьогодні серед перспективних варіантів такого пошуку є *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium infantis*, оскільки ці мікроорганізми сприяють активній регенерації мукозального бар'єра за рахунок відновлення мукозального імунітету, стимуляції синтезу бутирату тощо. Вплив на рівень бутирату важливий, оскільки ця сполука має протизапальні властивості, нормалізує стан слизового бар'єра кишечника, а на клітинному рівні пригнічує синтез прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини та інтерлейкінів І і 6.

Необхідні компоненти, властиві сучасним пробіотичним штамам:

- відсутність передачі резистентності потенційно небезпечній флорі;
- здатність до виживання під час транзиту через шлунково-кишковий тракт, у т. ч. стійкість до дії соляної кислоти і жовчі;
- визначена чутливість до антибіотиків;
- підвищення резистентності до патогенної кишкової мікрофлори.

Рід *Bacillus* налічує >200 видів і об'єднує численну групу аеробних або факультативно анаеробних мікроорганізмів. Одним із найперспективніших представників є *B. subtilis* (Ehremberg) Cohn 1872, 174. Бактерії роду *Bacillus* характеризуються стійкістю до несприятливих умов зовнішнього середовища, в т. ч. до дії соляної кислоти та жовчі, тому мають перевагу над мікроорганізмами інших таксономічних груп при використанні їх у медицині [9]. В процесі еволюції приматів *Bacillus* вступали в складні симбіотичні зв'язки з організмом людини й інших ссавців, тому вони виконують низку корисних для макроорганізму функцій, найважливішою з яких є здатність елімінувати з кишечника патогени. Представники *Bacillus* постійно потрапляють до шлунково-кишкового тракту людей з навколишнього середовища,

в більшій кількості – в результаті вживання ферментованих продуктів харчування. На слизових оболонках спори цих бактерій активізуються і переходять до вегетативного росту. Тривалість їхнього перебування в організмі людини здебільшого визначається генетичними особливостями штамів, роботою мукозального імунітету, наявністю хронічних захворювань організму господаря (насамперед органів травлення) [10].

Хоча більшість сучасних пробіотиків створена на основі бактерій *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, спорутовувальні бацили мають низку суттєвих переваг. Експериментально доведена їхня нешкідливість, а також вища конкурентна протимікробна

і ферментативна активність. Вони позитивно впливають на роботу як системного, так і мукозального імунітету, сприяють нормалізації ліпідного балансу, є стійкими до впливу соляної кислоти та жовчі, стабільними при зберіганні [9, 10]. Впродовж останніх двох десятиліть накопичилися наукові дані, які демонструють високу профілактичну й терапевтичну ефективність представників роду *Bacillus* у разі захворювань органів травлення, порушень імунного статусу й обміну речовин. Однією з основних корисних властивостей спорутовувальних бактерій роду *Bacillus* є висока антагоністична активність щодо значного низки патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Антагонізм бацил безпосередньо пов'язаний зі здатністю представників різних видів синтезувати речовини із протимікробним впливом [9].

На сьогодні відомо ≈1000 антибактеріальних сполук, які продукуються бактеріями цього роду. Всі вони

Таблиця 1. Підрахунок часткового індексу Мейо

Кількість балів	0	1	2	3
Частота випорожнень	нормальна	1-2 р/день більше норми	3-4 р/день більше норми	5 р/день і більше
Ректальна кровотеча	відсутня	із прожилками крові	очевидна	інтенсивна
Загальна оцінка лікаря	нормальний	легкого перебігу	середньотяжкого перебігу	тяжкого перебігу

Таблиця 2. Вираженість клінічних ознак НВК до лікування, М±m

Клінічний симптом	Вираженість, балів	
	1-ша група (n=20)	2-га група (n=19)
Кількість випорожнень на добу	4,1±0,4	4,3±0,5
Слиз у калі, балів	2,2±0,6	2,3±0,1
Кров у калі, балів	0,3±0,1	0,3±0,1
Болі в животі, балів	1,2±0,3	1,3±0,2
Метеоризм, балів	2,1±0,3	1,9±0,3
Інтосикація, балів	0,3±0,1	0,4±0,1
Астенія, балів	0,9±0,2	0,8±0,1
Оцінка тяжкості лікарем, балів	1,3±0,1	1,2±0,1
Часткова шкала Мейо, балів	3,3±0,5	3,2±0,3

Примітка: для усіх показників різниця з показником у 1-й групі (p>0,05).

Таблиця 3. Вираженість клінічних ознак НВК при різному лікуванні, М±m

Клінічний симптом	Вираженість, бали	
	1-ша група (n=20)	2-га група (n=19)
Кількість випорожнень на добу	4,2±0,4	1,6±0,5*
Слиз у калі, балів	2,2±0,6	1,2±0,2*
Кров у калі, балів	0,3±0,1	0,3±0,1
Болі в животі, балів	1,3±0,3	0,6±0,2*
Метеоризм, балів	2,0±0,3	0,7±0,1*
Інтосикація, балів	0,3±0,1	0,3±0,1
Астенія, балів	0,8±0,1	0,6±0,1
Оцінка тяжкості лікарем, балів	1,3±0,1	1,1±0,1
Часткова шкала Мейо, балів	3,2±0,4	1,4±0,4*

Примітка: * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p<0,05).

Таблиця 4. Рівень кальпротектину калу та С-реактивного білка за різних схем лікування, M±m, %				
Лікування		Кальпротектин калу	С-реактивний білок	Зміни в копрограмі, %
1-ша група (n=20)	до лікування	75,8±12,4	5,6±1,3	80,0%
	після лікування	69,7±5,2	5,4±0,8	80,0%
2-га група (n=19)	до лікування	81,2±8,1	5,1±1,1	84,2%
	після лікування	33,3±5,6**	4,5±1,3	47,4%*
Примітки: * – достовірна різниця з показником до лікування (p<0,05); * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p<0,05).				

відрізняються за своєю структурою та спектром мікроорганізмів, на які згубно діють, при цьому більшість таких сполук, утворених бактеріями роду *Bacillus*, є поліпептидами. Основні компоненти цих антибіотиків характеризуються плейотропною біологічною активністю, низькою токсичністю і мають потенціал для застосування в медицині як противірусні, антибактерійні, метаболічні засоби [11]. Бактерії роду *Bacillus* є також продуцентами амінокислот, ферментів, полісахаридів, вітамінів тощо [12].

Завдяки синтезу ферментів бактерії роду *Bacillus* можуть брати участь у регулюванні моторики та травлення, мають протиалергенну й антитоксичну дії. Серед гідролітичних ферментів, які продукуються ними, слід звернути увагу на протеази, що відіграють надзвичайно важливу роль у підтримці мукозального бар'єра і мукозального імунітету [13].

Ще однією важливою для організму групою біологічно активних речовин, синтезованих бацилами, є екзополісахариди. Давно відомо, що позаклітинні полісахариди можуть підвищувати опір організму до бактерійних і вірусних інфекцій, стимулювати фагоцитоз, продукцію лізоциму, проявляти протипухлинну, проти запальну активність, що надає широкі можливості для їхнього застосування в медицині [12, 13].

На сьогодні в світі для застосування в медицині як пробіотиків найдослідженішими є штами бацил кількох видів – *B. subtilis*, *B. cereus*, *B. licheniformis*, *B. megaterium*, *B. pumilus*, *B. clausii*, *B. coagulans*, *B. amyloliquefaciens*. На їхній основі створені препарати для профілактики та лікування порушень мікрофлори кишечника, кишкових інфекцій, антибіотикоасоційованої діареї, синдрому подразненого кишечника, корекції імунного статусу [13].

Одним із нових пробіотичних продуктів із метаболічною активністю є дієтична добавка Ремедіум (сировина Chrisal NV, Бельгія), що містить 5 видів полірезистентних до антибіотиків штамів *Bacillus* (спори *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. megaterium*, *B. pumilus*), безпечність яких підтверджена висновками Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Одна доза дієтичної добавки містить 1,7×10⁹ КУО живих мікробних клітин.

На базі НДІ «Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України» (м. Київ) проведено дослідження антагоністичної активності деяких пробіотичних штамів бацил та їхніх композицій щодо представників різних родів умовно-патогенних мікроорганізмів (метод відтермінованого антагонізму). Найвища протимікробна активність дослідженої композиції виявлена до бактерій роду *Staphylococcus*, *Proteus* і грибів роду *Candida* [13].

Отже, було підтверджено, що споруотворювальні бактерії роду *Bacillus*

є безпечними для макроорганізму (за винятком *B. anthracis* і *B. cereus*), а також являють собою продуценти комплексу біологічно активних речовин, корисних для макроорганізму, крім того, вони мають імуномодульовальні властивості.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення можливості використання Ремедіуму в комплексному лікуванні хворих на НВК, з'ясувавши його ефективність і безпечність.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Всього було обстежено 39 хворих на НВК середньої тяжкості у фазі неповної ремісії. Неповну ремісію визначали як слабку активність хвороби, котру встановлювали за підрахунком часткового індексу Мейо [14, 15], що в таких пацієнтів дорівнював від 2 до 4.

Частковий індекс Мейо підраховується як сума балів (табл. 1) [16].

Пацієнтів було рандомізовано на 2 групи (комп'ютерним методом). 20 хворих 1-ї групи продовжували отримувати патогенетичні засоби базисної терапії без зміни дози впродовж 1 міс. Пацієнти 2-ї групи протягом цього самого часу додатково отримували Ремедіум по 1 флакону оральної суспензії 1 р/день упродовж 30 днів. Дози засобів базисної терапії не змінювалися протягом цього місяця спостереження. Обидві групи були зіставними за віком, статтю і тяжкістю клінічних проявів на початку спостереження.

До огляду і через 1 міс лікування всім хворим проводили клінічне та лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, С-реактивний білок, копрограма, кальпротектин калу, комплексне імунологічне обстеження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти обох груп були зіставними за тяжкістю перебігу та вираженістю клінічних проявів до лікування (табл. 2). Вираженість і тяжкість клінічних симптомів оцінювали методом анкетування за 3-бальною шкалою (0 – прояви відсутні, 1 – слабо виражені, 2 – помірно виражені, 3 – сильно виражені).

На підставі аналізу вираженості клінічних проявів в обох групах чітко видно, що більшість пацієнтів перебувала в стані неповної ремісії. Зазвичай збільшення доз засобів патогенетичної терапії чи перехід на медикаменти наступної сходинки в таких випадках не надає суттєвого лікувального ефекту, але часто призводить до збільшення небажаних побічних ефектів [17]. Додаткове призначення Ремедіуму пацієнтам із НВК сприяло достовірному зменшенню вираженості таких симптомів хвороби, як частота дефекації, наявність слизу в калі, метеоризму, болів у животі (p<0,05) (табл. 3). Відзначалася також тенденція до покращення

Таблиця 5. Показники лімфоцитарної ланки імунної відповіді за різних схем лікування, M±m, %					
Лікування		CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
1-ша група (n=20)	до лікування	64,6±2,2	40,0±3,4	15,8±2,2	2,53±0,4
	після лікування	66,7±3,3	41,4±3,1	17,1±3,2	2,42±0,3
2-га група (n=19)	до лікування	62,1±5,6	41,2±3,8	15,1±1,6	2,73±0,3
	після лікування	61,3±4,2	35,3±2,1	23,4±2,1*	1,51±0,2**
Примітки: * – достовірна різниця з показником до лікування (p<0,05); * – достовірна різниця з показником у 1-й групі (p<0,05).					

стану щодо інтенсивності таких проявів хвороби, як наявність астенії, а також оцінка тяжкості стану пацієнта лікарем (p>0,05). У результаті спостерігалася достовірне зниження часткового індексу Мейо (p<0,05), що дозволило трактувати стан більшості пацієнтів як досягнення клінічної ремісії [16, 17]. При оцінці лабораторних показників відзначалося достовірне зниження рівня кальпротектину в калі та відсотка пацієнтів, у яких виявлялися запальні зміни в копрограмі (p<0,05) (табл. 4). Також спостерігалася

тенденція до зниження рівня С-реактивного білка в крові (p>0,05). У групі пацієнтів, які отримували Ремедіум, виявлено тенденцію до зниження рівня CD4-лімфоцитів (p>0,05) при одночасному наростанні вмісту CD8-лімфоцитів, що сприяло зниженню CD4/CD8-коефіцієнта (табл. 5). Це свідчить про зниження інтенсивності запального процесу з автоімунним механізмом [18].

У жодного з 19 хворих, котрі приймали Ремедіум, не відзначено алергічних реакцій чи інших побічних ефектів.

ВИСНОВКИ

1. Використання дієтичної добавки Ремедіум у хворих на НВК як додаткового пробіотичного засобу до лікування аміносаліцилатами дозволило достовірно покращити самопочуття пацієнтів, суттєво зменшивши вираженість таких проявів захворювання, як частота дефекації, наявність слизу в калі, метеоризм, болі в животі, а також забезпечило зниження часткового індексу Мейо (p<0,05).

2. Застосування пробіотичного засобу Ремедіум сприяло зниженню рівня фекального кальпротектину, зменшенню запальних змін у копрограмі й інтенсивності запального процесу за показниками імунограми.

3. Призначення пробіотичного засобу Ремедіум було безпечним у пацієнтів із НВК, воно не зумовило розвитку небажаних явищ у жодного із пролікованих хворих.

Список літератури знаходиться в редакції.

БІОТЕХНОС

МЕТАПРОБІОТИК З СИСТЕМНИМ ВПЛИВОМ НА ОРГАНІЗМ

Ремедіум

B. subtilis

B. megaterium

B. licheniformis

B. amyloliquefaciens

B. pumilus

УНІКАЛЬНЕ ПОЄДНАННЯ РІЗНИХ ЗА ФУНКЦІЯМИ ШТАМІВ *BACILLUS* З КОМПЛЕКСНИМИ ДІЯМИ:

- ПРОБІОТИЧНА
- ІМУНОМОДУЛЮЮЧА
- МЕТАБОЛІЧНА
- АНТИМІКРОБНА
- АНТИАЛЕРГЕННА

Ремедіум

www.remedium.in.ua

Інформація для професійної діяльності професіоналів фармацевтичної та лікарняної справи. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. На правах реклами. Інформація подана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в листі-вкладці. ТОВ «БІОТЕХНОС», 08130, Київська обл., Києво-Святошинський район, с. Петропавлівська Борщагівка, вул. Соборна, будинок 28, офіс 86. Тел.: (044) 33-48-777. E-mail: info@biotehnos.com.ua

1. Листок-вкладш «РЕМЕДИУМ» добавка дієтична, ТУ У 10.8-41827238-001:2020.

Здоров'я України

15

Діабетичний гастропарез: сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології, діагностики та лікування



С.М. Ткач

Актуальність проблеми діабетичного гастропарезу (ДГ) зумовлена зростанням захворюваності, неспецифічними симптомами, тривалим перебігом із рецидивами, що значно ускладнює диференційну діагностику з органічними хворобами та функціональними порушеннями травного тракту. Для успішного ведення таких пацієнтів рекомендовано мультидисциплінарний командний підхід із залученням дієтолога, ендокринолога, гастроентеролога й абдомінального хірурга, що забезпечує персоніфікацію лікування. Міжнародні та вітчизняні фахівці різних галузей мали змогу ознайомитися із цим питанням, доповідями й кейсами щодо найактуальніших тем гастроентерології з урахуванням останніх результатів доказових досліджень на науково-практичній конференції – щорічному науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Дні гастроентерології у Чернігові», що відбувся в онлайн-режимі 16-17 лютого в Києві. Зокрема, проблематиці ДГ була присвячена доповідь члена Української та Американської гастроентерологічних асоціацій, члена Європейського клубу панкреатології, професора, доктора медичних наук Сергія Михайловича Ткача.

Визначення й актуальність проблеми

Термін «гастропарез» (ГП) уперше запровадив Kassandra у 1958 році, коли описав 21 хворого на цукровий діабет (ЦД), у яких під час рентгенологічного дослідження не виходив зі шлунка барій >24 год. Тоді ж уперше автор застосував термін ДГ (gastroparesis diabetorum), під яким він розумів затримку шлункового спорожнення, що здебільшого пов'язано із такими симптомами, як нудота та блювання, за відсутності механічних перешкод.

На сьогодні під ГП слід розуміти порушення моторики, що характеризується уповільненим спорожненням шлунка від твердої їжі без механічних перешкод. Пацієнти із ГП відчують хронічні симптоми з епізодами загострення, які зазвичай характеризуються відчуттям переповнення шлунка після їжі, нудотою, блюванням та болем у верхній ділянці живота.

Про актуальність проблеми ГП свідчить той факт, що в 2019 році в США його було діагностовано в 5 млн людей. Таке швидке зростання поширеності, ймовірно, відбулося тому, що стало набагато легше вимірювати спорожнення шлунка та розглядати ці симптоми без обов'язкової детальної диференціації. Кількість хворих на ГП зростає і збільшується набагато швидше, ніж така пацієнтів із нудотою та блюванням іншого генезу, гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, гастритом, виразками гастродуоденальної зони, які залишаються відносно статичними. Діагностика ГП є досить складною: діагноз встановлюється в середньому через 4 роки після появи перших симптомів, а протягом подальших 3 міс після його встановлення лише 49,4% пацієнтів отримують щонайменше один фармакологічний препарат для лікування ГП. Такі дані свідчать про значний брак медичних знань серед лікарів цієї галузі; сам ГП є серйозним тягарем для охорони здоров'я (Bharucha A., Kudva Y., Prichard D., Diabetic Gastroparesis. Endocrine Reviews, 2019).

Епідеміологія ГП

Епідеміологія ГП уперше була детально вивчена в окрузі Олмстед (штат Мінесота, США) в рамках Рочестерського епідеміологічного проекту (РЕП), під час проведення якого вивчали стаціонарні й амбулаторні медичні карти місцевих жителів >12 років спостереження в середньому. Під час популяційного епідеміологічного дослідження ГП у рамках РЕП оцінено стандартизовану поширеність певного ГП у 24,2 на 100 000 осіб. Когорту мешканців, що включала 537 хворих на ЦД і 689 пацієнтів без нього, також використовували для встановлення відносного ризику розвитку ГП у хворих на ЦД порівняно

з недіабетичними контрольованими групами: кулювативні пропорції осіб, у яких розвивався ДГ, за 10-річний період становили 5,2% у хворих на ЦД 1 типу, 1,0% – у пацієнтів із ЦД 2 типу і 0,2% – в осіб без ЦД. За використання класичного методу діагностики ГП, яким є 4-годинне скінтиграфічне дослідження, наявність затримки спорожнення шлунка спостерігалася в 1,8% популяції округу Олмстед.

Нещодавно в США було проведено ще одне велике популяційне випробування поширеності ГП, під час проведення якого продемонстровано нові фактичні дані щодо епідеміології ГП. У цьому експерименті стандартизована загальна поширеність ГП складала 267,7 на 100 000 осіб, а поширеність діагностованого ГП – 25,1 на 100 000 осіб, що значно більше, ніж оцінки, зроблені раніше за допомогою РЕП. Серед хворих на ГП найпоширенішою етіологією виявився ЦД (57,4%) 1 (5,7%) або 2 типу (51,7%), далі – післяопераційний (15%), медикаментозний (11,8%), ідіопатичний (11,3%) ГП. Цікаво, що частка пацієнтів із ДГ (57,4%) була значно вищою, а частка хворих з ідіопатичним ГП (11,3%) – значно нижчою, ніж повідомлялося раніше в опублікованій літературі, включаючи попереднє дослідження CPRD у Великій Британії (Syed A.R., Wolfe M.M., Calles-Escandon J.J., Epidemiology and Gastroparesis in the US, 2020).

Етіологічних чинників ГП існує безліч, проте основне місце посідає ЦД 1 та 2 типів.

Окрім того, ГП може бути:

- ідіопатичним;
- постхірургічним – унаслідок ушкодження блукаючого нерва (після таких операцій, як розширена резекція шлунка чи гастректомія, езофагоектомія, баріатричні операції на шлунку, ваготомія, фундоплікація);
- наслідком прийому деяких медикаментів (найчастіше опіоїдів);
- результатом інших захворювань (склеродермія, неврологічні порушення, тиреоїдна та паратиреоїдна дисфункція, хронічна ниркова недостатність, хронічна мезентеріальна ішемія).

Патогенез ГП

На сьогодні патофізіологія ГП остаточно не з'ясована, однак запропоновані дані включають поганий глікемічний контроль, вагусну нейропатію, аномалії інтерстиціальних клітин Каджала, втрату нейрональної синтази оксиду азоту (nNOS), оксидативний стрес (втрати гемоксигенази-1 спричиняє подальшу втрату експресії рецептора тирозинкінази (c-Kit), необхідної для підтримки функціонування шлунка). Спостерігається причинно-наслідковий зв'язок: зовнішня денервація зумовлює затримку спорожнення шлунка, втрата синтази NO в ентеричних

нервах – порушення шлункової акомодатії, скорочення антрального відділу, пілороспазм. Порушення функції імунних клітин спричиняє втрату цитопро-текторних факторів, ушкодження непосмугованих м'язів. Важлива теорія, що пояснює патогенез цього стану, фокусується на гіперглікемії. Результати низки досліджень довели, що різке підвищення концентрації глюкози в сироватці крові (особливо в пацієнтів із ЦД 1 типу) може бути залученим до відтермінованого спорожнення шлунка через зниження його моторики. Це явище відбувається через різні механізми, в т. ч. апоптоз ентеральних нейронів, який може статися під час гіперглікемічних станів, а також спричиняти подальшу затримку спорожнення шлунка (Ye Y., Yin Yu, Huh S., Almansa C., Bennett D., Camilleri M., Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis, 2022). Натомість глюкагоноподібний пептид 1 типу (GLP-1) та амілін, навпаки, сприяють швидшій евакуації вмісту шлунка.

Патофізіологічний процес ГП відіграє ключову роль у подальшому розвитку низки симптомів при ДГ. Порушення шлункової акомодатії зумовлює у пацієнта відчуття раннього насичення. Шлункова дизритмія спричиняє нудоту, сенсорна нейропатія – біль у животі, гальмування спорожнення шлунка – нудоту та блювання. Ці прояви можуть варіювати від легких до тяжких, що спричиняють невіддатність хворих. Клінічна картина ДГ також включає анорексію та здуття живота. Хоча в багатьох пацієнтів біль не є значущим, 72% хворих із ГП повідомляли про біль у животі. У випробуванні, проведеному Wang і співавт., які досліджували тенденції ГП із 1995 по 2004 рік, ризик госпіталізацій, пов'язаних із ДГ, підвищився на 53%. Захворювання також може свідчити про вищий ризик для інших ускладнень, пов'язаних із діабетом. Наприклад, у пацієнтів із ЦД, які також відчували симптоми ГП, порівняно з тими, хто не мав їх, найімовірнішим виявився розвиток серцево-судинних захворювань (19,2 проти 6,4%; $p=0,05$), гіпертензії (63 проти 43%; $p=0,005$) і ретинопатії (33 проти 11,7%; $p=0,001$).

Деякі хворі з діабетом можуть не усвідомлювати, що мають затримку спорожнення шлунка, отже, в них може спостерігатися непередбачувана реакція на прийом інсуліну під час їжі. Це може бути результатом невідповідності між поглинанням їжі (що є сповільненим) і всмоктуванням інсуліну (яке не сповільнюється). Невдовзі це явище проявляється як тяжка гіпоглікемія після їжі, залишаючи під сумнівом адекватний постпрандіальний контроль глікемії у таких хворих. Інші пацієнти не знають, що страждають на ДГ, доки їм не призначають агоністи рецепторів GLP-1, як-от ліраглутид, дулаглутид, семаглутид, ліксисенатид або ексенатид для контролю глюкози крові. Цей клас препаратів може посилювати симптоми ДГ. Агоністи рецепторів GLP-1 діють, імітуючи гормон GLP-1, який зменшує спорожнення шлунка, апетит і споживання їжі, підвищуючи глюкозозалежну секрецію інсуліну. Отже, терапія агоністами рецепторів GLP-1 не є рекомендованою для пацієнтів із ЦД, які відчують симптоми ГП.

Діагностика

Діагностика ДГ може бути складною через значну різноманітність симптоматики, а також тому, що в частки хворих ДГ може перебігати без симптомів, особливо під час початкової фази захворювання. Підхід до ведення таких пацієнтів має бути ретельним і послідовним. Насамперед необхідно провести

початкове обстеження, що передбачає збирання анамнезу захворювання та фізикальні методи. Наступний етап – забір аналізу крові (загальний аналіз крові, повний метаболічний профіль, включаючи глюкозу, калій, креатинін, загальний білок, альбумін, кальцій, амілазу, якщо біль у животі є істотним симптомом; тест на вагітність – за потреби). Якщо блювання чи біль у животі є гострим і сильним, слід виключити тонкокишкову непрохідність та інші органічні захворювання. Для цього можна використати метод езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) / УЗД жовчовивідних шляхів для визначення механічної обструкції чи ураження слизової оболонки (альтернатива – рентгенологічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, ШКТ) або якщо біль у животі є суттєвим симптомом. За недостатньої оцінки попередніх обстежень подальший крок – оцінка затримки випорожнення шлунка. Для цього існує золотий стандарт у гастроентерології – сцинтиграфія (тверда фаза) або ¹³C-октаноевий дихальний тест. Насамкінець проводиться скринінг вторинних причин ГП: дослідження функції щитоподібної залози (тиреотропний гормон), ревматологічна серологія (антинуклеарні антитіла, антитіла до склеродермії (Scl70), глікозильований гемоглобін, HbA_{1c}), а також пробне лікування прокінетиками та/або протиблювальними засобами.

Лікування

Згідно з останнім консенсусом Американської колегії гастроентерології (American College of Gastroenterology, ACG), присвяченим ГП, якщо немає клінічної відповіді на вищезазначені методи обстеження, необхідно проводити модифікацію дієти, адекватну фармакотерапію, що передбачає застосування прокінетиків, антиеметиків, знеболювальних препаратів. Окрім того, важливо здійснити нутритивну підтримку пацієнта та забезпечити немедикаментозне лікування (ін'єкції ботулотоксину в пілорус, міотомія або лапароскопічна пілоропластика, гастротомія, єюностомія, рукавна гастректомія) (Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L., ACG, 2013). У пацієнтів із легким ГП модифікація дієти розглядається як початковий підхід. Слід уникати гострої, кислої та жирної їжі, оскільки вона може погіршити симптоми; аналогічним є вплив газованих напоїв, які погіршують роботу шлунка та сприяють його розтягненню. Куріння і вживання алкоголю гальмують моторику шлунка, тому цього також слід уникати. Пацієнтам необхідно рекомендувати їсти менше та частіше, наприклад, 4-5 р/день. Їжа має містити продукти з низьким вмістом жиру та розчинну клітковину, а також виключати цільнозернові й бобові, оскільки вони мають високий вміст нерозчинної клітковини. В тяжких випадках необхідне доповнення до харчування. Для пацієнтів, які не можуть вживати тверду їжу, гомогенізовані чи рідкі страви є альтернативою (Schol J., Wauters L., Dickman R. et al., United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM), 2021).

Пацієнти із ДГ повинні прагнути до оптимізації свого глікемічного контролю. Це може стати суттєвою проблемою, оскільки поглинання їжі є ненадійним і, ймовірно, не відповідає ендогенній секреції інсуліну чи екзогенному його виведенню. Для осіб, які приймають інсулін швидкої або короткої дії під час їжі, може знадобитися його введення після, а не перед вживанням їжі. В хворих на ДГ унаслідок затримки спорожнення шлунка сповільнюється підвищення рівня глюкози крові після прийому їжі, тому введення прандіального інсуліну після вживання їжі може краще відповідати часу визначення постпрандіального рівня глюкози. В деяких випадках пацієнти роблять ін'єкції прандіального інсуліну навіть через години після їжі.

Одним із методів першої лінії лікування для людей із ДГ є контроль глікемії. Вважається, що в таких випадках доцільним є установлення інсулінової помпи. Результати нещодавнього дослідження Calles-Escand'on і співавт. продемонстрували, що парна безперервна підшкірна інфузія інсуліну (CSII) та постійний моніторинг рівня глюкози (CGM) у пацієнтів із ДГ допомогли мінімізувати епізоди гіпоглікемії, покращити контроль глікемії та толерантність прийому їжі, якість життя. На жаль, модифікації харчування рідко буває достатньо для контролю симптомів ГП за мірою прогресування

захворювання, тому багатьом хворим знадобляться фармацевтичні чи хірургічні рішення. До засобів, що прискорюють спорожнення шлунка, належать препарати з доведеним ефектом – блокатори дофамінових рецепторів неселективні (метоклопрамід), селективні (домперидон), антагоністи D2-рецепторів, блокатори ацетилхолінестерази (ітоприд), антагоністи 5-HT₃-рецепторів (ондансетрон, тропісетрон тощо), агоністи 5-HT₄-рецепторів (мосаприд, прукалоприд, тегасерод), макролідні антибіотики (АБ) (еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин), препарати з імовірним ефектом – агоністи греліну (реламорелін), агоністи холінергічних рецепторів (бетанекол), гормональні пептиди (октреотид, лейпрорелін), антагоністи опіоїдних рецепторів (Tack J., Goelen F., Van den Houte K., Masuy I., Wauters L. et al., 2020). Прокінетики як клас препаратів, що прискорюють спорожнення шлунка, рекомендовані AGG для покращення спорожнення шлунка та зменшення симптомів ГП. Зокрема, метоклопрамід – прокінетик з антагоністичними властивостями до рецепторів дофаміну-2 і 5-HT₃ є терапією першої лінії. Це єдиний препарат, схвалений Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування ГП, хоча і протягом щонайбільше 12 тиж (лише в складних випадках). Його рекомендовано призначати в найнижчій ефективній дозі (не більше 40 мг/добу за 4 прийоми) та бажано у вигляді рідкої пероральної форми для максимізації поглинання. Метоклопрамід містить застереження щодо тардитивної дискінезії (<0,1%). У дослідженні, що містило 479 випадків екстрапірамідної симптоматики, частіше за все гостру дистонію відчували молодші дорослі та жінки, тоді як у літніх людей спостерігалися побічні ефекти у вигляді паркінсонізму.

Домперидон – це антагоніст дофамінових рецепторів II типу. Для полегшення симптомів ГП має ефективність, схожу на таку метоклопрамід, але без екстрапірамідних побічних ефектів, що робить його придатним для лікування ГП. Найзначнішими побічними ефектами домперидону є гіперпролактинемія та пов'язані з цим гінекомастія, галакторея, аменорея. На жаль, було показано, що цей препарат також має підвищений ризик серцевих аритмій і не рекомендований FDA, тому AGG рекомендовано вихідну електрокардіограму (ЕКГ) перед початком лікування домперидоном і під час нього. Моніторинг ЕКГ потрібен через 1 тиждень після початку терапії тим, хто має високий ризик подовження інтервалу QT. Домперидон слід припинити застосовувати, коли відкоригований інтервал QT становить 0,450 мс у чоловіків або 0,470 мс у жінок.

Цікавим є той факт, що серед поширених АБ класу макролідів виражений прокінетичний ефект має еритроміцин – агоніст мотиліну; це хороший варіант лікування для покращення симптомів ГП і спорожнення шлунка. Пероральний прийом еритроміцину розглядається в пацієнтів, які не надали відповіді на лікування метоклопрамідом і домперидоном. Хоча пероральна терапія еритроміцином продемонструвала ефективність у покращенні спорожнення шлунка, тривалість лікування не має перевищувати 4 тиж через потенційну тахіфілаксію. Внаслідок зниження клінічної відповіді з часом і побічних ефектів на ШКТ, як-от діарея або закрепи, цей засіб у лікуванні ГП має обмежене застосування. Якщо еритроміцин призначено госпіталізованим пацієнтам, його вводять переважно внутрішньовенно. Ще одним АБ, що досліджувався при лікуванні ГП, є азитроміцин.

Протиблювальні засоби використовуються лише для лікування симптомів у пацієнтів із ГП, котрі відчувають симптоми нудоти та блювання, однак ці засоби не покращують спорожнення шлунка. Найпоширенішими є фенотіазини (в т. ч. прохлорперазин), антигістамінні препарати (в т. ч. прометазин), селективні антагоністи 5-HT₃-рецепторів (ондансетрон). Хворим із рефрактерною нудотою та блюванням також іноді призначають трициклічні антидепресанти (ТЦА). Однак, оскільки деякі ТЦА, як-от амітриптилін, мають антихолінергічні властивості, вони можуть порушити спорожнення шлунка. Отже, за можливості необхідно уникати цих компонентів у пацієнтів із ГП або приймати їх у найнижчих ефективних дозах.

Серед новітніх препаратів, що досліджуються, слід згадати про синтетичні агоністи греліну, що у фармакологічних дозах сприяють моториці шлунка

в здорових людей. Зокрема, реламорелін знижував частоту блювання на 60% (значно порівняно із плацебо), а також прискорював період напіввиведення твердої їжі на 23%. Наразі дослідження ефективності цього препарату продовжуються. Раніше було встановлено, що цизаприд, який є агоністом серотонінових рецепторів, покращував симптоми ГП, але його вилучили із фармакологічного ринку через занепокоєння щодо несподіваних серцевих подій. Замість нього можна застосовувати мосаприд. Зовсім нещодавно повідомлено, що прукалоприд, який зараз використовується для лікування рефрактерних закрепів, також покращує симптоми ГП. Такі самі дані отримали при призначенні велусетрагу. На сьогодні випробування цих препаратів ще триває (Tack J., Goelen F., Van den Houte K., Masuy I., Wauters L. et al., 2020).

У рефрактерних випадках для полегшення симптомів ГП використовують ендоскопічні та хірургічні методи лікування. Наприклад, ін'єкцію ботулотоксину в пілоричний відділ шлунка раніше широко використовували в практиці, але дані клінічних випробувань не підтвердили ефективності його використання. Наразі продовжується вивчення ефективності транспілоричного стентування та ендоскопічної міотомії пілоричного відділу шлунка. Що стосується хірургічних методів, то було випробувано декілька з них для лікування ДГ. Ці методи передбачали хірургічну модифікацію шлунка, встановлення шлункового електростимулятора, шунтування шлунка за Roux-en-Y. Хоча деякі тяжкі випадки ГП лікували за допомогою пілоропластики та гастроеюностомії, на сьогодні необхідні додаткові дослідження для підтвердження їхньої ефективності як варіантів хірургічного лікування. Як допоміжні засоби для годування та полегшення симптомів у тяжких випадках можна застосовувати гастростомію та єюностомію, а в найтяжчих випадках – повну гастректомію.

Одним із нових методів лікування ГП є електростимуляція шлунка, яка проводиться лапароскопічно. У 2000 році FDA схвалено електростимуляцію пристроєм, який подає високочастотний електричний струм із низьким споживанням енергії, що слід використовувати в рефрактерних випадках (Enterra; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN). Метааналіз довів користь такої електричної стимуляції, хоча точні механізми щодо ефективності такої терапії ГП залишилися невідомими. Як можливі механізми було запропоновано впливи, за допомогою яких контролюються нудота і блювання, посилення вагусного функціонування та зниження чутливості на розтягнення шлунка.

ДГ має широкий спектр проявів від безсимптомних до тяжких симптомів, які можуть спричинити зневоднення (особливо недоїдання) через втрату вітамінів і поживних речовин у тих, хто відчуває позиви до блювання. Із часом це сприяє утворенню безоарів, що підвищують ризик кишкової непрохідності. Сучасні методи лікування безоарів передбачають введення целюлози, ацетилцистеїну та напою Coca-Cola через назогастральний зонд. Раннє виявлення, нормалізація та зменшення варіабельності рівня глюкози в крові можуть обмежити ці наслідки. На жаль, ДГ може спричинити значні труднощі щодо контролю коливань рівня глюкози після їжі, оскільки поглинання їжі в цих пацієнтів стає непередбачуваним. Через часту зміну кількості та норми їжі, що проходить через шлунок, рівень глюкози в крові може постійно змінюватися, посилюючи складність контролю глікемії. Нарешті, пацієнти із ДГ мають низьку якість життя через необхідність постійно боротися із загостреннями, симптомами, які заважають їхньому повсякденному життю, неможливість приймати тверду їжу та часті госпіталізації.

Отже, ДГ – складне ускладнення ЦД, що зумовлює його поганий контроль, погіршує якість життя, збільшує частоту супутніх захворювань та смертність. Маючи ретельніше розуміння патогенезу та основних механізмів розвитку ДГ, дослідники та клініцисти повинні заохочуватися для подальшого дослідження цього стану з метою вдосконалення знань щодо профілактики й лікування ДГ (як і зменшення його клінічних наслідків).



Вибір і раціональне застосування ферментних препаратів підшлункової залози

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) залишається однією з важливих проблем сучасної медицини, що пояснюється її значною розповсюдженістю, негативним впливом на якість життя і здоров'я. Існує чимало причин розвитку цього стану, втім, в основі його лікування лежить призначення препаратів травних ферментів. На думку багатьох експертів, значна частка пацієнтів з ЕНПЗ отримує недостатнє лікування навіть у разі призначення високих доз ферментів. Це може бути зумовлено чималою кількістю факторів, серед яких чільне місце належить властивостям самих ферментних препаратів. Автори цього огляду провели аналіз і систематизацію положень щодо лікування ЕНПЗ ферментними препаратами різного походження, внесеними до рекомендацій Європейської об'єднаної гастроентерологічної асоціації (United European Gastroenterology, UEG) та Американської колегії гастроентерології (American College of Gastroenterology, ACG). На основі метааналізу статей, оглядів, рекомендацій, окремих експериментальних і клінічних публікацій щодо ферментозамісних препаратів (ФЗП) ПЗ їх характеризували за походженням, складом, лікарськими формами, з'ясовували особливості механізмів дії, специфікацію показань й особливості застосування, повторення доз і принципи дозування, визначали причини неоптимального ефекту лікування. Результати аналізу дозволили зробити деякі практичні висновки та стали обґрунтуванням для оптимізації замісної ферментної терапії.

Ферменти ПЗ відіграють ключову роль у порожнинному травленні. Короткі ланцюги білків, вуглеводів і жирів, що утворюються в процесі порожнинного гідролізу, згодом піддаються пристінковому мембранному травленню за участю панкреатичних ферментів. Остаточний гідроліз поживних речовин відбувається на зовнішній мембрані ентероцитів за участю кишкових гідролаз. Кінцевий етап – усмоктування – характеризується перенесенням розщеплених компонентів поживних речовин із просвіту кишечника в кров і лімфу [7, 8, 21].

Розвиток синдромів мальдигестії та мальабсорбції може бути пов'язаний не лише зі зниженням синтезу різних травних ферментів, насамперед ПЗ, а й з їхньою інактивацією, розрідженням їхньої концентрації у просвіті кишки, швидким транзитом кишкового вмісту, неадекватним перемішуванням ферментів із хімузом. Знижене вироблення панкреатичних ферментів може бути пов'язане не лише з ушкодженням ПЗ, а й з недостатньою продукцією панкреозиміну та секретину. Отже, ЕНПЗ можна розподілити на первинну та вторинну; первинна обумовлена зниженням внутрішньопорожнинного травлення при захворюваннях самої ПЗ, яка виробляє недостатню кількість ферментів (хронічний панкреатит, резекція ПЗ, кісти, пухлини, муковісцидоз тощо), за вторинної – ПЗ здатна синтезувати та виділяти достатню кількість травних ферментів, але їхня дія реалізується не повністю. Вторинна панкреатична недостатність може мати гепатогенне, гастрогенне, ентерогенне або судинне походження. За гепатогенної недостатності активація ліпази в просвіті кишки знижується внаслідок недостатньої кількості жовчних кислот у дванадцятипалій кишці чи асинхронності надходження жовчі, панкреатичних ферментів і хімусу в дванадцятипалу кишку через гіпомоторику жовчного міхура, жовчнокам'яну хворобу (після холецистектомії або холестатичних захворювань печінки).

Гастрогенна недостатність ПЗ розвивається при гіпоацидних станах, після резекції шлунка та формується внаслідок недостатньої стимуляції ПЗ секретинном. Гіпосекреція шлунка може тимчасово компенсуватися функціональним напруженням компенсаційних механізмів ПЗ, що поступово призводить до її виснаження. Крім того, гіпосекреція шлунка здатна спричинити мікробну контамінацію дванадцятипалої та порожньої кишки, що змінює рН у просвіті кишки і порушує всмоктування. Ці фактори перешкоджають дії панкреатичних ферментів, навіть якщо вони продукуються в достатній кількості.

ЕНПЗ здебільшого пов'язана з бактеріальним обсіменінням, яке викликає ураження слизової оболонки тонкої кишки патогенною флорою і бактеріальними ендотоксинами. Останні ушкоджують клітинні мембрани, порушують трансмембранний транспорт іонів, спричиняють фрагментацію нуклеїнових кислот, індукують утворення продуктів вільнорадикального окислення, порушують обмін холестерину та жовчних кислот. Ендотоксини після всмоктування в кров впливають на гепатоцити та панкреатоцити, що згодом сприяє поєднанню ентерогенно-гепатогенної, а також первинної недостатності ПЗ. Ентерогенна недостатність розвивається також при захворюваннях, пов'язаних із патологією слизової оболонки тонкої кишки (целиакія, хвороба Крона тощо).

Судинна панкреатична недостатність обумовлена порушенням мікроциркуляції в органах черевної порожнини з ішемією слизової оболонки та/або венозним і лімфатичним стазом. Необхідно пам'ятати, що панкреатичні ФЗП є ефективнішими при порушеннях внутрішньопорожнинного травлення (зі зниженням вироблення ферментів і з порушенням реалізації їхньої дії у просвіті кишечника), а також є менш ефективними за порушень пристінкового травлення, поєднаних розладів травлення. ФЗП – препарати першого

вибору при первинній недостатності ПЗ. У випадку вторинної недостатності ПЗ спочатку слід впливати на причину зниження активності ферменту, а в подальшому варто комбінувати основне лікування із ФЗП. Необхідно чітко розуміти, що лікування ЕНПЗ передбачає не тільки зменшення проявів мальдигестії та мальабсорбції (діарея, стеаторея, метеоризм, біль у животі), а й корекцію численних проявів недостатнього надходження пластичних речовин, вітамінів або електролітів [7, 8, 21].

На думку експертів, більшість пацієнтів з ЕНПЗ і зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ отримують неповне лікування, імовірно, через замале використання замісної терапії панкреатичними ферментами, неоптимальний час прийому їжі або недостатній контроль секреції шлункового соку. Це також може бути обумовлено і лікарськими формами ФЗП (гранули, таблетки, гастрорезистентні капсули, капсули з мікросферами та/або мінімікросферами), неправильним вибором показань до застосування, визначення ефективних доз і критеріїв ефективності [2, 4, 19, 25].

Для забезпечення очікуваної ефективності лікування ФЗП мають відповідати певним вимогам: бути різного походження (тваринного, рослинного, бактеріального, грибового), активними в різних клінічних ситуаціях; мати доведену клінічну ефективність; містити достатні дози активних компонентів для забезпечення повного гідролізу поживних речовин у просвіті дванадцятипалої кишки; бути стійкими до соляної кислоти та пепсину; рівномірно і швидко змішуватися з їжею з одночасною евакуацією в дванадцятипалу кишку; виявляти оптимальну дію при рН 5-7,5; забезпечувати швидке вивільнення ферментів у тонкій кишці при рН 5,5-6; забезпечувати високу активність ферменту протягом не менше 2 год; міститися в лікарських формах, придатних для забезпечення цілей лікування, і відповідати складу, заявленому на етикетці; бути зручними для застосування в педіатрії; забезпечувати серйїну однорідність лікарського засобу; добре переноситися (відсутність неприємного запаху та смаку); не характеризуватися токсичністю та не мати побічних ефектів [1, 7, 8, 21, 23].

Існують помітні відмінності у швидкості вивільнення ліпази із препаратів залежно від лікарської форми, але здебільшого залежно від розміру мікросфер, який визначає швидкість вивільнення діючої речовини в тонкому кишечнику. Сфери діаметром 2,4 і 3,2 мм спорожнюються повільніше, ніж 1 мм, не можуть досягти тонкої кишки одночасно з прийнятою їжею. Отже, в сучасній практиці препаратами вибору є кишковорозчинні мікросфери чи мінімікросфери розміром <2 мм (оптимально 1,4±0,3 мм). Було показано, що мінімікросфери діаметром 1-1,2 мм вивільняються одночасно з надходженням харчової маси до тонкої кишки та мають на 25% більшу терапевтичну ефективність порівняно з мікросферами 1,8-2 мм [7, 8, 12, 15, 16, 23].

Залежно від походження, складу та дози панкреатину ФЗП розподіляють на:

→ тваринного походження:

- ☑ монокомпонентні препарати (містять лише панкреатин);
- ☑ комбіновані препарати (панкреатин + екстракт жовчі + геміцелюлаза (целюлаза); панкреатин + екстракт жовчі + екстракт слизової оболонки шлунка; панкреатин + екстракт жовчі + екстракт рослин тощо);

→ на основі бактеріальних, грибових або рослинних ферментів:

- ☑ препарати на основі бактеріальних ліпаз;
- ☑ препарати на основі ліпаз грибів;
- ☑ препарати на основі ліпази, створені за допомогою біотехнології (ліпротаміза тощо);
- ☑ препарати на основі лактази.

Ліпази мікробного походження

Технології молекулярного клонування сприяли створенню систем експресії ліпаз, отриманих зі штамів широкого кола мікроорганізмів.

Мікробні ліпази привернули широку увагу завдяки своїй селективності, стабільності та широкому діапазону дії на субстрат.

Ліпази, що виробляються деякими мікроорганізмами, являють собою секреторні позаклітинні ферменти, які можна виділити, очистити та отримати у великомасштабному виробництві. Серед мікроорганізмів ліпаза є найпоширенішою в представників бактерій та грибів. Як джерело бактеріальних ліпаз найчастіше використовують штами *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Burkholderia spp.* Бактеріальна ліпаза каталізує більшість типів гідролітичних реакцій та демонструє найвищі рівні активності й стабільності. Грибові ліпази також знайшли широке біотехнологічне застосування завдяки їхній стабільності, специфічності та простоті виробництва [27].

Мікробні ліпази вважають ціннішими за ліпази рослинного чи тваринного походження завдяки різноманіттю їхньої каталітичної дії, простоті генетичних маніпуляцій на мікроорганізмах та високій продуктивності бактеріального синтезу. Передбачається, що завдяки низці переваг мікробних ліпаз (порівняно із тваринними та рослинними) попит на них суттєво зросте в найближчому майбутньому [3].

Панкреатичні ліпази людини та свиней легко інактивуються протеазами, тому для препаратів, що містять цей тип ліпази, доцільно зменшувати вміст протеаз. Грибні ліпази є менш стійкими за бактеріальні, вони швидко втрачають значну частину своєї активності за наявності жовчних кислот. Активність бактеріальної ліпази підтримується в шлунково-кишковому тракті на вищому рівні порівняно з панкреатичною ліпазою свиней, тому використання цього типу ферментів може значно зменшити кількість ліпази, необхідної для усунення стеатореї [26].

Ще одна перевага ліпази мікробного походження – відсутність необхідності її активації жовчними кислотами. Ліпази тваринного походження для забезпечення ліполізу потребують активації за наявності жовчних кислот, отже, дефіцит жовчі в дванадцятипалій кишці, що часто зустрічається за патології печінки та/або жовчних шляхів, обмежує активність препаратів на їхній основі.

Бактеріальна (але не грибова) ліпаза не інактивується жовчними кислотами у звичайних концентраціях, що важливо враховувати в пацієнтів із недостатністю сфінктера Одді та після холецистектомії, коли можливим є надлишок жовчних кислот у просвіті дванадцятипалої кишки [7, 21].

Ферменти мікробного, грибового та рослинного походження мають ширшу субстратну специфічність, ніж ферменти тваринного походження, тому не потребують обов'язкового введення додаткових гідролізувальних компонентів (целюлази/геміцелюлази). Препарати мікробного, рослинного та грибового походження стійкі до протеаз, які знижують активність ліпази, та до інгібіторів ферментів ПЗ, що зумовлює збереження активності та надає вираженіший терапевтичний ефект. Ферменти мікробного, грибового та рослинного походження не пригнічують секрецію ПЗ і також не можуть її стимулювати за механізмами зворотного зв'язку, які включаються в дванадцятипалій кишці у відповідь на надходження ферментів екзогенного походження в зв'язку з відмінностями в структурі. Відповідні препарати можна застосовувати в пацієнтів із підвищеною чутливістю до панкреатину [7].

Досвід Японії: як системи для нагрівання тютюну замінили сигарети?

В одному з останніх випусків Scientific Update представлено дані, отримані в Японії в ході дослідження кейсів зі зменшення шкоди від тютюну. В попередніх випусках згадувалося про стрімке зменшення продажів сигарет у цій країні, що, вочевидь, було зумовлено поширенням систем для нагрівання тютюну (СНТ). Окрім того, наведено й результати нещодавно опублікованих досліджень Philip Morris International (PMI), котрі доводять, що зниження частоти госпіталізації щодо певних захворювань, пов'язаних із курінням, збігається з підвищенням обсягів СНТ, які з'являються на ринку. Зменшення шкоди від тютюну є глобальною метою, але те, що вдало реалізується в одній країні, може потребувати адаптації для досягнення успіху в іншій.

Науково обґрунтовані бездимні альтернативи для дорослих курців, котрі в іншому випадку продовжували б курити, можуть відіграти ключову роль у зменшенні шкоди для здоров'я. Використання СНТ є однією з них. Японія була першою країною, де було запроваджено СНТ PMI (під брендом IQOS); і нині вона має найбільшу кількість споживачів СНТ у світі. На рисунку 1 наведено дані щодо зменшення продажів сигарет у Японії, що може бути зумовлено поширенням СНТ.

Зменшення шкоди від тютюну

Зменшення шкоди, пов'язаної з курінням, на рівні населення шляхом упровадження менш шкідливих бездимних альтернатив залежить не лише від зниження ризику для людини, яка переходить із сигарет на СНТ, а й від сприйняття таких систем дорослими курцями. Згідно із формулою зменшення шкоди, що більше дорослих курців обирають варіанти з меншим ризиком замість того, щоб продовжувати курити сигарети, то більшим є вплив на зменшення шкоди для населення загалом.

СНТ нагрівають тютюн достатньою мірою для вивільнення тютюнового аерозолі, що містить нікотин, але не спричиняє горіння тютюну. В результаті диму немає, а рівень шкідливих та потенційно шкідливих хімічних речовин в утвореному аерозолі є значно нижчим порівняно з димом сигарет, завдяки чому СНТ можуть бути менш шкідливими, ніж продовження куріння. Чи це дійсно так, слід оцінювати для кожного конкретного продукту.

Сукупність наявних на сьогодні доказів програми жорсткої наукової оцінки свідчить про те, що повний перехід на СНТ, хоча і не позбавлений ризиків повною мірою, але є кращим вибором, аніж продовження куріння. СНТ, відомі на ринку як IQOS, можуть допомогти дорослим курцям, які так чи інакше продовжували б курити, знайти заміну чи відмовитися від звичайних сигарет – найшкідливішого способу вживання тютюну. Незалежні дослідження вивчали зв'язок між зменшенням продажів сигарет і впровадженням СНТ в Японії з 2014 по 2016 рік.

Із 2015 по 2018 рік продажі сигарет в Японії скоротилися в середньому на 9,5%.

СНТ були запроваджені в Нагої (Японія) наприкінці 2014 року як пілотний проект, що запустили по всій країні 2016 року. Із часом СНТ поширилися в Японії, що надало підґрунтя для збирання статистичних даних із метою аналізу. Після виходу на ринок СНТ у 2015-2016 роках продажі сигарет почали істотно зменшуватися в кожному з регіонів країни. До того як відбувся загальнонаціональний запуск проекту, обсяг продажів тютюну в Японії знижувався в середньому на 1,8% між 2011 і 2015 роком. Після запровадження СНТ загальний обсяг продажів тютюну мав ту саму тенденцію. Проте варто підкреслити, що продаж сигарет знизився ще більше після загальнонаціонального

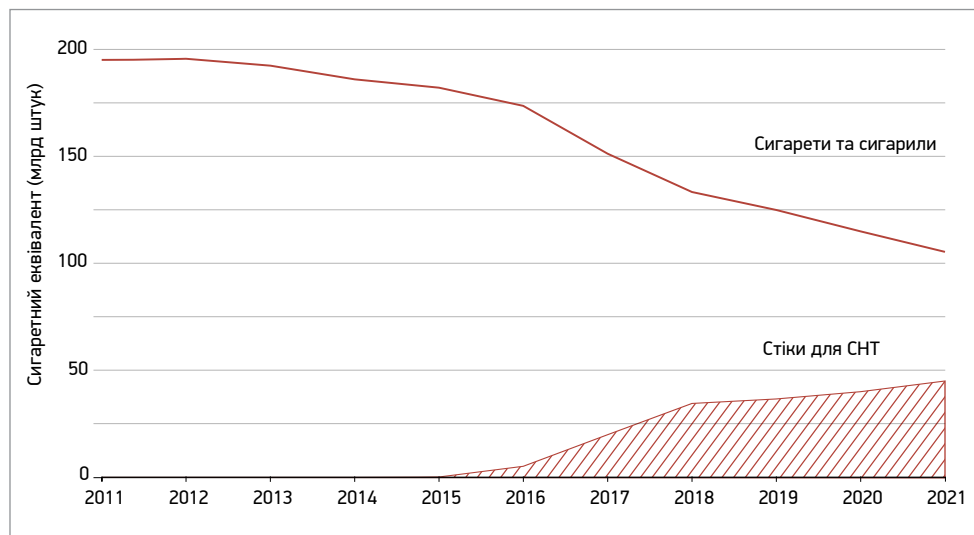


Рис. 1. Обсяг продажів сигарет, сигарил і стіків для СНТ у 2011-2021 рр. на внутрішньому ринку Японії

запуску проекту: середньорічне зменшення на 9,5% спостерігалось з 2015 по 2018 рік.

Науковці Американського товариства клінічної онкології (ASCO) опублікували дослідження в British Medical Journal's Tobacco Control. Вони проаналізували дані щодо продажу сигарет на душу населення від роздрібних торговців, щоб з'ясувати причину значного його зниження. Дослідження охопило 11 із 12 регіонів Японії, де проживає 99% населення країни та на які припадає 72% усіх продажів сигарет відповідно до даних, наданих Euromonitor International. Із роздрібних точок у цих 11 регіонах було зібрано дані щодо продажів із 2014 по 2018 рік. Окрім запровадження СНТ, науковці досліджували інші потенційні причини зниження продажів сигарет, як-от ціноутворення, суворіші правила регулювання, наявність інших замінників або навіть випадковість. Для цього було застосовано кілька альтернативних моделей причинно-наслідкового зв'язку до показників продажів. Науковці визначили, що ці чинники навряд є основними для зменшення продажів сигарет.

Запровадження СНТ – найімовірніше пояснення стрімкого зменшення продажів сигарет у Японії.

Науковці дійшли висновку, що запровадження СНТ було найімовірнішим поясненням зменшення продажів сигарет у Японії. Крім того, тенденція до зниження продажів тютюну загалом спостерігалася навіть після запровадження СНТ. Запуск цього продукту не зумовив збільшення загального споживання тютюну; багато курців, котрі в іншому випадку продовжували б курити сигарети, перейшли на СНТ.

Зазначене дослідження містило лише дані щодо продажів, отже, не могло оцінити ризик або зменшення шкоди. Проте з огляду на сторонні дані науковці додали: «Дослідження, що аналізують вміст відомих токсинів в аерозолі IQOS, загалом показали значно нижчі їхні рівні, ніж у звичайному сигаретному димі».

У статті, опублікованій дослідниками з Медичного університету Південної Кароліни й Університету Оттави, вивчено

зв'язок між зменшенням продажів сигарет у Японії у проміжку з 2011 по 2019 рік і появою СНТ на японському ринку наприкінці 2015 року. Висновки ґрунтувалися на даних Інституту тютюну Японії та загальнодоступних даних PMI. Подібно до дослідження, описаного вище, це дослідження показало, що прискорення зменшення продажів сигарет у Японії з 2016 року фактично відповідає запровадженню та зростанню продажів СНТ у країні 2015 року.

У період із 2011 по 2019 рік загальні продажі сигарет зменшилися на 38%, а загальні продажі тютюну (тобто поєднання сигарет і стіків для СНТ) скоротилися на 19%. Після виходу СНТ на японський ринок у 2016-2019 роках річна відсоткова зміна (РВЗ) для загального продажу тютюну становила -4,77% між 2011 і 2019 роком (негативна РВЗ означає, що продажі з часом зменшилися). Проте відокремлення продажів лише сигарет від продажів стіків для СНТ виявило іншу закономірність. РВЗ лише для продажу сигарет становила -3,10% між 2011 та 2015 роком і -16,38% між 2016 й 2019 роком, що свідчить про значне падіння продажів сигарет після запровадження СНТ.

Рівні госпіталізації хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та ішемічною хворобою серця (ІХС) після запровадження СНТ в Японії

За відсутності довгострокових даних про захворювання, пов'язані з курінням, для пошуку ранніх проявів впливу на здоров'я населення запровадження бездимних продуктів можна використати реальні дані. В дослідженні фіксувалося статистично значуще зниження рівня госпіталізації щодо ХОЗЛ та ІХС в Японії після запровадження СНТ.

Реальні докази щодо зменшення рівня госпіталізації із загостренням ХОЗЛ та ІХС підтверджують цю гіпотезу.

Насамперед було проведено перевірочне випробування для визначення того, чи

є можливою кореляція між запровадженням СНТ в Японії та рівнем госпіталізації щодо загострень ХОЗЛ або ІХС. Це дослідження продемонструвало значне зниження частоти госпіталізацій через загострення ХОЗЛ після запровадження СНТ. Також спостерігалось певне зниження рівня госпіталізації щодо ІХС.

Реальне джерело даних: база японського центру медичних даних (JMDC)

Дослідження, опубліковане в червні 2022 року в журналі Frontiers in Public Health, було проведено відповідно до Рекомендацій із належної епідеміологічної практики (GEP). Було повторено попереднє випробування для підтвердження гіпотези з використанням іншого реального джерела даних: бази страхових випадків JMDC. База даних JMDC містить зібрані квитанції (стаціонарні, амбулаторні та відпускні) й дані про комбінацію діагностичних процедур (КДП) $\approx 7,3$ млн пацієнтів (станом на квітень 2020 року).

Аналіз проводили з використанням як усіх даних претензій (широке визначення), так і лише даних про КДП (суворе визначення). Дані щодо КДП використовують як у претензіях, так і в лікарнях невідкладної допомоги в Японії. Дані стосовно КДП є докладнішими, ніж про всі претензії, оскільки вони пов'язують коди Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) безпосередньо із причиною госпіталізації.

До популяції дослідження залучили дорослих (віком ≥ 20 -74 роки, співробітників великих корпорацій і підлеглих), госпіталізованих між січнем 2010 року та груднем 2019 року. Аналіз проводився на основі повних даних із 2010 по 2019 рік, а також за короткий період – із 2013 по 2019 рік. Оскільки суттєвої різниці між ними не було, зазначено дані за 2013-2019 роки.

Серед усіх госпіталізацій обраними кінцевими точками для цього дослідження були:

- щомісячні госпіталізації через ХОЗЛ (для всіх відповідних кодів МКХ-10);
- загострення ХОЗЛ;
- загострення ХОЗЛ з інфекцією нижніх дихальних шляхів (ІНДШ);
- ІХС.

Аналіз перерваних часових рядів виявляє зв'язок між кінцевими точками та втручанням

Було проаналізовано уривчасті часові ряди, щоб з'ясувати, чи відбулися зміни у вищезазначених кінцевих точках до та після втручання. Під втручанням розуміли запровадження СНТ на японському ринку, тому час втручання для цілей моделювання ґрунтувався на інформації про вихід на ринок СНТ.

Окрім впливу часу та наслідків запровадження СНТ, було також ураховано середній вік, розподіл за статтю, сезонність і річну кількість вакцинованих проти грипу.

На кінець 2019 року ринкова частка СНТ в Японії зростає з 0,01 до 25%.

Статистично значуще зниження рівня госпіталізації щодо ХОЗЛ після запровадження СНТ в Японії

Під час використання всіх доступних даних спостерігалось статистично значуще ($p=0,0001$) зниження частоти госпіталізацій щодо ХОЗЛ. Для ХОЗЛ (усі коди) частота госпіталізацій помітно знизилася на 0,1-0,2% під час порівняння

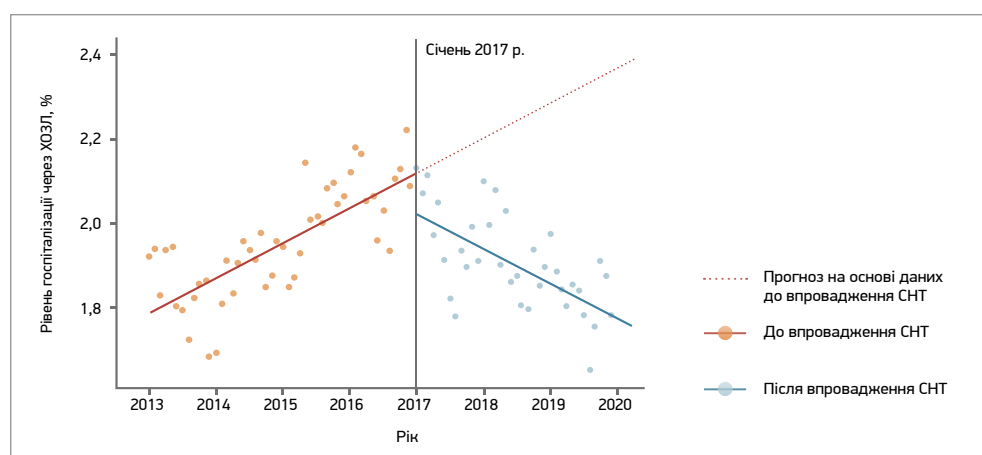


Рис. 2. Прогнозовані та реальні тенденції щодо частоти госпіталізацій через ХОЗЛ після впровадження СНТ у Японії

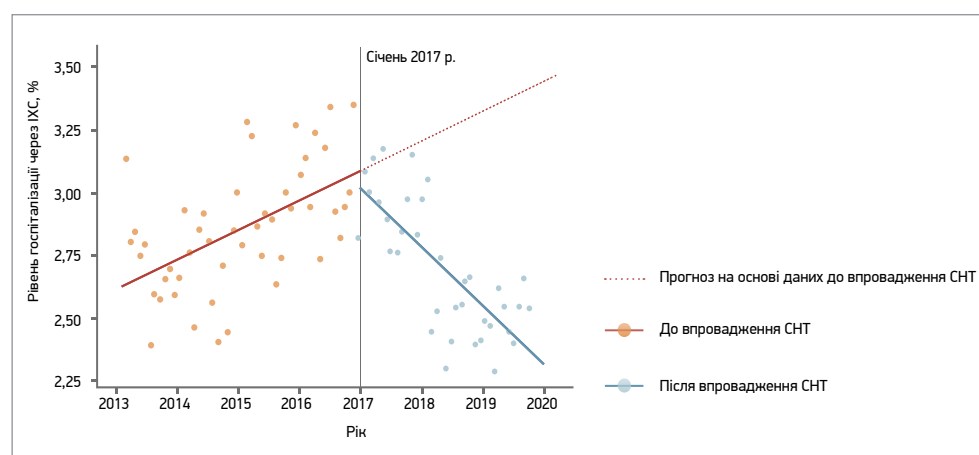


Рис. 3. Прогнозовані та реальні тенденції щодо частоти госпіталізацій через ІХС після впровадження СНТ у Японії

часових тенденцій до та після запровадження СНТ (рис. 2).

Оскільки для загострень ХОЗЛ спостерігалось мало точок даних (лише 179 у 2019 році), спостережуване збільшення частоти госпіталізацій не було статистично значущим, тому результати, пов'язані із загостреннями ХОЗЛ, слід інтерпретувати з обережністю. Кількість госпіталізацій зростала із середнім віком, а також корелювала зі статтю.

Статистично значуще зниження госпіталізацій щодо ІХС після запровадження СНТ у Японії

Дані про всі звернення щодо госпіталізацій у зв'язку з ІХС показали нижчу

частоту госпіталізацій у період після запровадження СНТ порівняно з роками до їхньої появи на ринку (рис. 3).

Висновки

Результати аналізу часових тенденцій, проведеного з використанням даних JMDC, демонструють зміни траєкторії показників госпіталізації через захворювання, пов'язані з курінням, після появи на ринку СНТ. Зокрема, було виявлено значне зменшення частоти госпіталізацій щодо ХОЗЛ (усі коди) за використання всіх доступних даних із бази JMDC, а також для ІХС при застосуванні даних про КДП. Спостерігали також зниження частоти госпіталізацій через загострення ХОЗЛ +

ІНДШ та ІХС після запровадження СНТ у Японії з огляду на всі дані.

Це дослідження мало обмеження. Вік, стать, щоквартальну сезонність і вакцинацію проти грипу вважали потенційними чинниками, які спотворюють результати; додаткові чинники, що впливають на схему госпіталізації, як-от зміни законодавства та політики, також розглядалися. Крім того, аналіз часових тенденцій, схожий на аналіз у цьому випробуванні, оцінює не причинно-наслідкові зв'язки між впливом і результатом, а потенційний вплив популяційного втручання на здоров'я населення.

Проте такі аналізи є важливими в контексті епідеміологічних досліджень

і випробувань у галузі охорони здоров'я, адже можуть продемонструвати коливання захворюваності на ці й інші неінфекційні захворювання впродовж багатьох років. Зокрема, результати цього дослідження наочно демонструють потенційний вплив комерціалізації СНТ на госпіталізації, пов'язані з ХОЗЛ та ІХС.

Такі висновки потребують подальших досліджень для оцінки впливу СНТ на здоров'я населення в інших країнах, де ці продукти були запроваджені. Незважаючи на обмеження випробування, результати є інформативними щодо потенційного впливу СНТ на здоров'я до того, як довгострокові епідеміологічні дані будуть доступними.



Директор регіональної наукової роботи в Азії Іїда Томоко поділилася в інтерв'ю своїми переконаннями щодо впливу СНТ на зменшення шкоди від тютюну в Японії, а також розповіла про місцеві дослідження та наукові комунікації, що допомогли втілити це завдання в життя.

Який вплив мало запровадження СНТ на зменшення шкоди від тютюну в країні?

– У 2000 році $\approx 47,4\%$ чоловіків і 33% усіх дорослих в Японії курили сигарети. Проте 2015 року під час і після запровадження СНТ продажі сигарет почали зменшуватися в 5 разів швидше, ніж у попередні роки, – в середньому на 9,5% на рік, згідно з дослідженням ASCO. Також можна побачити, що навіть після того, як СНТ стали доступними, продажі тютюнових виробів (як СНТ, так і звичайних сигарет) продовжували зменшуватися. Дані Національного дослідження здоров'я та харчування за 2019 рік (опитування не проводилися під час пандемії) демонструють, що 76% користувачів СНТ споживають винятково лише їх. І тільки 24% споживачів СНТ продовжували курити сигарети. Використання СНТ у Японії також мало мінімальний вплив на т. зв. ненавмисних споживачів – некурців, колишніх курців і підлітків.

Чому Японія була однією з перших країн, де було запроваджено СНТ, і що зробило її таким хорошим початковим ринком?

– Унікальність Японії проявляється в суспільних цінностях гігієни, чистоти та ввічливості, а також у зацікавленості в запровадженні нових технологій. Наші дослідження показали, що курці віддають перевагу СНТ, ніж сигаретам. Вважалося, що СНТ є значно кращими за сигарети через деякі ключові особливості, які культурно відповідали таким у японських курців. Наприклад, СНТ не утворюють попілу (не потрібно чистити попільнички), вогню (зменшується ризик побутових пожеж), продукують менше запаху та «димув» (менше турбують інших).

Японія може стати прикладом успішного зменшення шкоди від тютюну для інших країн?

– Досвід Японії демонструє, що бездимні продукти можуть відігравати значну роль у зменшенні шкоди від тютюну для здоров'я населення. Дані щодо продажів і розповсюдженості продукту в Японії продовжують доводити, що СНТ позитивно вплинули на зниження поширеності куріння шляхом

відмови від нього значної кількості дорослих курців. Поширення СНТ в Японії також супроводжувалося стрімким зниженням продажів сигарет. Згідно з останнім галузевим звітом Інституту тютюну Японії, споживання сигарет скоротилося на 44% за 5 років після запровадження СНТ – це найбільше зниження за всю історію спостережень у країні.

Звичайно, варто враховувати наявний дохід, уподобання користувачів і нормативне середовище, щоб задовольнити потребу в правильному продукті для країни в потрібний час, однак японський досвід, безперечно, можна відтворити в інших країнах.

Швеція – ще одна країна, котра намагалася зменшити шкідливий вплив куріння тютюну на здоров'я, так само як і Японія. Відомо, що використання снусу відіграло важливу роль у зменшенні поширеності куріння в країні та рівня розвитку раку легень і серцевих нападів, особливо серед осіб чоловічої статі. Вам необхідно мати правильний продукт, щоб допомогти курцям, які продовжують споживати тютюн.

Розкажіть про дослідження, проведені РМІ в Японії.

– Випробування пасивного впливу є одним із декількох важливих досліджень, які РМІ провела в Японії для оцінки впливу використання СНТ користувачами та некористувачами в реальних умовах. Споживачі зазнавали впливу аерозолів СНТ у ресторані в Токіо. Зразки сечі брали до та після, щоб визначити наявність шкідливих хімічних речовин в організмі. Результати показали, що використання СНТ не створювало диму в навколишньому середовищі та не мало негативного впливу на якість повітря в приміщенні. Крім того, в некурців не відзначалося збільшення впливу нікотину та специфічних для тютюну нітрозамінів (TSNA) в результаті пасивної дії аерозолів СНТ.

Міністерство охорони здоров'я провело власні дослідження та дійшло висновку, що результати не скасовують внесення СНТ до нормативної бази щодо допустимого використання в приміщенні аерозолів СНТ на відміну від сигаретного диму. Переглянутий закон про зміцнення здоров'я став підґрунтям для запровадження нових правил щодо куріння сигарет у маленьких приміщеннях. У великих закладах курити дозволяється тільки в спеціально призначеній для цього кабінці, де заборонено їсти та пити. Проте СНТ можна використовувати в спеціальних зонах із дозволом споживати їжу та напої.

Розкажіть детальніше про незалежні дослідження. Що японські дослідники можуть сказати про нагрівання тютюну?

– Варто згадати чотири важливі незалежні випробування, проведені Міністерством охорони здоров'я, праці

та соціального забезпечення Японії (MHLW) і його дочірніми установами. Після проведення дослідження щодо зменшення викидів, опублікованого в Journal of UOEH, Національний інститут громадського здоров'я дійшов висновку, що концентрація нікотину в тютюнових наповнювачах і аерозолі IQOS була майже такою самою, як і в звичайних сигаретах, тоді як концентрація TSNA становила одну п'яту, а чадного газу (CO) – одну соту від концентрації у звичайних сигаретах.

MHLW і Національний онкологічний центр провели два дослідження для вивчення впливу СНТ на якість повітря в приміщенні. Було з'ясовано, що вплив аерозолів СНТ у спеціально призначеній кімнаті для куріння за звичайних умов оцінюється як прийнятний, оскільки ризик раку впродовж життя буде нижчим – VSD10-5 (1/100 000), що на три щаблі нижче, ніж для сигарет, викурених за тих самих умов.

Випробування Бюро охорони здоров'я, опубліковане в Міжнародному журналі досліджень навколишнього середовища та громадського здоров'я, порівнювало концентрацію нікотину та твердих частинок (діаметром $\leq 2,5$ мкм) у повітрі після 50 затяжок СНТ або сигарет у маленькій душовій кабінці. Було виявлено, що внесення СНТ до нормативної бази щодо допустимого використання в приміщенні є можливим на відміну від сигарет.

Зрештою, дані дослідження Університету Тотторі, проведеного на замовлення MHLW, демонструють низький рівень використання СНТ молодими людьми як в абсолютних, так і у відносних показниках порівняно зі звичайними сигаретами.

Ваші думки наостанок?

– Незважаючи на те, що увага зосереджена на Японії, це не єдина країна, яка вживає заходів щодо зменшення шкоди від тютюну. Наприклад, фахівці Департаменту охорони здоров'я Англії (PHE) заявили, що альтернативні пристрої доставки нікотину, як-от продукти для вейпінгу з нікотиним, можуть відіграти вирішальну роль у зменшенні величезного тягаря для здоров'я, спричиненого курінням сигарет. Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) запровадило програму модифікованого ризику для тютюнових виробів, яка надає змогу компаніям отримувати дозвіл на надання важливої інформації про бездимну продукцію. Я з нетерпінням чекаю на те, які наслідки для здоров'я населення ми побачимо, якщо значна кількість дорослих курців перейде на продукцію без диму в цих та інших країнах, де зменшення шкоди від тютюну набуває дедалі більшого визнання.

Сольові розчини для носа при гострому риносинуситі



О.М. Радченко

Риносинусит – поширене захворювання у більшості країн світу, котре спричиняє значний суспільний тягар, зумовлений споживанням медичних послуг і зниженням продуктивності праці. Річна поширеність гострого риносинуситу (ГРС) становить 6-15%. Етіологічними агентами ГРС здебільшого є різноманітні вірусні інфекції. Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) розвивається тільки у 0,5-2% пацієнтів з ознаками риносинуситу, тому рутинне призначення антибактеріальної терапії при ГРС є недоцільним. Отже, на перше місце виходить патогенетична та симптоматична терапія, спрямована на нормалізацію в'язкості слизу, покращення мукоциліарного кліренсу, забезпечення адекватного носового дихання, дренажу та вентиляції навколоносових пазух, відновлення захисної функції епітелію дихальних шляхів і підвищення активності неспецифічного імунітету. Із цими завданнями успішно справляється назальна іригаційна терапія сольовими розчинами.

Визначення та класифікація риносинуситу

Гострий риносинусит являє собою симптоматичне запалення носової порожнини і придаткових пазух носа, яке триває переважно не більше 4 тижнів. Термін «риносинусит» використовують частіше за «синусит», оскільки запалення носових пазух українською рідко виникає ізольовано, без супутнього запалення слизової оболонки носової порожнини.

За тривалістю перебігу риносинусити поділяють на гострий і хронічний. ГРС включає вірусний і поствірусний варіанти. У європейських рекомендаціях EPOS (2020) термін «звичайна застуда» (англ. common cold) застосовують як синонім терміна «гострий вірусний риносинусит». Це пояснюється тим, що в більшості випадків ГРС починається саме як прояв вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів. Симптоми запалення приносних пазух зазвичай минають разом з іншими симптомами застуди. Якщо ж вони тривають понад 10 днів або посилюються після полегшення, такий стан слід класифікувати як гострий поствірусний риносинусит (або його підтип – ГБРС).

Механізми дії сольових розчинів при ГРС

Набряк слизової оболонки синусів, обструкція отвору синусів та знижена активність мукоциліарного кліренсу є трьома ключовими факторами, які відіграють провідну роль у патофізіології ГРС. На всі ці фактори можна ефективно впливати за допомогою назальних сольових розчинів.

За результатами багатьох досліджень встановлено, що нейтральний на перший погляд ізотонічний (фізіологічний) розчин натрію хлориду чинить певні біологічні ефекти при контакті зі слизовими оболонками дихальних шляхів, а саме забезпечує механічне очищення, змочувальні/гелеутворювальні властивості, покращення мукоциліарного кліренсу (МЦК), протизапальну й противірусну активність. Ще одним важливим позитивним ефектом іригаційної терапії є підготовка слизової оболонки порожнини носа до дії топічних лікарських засобів (приміром, кортикостероїдів). Відбувається покращення контакту зазначених препаратів зі слизовою оболонкою, що забезпечує підвищення ефективності терапії ГРС. Крім того, сольові розчини здатні зменшити побічну дію інгаляційних кортикостероїдів на слизову оболонку носа та приносних пазух.

Зволоження слизових оболонок і МЦК

Зволоження слизової оболонки має важливе значення для роботи МЦК – первинного вродженого захисного механізму, який постійно очищує дихальні шляхи від пилу, інфекційних та інших частинок. Рухливість війок епітелію залежить від температури, рН та вологості. Пересихання респіраторного слизу чи надмірна сухість у носі пригнічують циліарну функцію. Гіпервентиляція та підвищена температура тіла при респіраторних інфекціях прискорюють висихання слизової оболонки. Експериментально доведено: якщо сухість триває понад 15-18 хв, зволоження повітря чи промивання водою більше не можуть відновити рух війок; цього можна досягти лише застосуванням ізотонічного розчину. З використанням різних методик було продемонстровано, що ізотонічний сольовий розчин позитивно впливає на частоту биття війок, усуває ціліостаз і створює оптимальні умови для роботи МЦК як у фізіологічних умовах, так і при ушкодженні епітелію, як-от при ГРС.

Збудники ГРС уражають клітини війчастого епітелію носової порожнини, а внаслідок реплікації клітини виділяють нові вірусні частки та підвищену кількість секреторних везикул, що порушує роботу МЦК. Зниження МЦК і постійне накопичення слизу можуть зумовити вторинну

інфекцію внаслідок створення середовища для росту й адгезії інших мікроорганізмів. Ізотонічний сольовий розчин допомагає стримувати інфекцію за рахунок зволоження, гелеутворення та механічного очищення слизової оболонки, що відновлює умови функціонування МЦК.

Противірусні та протизапальні властивості

При промиванні носової порожнини сольовий розчин проявляє противірусні та протизапальні властивості. Сольовий розчин знижує концентрацію медіаторів запалення та мікробних антигенів, а також може чинити позитивний вплив на цілісність епітеліоцитів у присутності додаткових іонів (магнію, цинку, калію, бікарбонатів). В експериментальних дослідженнях сольовий розчин у концентрації від 10 до 100 ммоль (що еквівалентно 0,58-5,8% солі в 1 л води) пригнічує розмноження як ДНК-, так і РНК-вмісних оболонкових і необолонкових вірусів шляхом продукування хлорноватистої кислоти. Сольовий розчин у концентрації 260 ммоль NaCl (1,5%) інгібував реплікацію SARS-CoV-2 за рахунок деполіаризації плазматичної мембрани, що спричиняло надмірний ток Na^+ та підвищення вмісту Ca^{2+} в цитозолі. Крім того, розчин морської солі достовірно знижував вивільнення IL-8 у залозистих клітинах бронхів людини.

Клінічні дослідження

Ефективність і безпека сольових розчинів для носа при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) / ГРС у дорослих і дітей були продемонстровані в численних дослідженнях і мета-аналізах.

За даними M. Casale і співавт. (2020), застосування назальних сольових розчинів дає змогу очистити носову порожнину від антигенів, прозапальних медіаторів і різноманітних патогенів, знизивши вірусне навантаження. При ГРС зрошування носової порожнини руйнує та розріджує слиз і слизові кірки, полегшуючи їх усунення, а також збільшує гідратацію водянистої фази природного слизового покриття носової порожнини, що сприяє збільшенню швидкості руху війок респіраторного епітелію й, відповідно, полегшує видалення вірусів (Farrell N. et al., 2020).

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні M. Jiang і співавт. (2021) вивчали вплив промивань носа морською водою на ступінь закладеності та нежить у дорослих із гострими ІВДШ/ГРС. Учасники випробування підлягали стандартному підтримувальному (контрольна група) чи стандартному підтримувальному лікуванню в поєднанні з промиваннями носа ізотонічним розчином у формі спрею, виготовленого з морської води (основна група). Стандартне підтримувальне лікування передбачало рясне тепле пиття та відпочинок упродовж більшої частини доби. Результати показали, що додавання назального спрею на основі морської води до рутинного лікування супроводжувалося значно вищою ефективністю: так, у групі застосування спрею закладеність

Таблиця 1. Механізми дії інших компонентів морської води (крім NaCl)

Компонент	Дія
Mg ²⁺	• Сприяє відновленню клітин та обмежує запалення шляхом пригнічення метаболізму ейкозаноїдів на рівні вивільнення арахідонової кислоти та завдяки прямому інгібуванню 5-ліпооксигенази
Ca ²⁺	• Ацетилхолін і серотонін діють як месенджери, підвищуючи захват кальцію війчастими клітинами і в такий спосіб регулюючи частоту та синхронізацію руху війок • Потік повітря сприяє захвату кальцію війчастими клітинами і руху війок шляхом механотрансдукції, індукованої напруженням зсуву
K ⁺	• Протизапальна дія • Сприяє відновленню епітелію дихальних шляхів через сигнальний шлях EGF/EGFR
HCO ₃ ⁻	• Зменшує в'язкість слизу, діючи як буфер • Полегшує елімінацію завдяки стимулюванню руху війок

Таблиця 2. Іригація носа сольовими розчинами у клінічних настановах із ГРС

Організація	Рекомендації щодо сольових розчинів
EPOS, 2020	• Іригація носа сольовими розчинами має потенційну користь у полегшенні симптомів гострих ІВДШ, переважно в дітей, і є варіантом лікування дорослих і дітей із гострим вірусним риносинуситом (застудою)
Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA, 2022)	• Інтраназальні іригації фізіологічним або гіпертонічним сольовим розчином рекомендовані як допоміжна терапія ГБРС
Британські рекомендації для лікарів первинної ланки (2013)	• Іригація носа сольовими розчинами покращує мукоциліарний кліренс і розріджує секрет • Іригація носа сольовими розчинами не спричиняє побічних ефектів, рекомендована дорослим і дітям із ГРС
Американська академія сімейних лікарів (2009, 2014)	• При ГРС іригація носа сольовими розчинами є безпечною й ефективною

носа зменшилася на $\geq 30\%$ у 87,3% учасників, натомість у контрольній – лише в 59,7%. Аналогічна ситуація спостерігалася й щодо нежитю: в основній групі нежить суттєво зменшився у 85,9% учасників, а в групі контролю – в 61,1% (обидва $p < 0,001$). Кашель і втомлюваність однаково зменшилися в обох групах, проте група назального спрею відрізнялася достовірно вираженішим покращенням якості сну й апетиту. Щодо безпеки лікування, жодних несприятливих явищ, у тому числі носових кровотеч, в обох групах зафіксовано не було.

У перехресному дослідженні, яке проводилося за участю дорослих осіб, було виявлено, що застосування ізотонічного розчину натрію хлориду у формі назального спрею (по 3 розпилення 2 р/добу) чинило превентивний ефект щодо розвитку епізодів ГРС та інших ІВДШ під час періоду застосування порівняно з періодом спостереження (0,7 порівняно з 1,0; $p=0,05$). Тривалість закладеності носа та наявності виділень знизилася в середньому з 11 днів під час періоду спостереження до 6,4 дня під час використання спрею ($p=0,027$) (Tano L., Tano K., 2004).

У проспективному багатоцентровому рандомізованому дослідженні за участю дітей віком 6-10 років порівнювали застосування ізотонічного сольового розчину для промивання носа (на основі морської води) в комбінації зі стандартним лікуванням із лише стандартним лікуванням за гострої вірусної ІВДШ (Slapak I. et al., 2008). Промивання носа цим розчином характеризувалося хорошою переносимістю – в учасників, які його виконували, спостерігали меншу кількість скарг. Діти, котрі застосовували ізотонічний розчин натрію хлориду у формі назального спрею під час профілактичної фази цього дослідження, мали достовірно меншу ($p < 0,05$) кількість епізодів ІВДШ (31 порівняно із 75%), меншу кількість пропусків шкільних занять (17 порівняно з 35%) та ускладнень (8 порівняно з 32%), ніж діти контрольної групи. В іншому дослідженні за участю дітей віком до 2 років у двох групах лікування із застосуванням зрошувань носової порожнини ізотонічним розчином натрію хлориду та розчином морської солі виявлено достовірне покращення (порівняно з контрольною групою) за такими симптомами, як закладеність носа, ринорея, слабкість, а також поліпшення якості сну ($p < 0,05$) (Koksall T. et al., 2016).

Метааналіз досліджень із застосування сольових розчинів для носа при гострих ІВДШ у дітей продемонстрував, що сольовий розчин значно покращував ринологічні симптоми; також його використання зменшувало потребу в інших методах лікування – як місцевих, так і системних (зокрема, в антибіотикотерапії). Крім того, тривале застосування сольових розчинів забезпечило зменшення частоти ГРС та його ускладнень (Cabaillot A. et al., 2020).

Переваги сольових розчинів на основі морської води

Слід зазначити, що в багатьох дослідженнях при ІВДШ/ГРС оцінювалися розчини саме морської солі. Додаткові корисні ефекти морської солі пояснюються тим, що вона збагачена мінералами (HCO_3^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), а також її протизапальними властивостями порівняно з іншими формами фізіологічного розчину натрію хлориду (табл. 1-2).

Список літератури знаходиться в редакції. 3

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України наявна відома лінійка сольових розчинів для носа Маример® від французької компанії Biocodex. Маример® є на 100% природним продуктом, фізіологічним розчином морської води Ірузького моря – першого у Франції морського заповідника, включеного до Всесвітньої мережі біосферних резерватів ЮНЕСКО. Вода цього моря не містить зовнішніх забруднювачів і має багатий мікроелементний склад. Широка лінійка засобів Маример® дозволяє підібрати формат для кожного пацієнта – ізотонічний чи гіпертонічний розчин у вигляді спрею чи в одноразових флаконах-крапельницях для немовлят, дітей старшого віку та дорослох. А для полегшення щоденної гігієни носа з перших днів життя наявний назальний дитячий аспіратор Маример®.

На відміну від звичайного помпового спрею, в якому розмір крапель зазвичай становить 120 мкм, розмір крапель спрею Маример® варіює в межах 2-20 мкм. Мікродифузна система впорскування спрею Маример® забезпечує м'яке промивання носових ходів і є безпечною як для дорослих, так і для малюків від самого народження за рахунок спеціальних насадок.

Маример® сприяє підтриманню нормального фізіологічного стану слизової оболонки. Він розріджує слиз і полегшує його видалення з носової порожнини. Мікроелементи, що входять до складу препарату, покращують функцію миготливого епітелію, який посилює резистентність слизової оболонки носа до патогенних бактерій і вірусів. Спрей Маример® також застосовують при алергічному риніті для видалення алергенів зі слизової оболонки носа і зменшення місцевого запального процесу.

Ізотонічний розчин Маример® рекомендований для немовлят, дітей і дорослих з метою щоденного зволоження й очищення носових ходів, особливо при сухості слизової оболонки носа або ускладненому носовому диханні. Для очищення і розблокування закладених носових ходів, зокрема при застуді, риносинуситі та в післяопераційному періоді дорослим і дітям рекомендований гіпертонічний розчин Маример®.



Для дітей та дорослих

Ніжність моря
в кожній краплі

Маример®

**Засоби для розблокування закладеного носа*
та при сухості слизової оболонки****



Від французької лабораторії Жіньєр



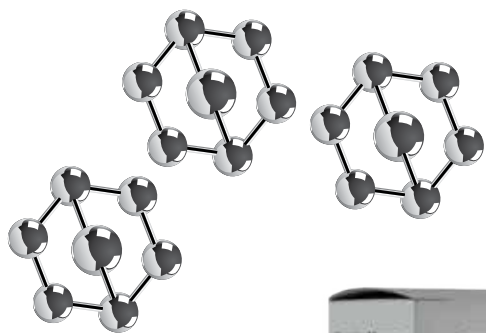
LABORATOIRES
GILBERT

BIOCODEX 

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАХІВЦІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

КОЛДІСЕПТ НАНОСІЛЬВЕР

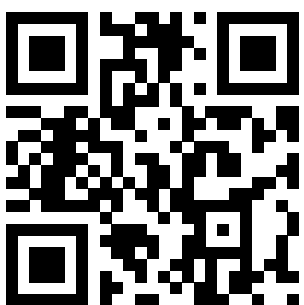
сучасне мистецтво захисту
від вірусів та бактерій



Сучасне рішення при лікуванні:

- фарингіту, тонзиліту та після видалення мигдаликів
- риносинуситу, алергічного та атрофічного риніту
- зовнішнього отиту грибкової та бактеріальної етіології

ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ



Інформація про медичний виріб для спеціалістів медичної та фармацевтичної сфери для застосування у професійній діяльності. Перш ніж застосовувати або призначати медичний виріб Колдісепт наноСільвер, будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для застосування. Є протипоказання та побічні реакції. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість медичного виробу Колдісепт наноСільвер, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com

Колдісепт наноСільвер спрей для горла. Склад: вода очищена, наноколоїдне срібло, екстракт ірландського моху, сорбітол, гліцерин, мінеральні солі, масло м'яти перцевої, натрію бензоат, лимонна кислота. Декларація про відповідність №CNSTS01 від 10.02.2021 р. Колдісепт наноСільвер назальний спрей. Склад: вода очищена, наноколоїдне срібло, екстракт ірландського моху, сорбітол, гліцерин, мінеральні солі, натрію бензоат, лимонна кислота. Декларація про відповідність №CNSNS01 від 10.02.2021 р. Колдісепт наноСільвер вушні краплі. Склад: вода очищена, гліцерин, пропіленгліколь, наноколоїдне срібло, наноколоїдна мідь. Декларація про відповідність №CNSSED01 від 10.02.2021 р. Вироблено для Альпен Фарма АГ (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Виробник: АРКОНА Лабораторія Стоматологічної Фармакології Гжегожа Калбарчика, Польща. Уповноважений представник в Україні: ПрАТ «Натурфарм», 04075, м. Київ, Пуща-Водиця, вул. Лісна, 30а, телефон: (044) 401-81-03.



Наносрібло в оториноларингології: нові можливості та перспективи

Останніми десятиліттями значні дослідницькі зусилля в медицині спрямовано на розвиток нанотехнологій. Ця міждисциплінарна галузь тісно пов'язана з фізикою, хімією, молекулярною біологією, медициною та інженерними розробками. Застосування нанотехнологій у медицині об'єднане терміном «наномедицина» і спрямоване на покращення діагностики та лікування різних захворювань. Використання нанотехнологій у медицині переважно пов'язане із формуванням різних наночастинок з унікальними властивостями, зумовленими особливостями їхньої структури, що дозволяють створювати на їхній основі нові матеріали та пристрої.

Значна частка досліджень наномедицини спрямована на оцінку наночастинок, отриманих із благородних металів, як-от срібло та золото, що мають специфічні хімічні, біологічні, фізичні властивості. Зокрема, увага зосереджена на наночастинках срібла (AgNP), які тривалий час використовуються як антибактеріальні засоби в галузі охорони здоров'я, косметичні, при зберіганні харчових продуктів та в текстильних покриттях [1].

У нанорозмірі срібло демонструє унікальні електричні, оптичні та каталітичні властивості, має антимікробну активність проти різноманітних патогенних мікроорганізмів, у т. ч. із мультирезистентністю. І саме виняткова антибактеріальна активність AgNP привернула увагу дослідників [4]. Доведено, що AgNP мають високий потенціал для розробки нових протимікробних агентів, засобів для доставки ліків, діагностичних платформ, покриттів для біоматеріалів і медичних пристроїв, матеріалів для відновлення та регенерації тканин [1]. Здавна в побуті людство використовувало протимікробні властивості срібла: римляни зберігали вино в срібному посуді, друїди застосовували срібло для зберігання їжі, китайські імператори їли срібними паличками. Згадку про медичне застосування срібла можна знайти в письменах стародавніх єгиптян. Авіценна (перський науковець, лікар, філософ) використовував срібну тирсу як очищувач крові, Парацельс (лікар епохи Відродження) – нітрат срібла (AgNO₃) як очисний і припікальний засіб для лікування ран. У стародавній індійській медичній системі (Аюрведа) срібло було описано як терапевтичний засіб від багатьох захворювань.

Його розчинні солі застосовувалися для лікування психічних захворювань, епілепсії, нікотинової залежності, гастроентериту, стоматиту та захворювань, що передаються статевим шляхом, у т. ч. сифілісу, гонореї.

Один із перших внесків у медичне використання срібла було зроблено Джеймсом Сімсом (1813-1883 р.), який почав застосовувати тонкий срібний дріт для накладання швів на рани. В 1880 р. німецьким акушером Карлом Креде, який ввів використання 1-2% розчину AgNO₃ як очні краплі для запобігання гонорейній офтальмії у немовлят. Цей метод був широко вживаним до введення сучасних антибіотиків.

Інші агенти, отримані зі срібла, як-от крем із сульфадіазину срібла (AgSD), використовувалися хірургами як місцеве лікування для загоєння опікових ран.

Вивчення знезаражувальних властивостей срібла розпочалося наприкінці XIX ст.; саме тоді були отримані перші медичні препарати, що містять срібло. На початку XX ст. у комерційному продажу з'явилися препарати колоїдного срібла, що складалися із дрібних частинок срібла, зв'язаних у рідині. Такі препарати поширювалися як зареєстровані для продажу в аптеках ліки під марками Collargol, Argylol та Protargol і використовувалися переважно для лікування бактеріальних інфекцій.

До початку застосування антибіотиків у 40-х роках минулого століття срібло та його сполуки залишалися найпотужнішими антимікробними засобами. Останнім часом його протимікробні властивості знову почали привертати до себе увагу. Це пов'язано зі зростанням алергічних ускладнень антибактеріальної терапії, з токсичною дією антибіотиків, виникненням грибкових уражень та дисбіотичних порушень після тривалої антибактеріальної терапії, а також появою стійких штамів збудників до антибіотиків.

Варто зауважити, що срібло не є фізіологічним елементом в організмі; при застосуванні всередину препаратів срібла воно може поступово накопичуватися і мати токсичні побічні ефекти.

Національний інститут охорони здоров'я США (NIH) також попереджає, що колоїдне срібло може викликати серйозні побічні ефекти. Найпоширенішим є аргірія – синювато-сіре забарвлення шкіри, яке є незворотним [9].

Останні досягнення в галузі нанотехнологій дозволили виробляти чисте срібло у вигляді наночастинок, які є ефективнішими та безпечнішими, ніж іони срібла. Це відкрило нові стратегії використання чистого срібла проти широкого спектра патогенів, особливо мультирезистентних, які складно лікувати доступними антибіотиками [3].

Срібло – недорогий природний ресурс, однак застосування наноматеріалів на його основі було обмежене через їхню нестабільність, як-от окислення в рідині, що містить кисень. Попередні відкриття показали, що на фізичні, оптичні, каталітичні властивості AgNP впливають їхній розмір, розподіл, морфологічна форма, властивості поверхні, які можна модифікувати різноманітними синтетичними методами, відновниками та стабілізаторами.

AgNP – це клас 0-вимірних частинок (0D nanomaterials), що мають розмір від 1 до 100 нм [1]. Розмір AgNP можна регулювати відповідно до конкретного застосування, наприклад, AgNP, підготовлені для

доставки ліків, здебільшого мають розмір біля 100 нм [2]. Протимікробна активність AgNP змінюється відповідно до їхнього розміру. При збільшенні розміру антимікробна активність зменшується [7].

Дослідження продемонстрували, що AgNP взаємодіють з бактеріальною мембраною та проникають до мікробної клітини, викликаючи різкі порушення її функцій, структурні ушкодження та загибель [1].

Найвідоміші шляхи антимікробної дії AgNP [5]:

- ✓ прилипають до поверхні мікробної клітини, що призводить до ушкодження мембрани та зміни транспортної активності;
- ✓ проникають усередину мікробних клітин і взаємодіють із клітинними органелами та біомолекулами, впливаючи на відповідні клітинні механізми;
- ✓ спричиняють збільшення АФК (активних форм кисню) всередині мікробних клітин, що зумовлює ушкодження клітин;
- ✓ модулюють клітинну сигнальну систему, викликаючи зрештою загибель клітини.

Сполуки на основі Ag виявляють сильну біоцидну дію щонайменше на 12 видів бактерій, у т. ч. мультирезистентних штамів, як-от стійкий до метициліну *S. aureus* (MRSA), мультирезистентний *P. aeruginosa*, стійкий до ампіциліну *E. coli* O157: H7 та резистентний до еритромицину *S. pyogenes*. Важливо також, що AgNP, маючи широкий спектр антибактеріальної дії, є нетоксичними для організму людини в низьких концентраціях.

Механізм дії AgNP як противірусного та віруліцидного засобу вже вивчений проти кількох вірусів з оболонкою. Віруліцидні агенти відрізняються від вірусостатичних тим, що діють безпосередньо на вірус, швидко лізуючи вірусні мембрани при контакті або зв'язуючись із білками оболонки вірусу.

Є припущення, що AgNP зв'язуються з ділянками дисульфідних зв'язків глікопротеїну gp120 вірусної оболонки ВІЛ-1 та інгібують вірус.

Існують докази високої спорідненості наночастинок до ДНК вірусу гепатиту В (HBV) та позаклітинних віріонів різного розміру (10 та 50 нм). Окрім того, було продемонстровано, що AgNP також можуть інгібувати продукцію РНК HBV і позаклітинних віріонів *in vitro*. Ag у різних формах інактивує віруси шляхом денатурації ферментів за допомогою реакцій із сульфгідро-, аміно-, карбоксильними, фосфатними та імідазолними групами [3].

Світовою науковою спільнотою також останніми роками активно обговорюється можливість застосування наночастинок міді в ролі ефективної противірусної субстанції. Цей аспект активності наноміді на сьогодні ще вивчається. Опубліковано декілька наукових робіт із вивчення противірусної активності наночастинок міді, аналіз яких підтверджує високу віруліцидну активність цих сполук щодо збудників інфекцій різної природи [8].

Також було опубліковано дослідження, що демонструє синергічні ефекти AgNP і різних сполук, як-от рослинні екстракти, полімери або антибіотики, що є приводом для розробки альтернативного лікування в боротьбі зі штамми, стійкими до множинних лікарських засобів, без ризику сприяння появи нових резистентних штамів.

У декількох дослідженнях розглядалася антимікробна активність AgNP у поєднанні з антибіотиками. Результати довели, що спільна дія є ефективнішою, оскільки AgNP змінюють цілісність і потенціал мембрани, підвищуючи її проникність та дозволяючи легше проходити антибіотикам [4].

Здатність протидіяти бактеріальним інфекціям *in vivo* була розглянута в дослідженні з використанням азлоциліну в кон'югації з AgNP проти *P. aeruginosa*. Поряд із підтвердженням посиленого антибактеріального ефекту «антибіотик + AgNP» це дослідження продемонструвало, що кон'югат азлоцилін-AgNP здатний зменшити колонізацію *P. aeruginosa* в селезінці мишей. Іре та співавт. провели складніше випробування, під час якого, крім оцінки спільної бактерицидної здатності антибіотиків і AgNP, оцінювали їхню цитотоксичність, щоб установити біосумісні дози із фібробластами людини. Встановили, що нетоксична доза для цієї клітинної лінії становила 1 мкг/мл. Результати дослідження показали бактерицидну дію 1 мкг/мл AgNPs у поєднанні з різними антибіотиками навіть для штамів, стійких до антибіотиків. Отже, доза біосумісного AgNP довела синергічну дію з антибіотиками різних класів.

Одне з останніх досліджень також засвідчило синергічний ефект наночастинок і антибіотиків, але в цьому випадку AgNP були безпосередньо синтезовані з використанням ампіциліну (Amp) як відновника та блокувального агента. Антибактеріальні властивості Amp-AgNP були оцінені проти чутливих і стійких до ліків грамположитивних та грамнегативних бактерій. У всіх випадках комплекс Amp-AgNPs виявився ефективнішим, ніж ампіцилін або окремо хімічно синтезовані AgNP проти чутливих і стійких до ліків бактерій.

Літературні дані підтверджують, що антибактеріальна дія AgNP проти мікроорганізмів, патогенних для людини, є зіставною або перевершує активність антибіотиків, які зазвичай використовуються для боротьби з такими мікроорганізмами [4].

Для подальшого вдосконалення терапії рекомендується використовувати комбінацію AgNP-антибіотик проти резистентних патогенних штамів, оскільки AgNP показали синергічний антимікробний ефект при застосуванні в комбінації з антибіотиками [5].

В антибактеріальному ефекті важливою також є здатність засобу взаємодіяти з біоплівками. Особливо актуальна ця проблема в оториноларингології, оскільки від 70 до 90% запальних процесів ЛОР-органів пов'язані з утворенням біоплівок.

Синтезовані AgNP із розподілом розмірів 20-100 нм здатні перешкоджати утворенню біоплівки. Крім того, було показано, що ці AgNP можуть руйнувати існуючі біоплівки деяких патогенних бактерій. Схема впливу AgNP на бактеріальні біоплівки продемонстрована на рисунку. Отже, AgNP можна розглядати як потенційні антибіоплікові агенти для багатьох біомедичних застосувань [6].

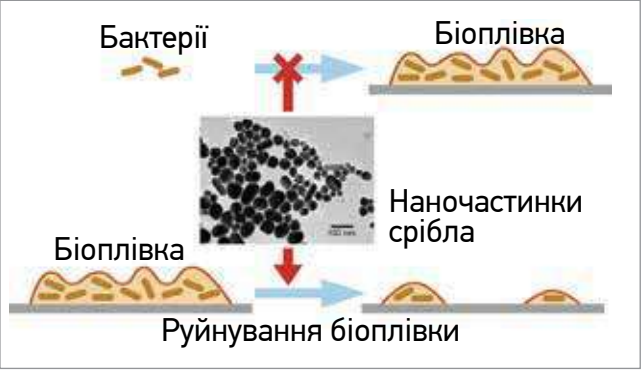


Рис. Влив наноколоїдного срібла на біоплівку

З огляду на вищезазначені аспекти на особливу увагу заслуговує новий продукт від компанії Альпен Фарма – Колдісепт наноСІЛЬВЕР, який [10]:

- містить наноколоїдне срібло (AgNP);
- захищає від вірусів та бактерій;
- стимулює відновлення слизової оболонки;
- сприяє зменшенню запалення;
- утворює захисний шар;
- не пересушує слизову оболонку, не містить спирту та антибіотиків;
- має комплексну дію: антибактеріальну, противірусну, протизапальну, відновлювальну.

До складу Колдісепту входять наносрібло, наномідь, ірландський мох (має антимікробні ефекти, діє синергічно з AgNP, посилює їхню дію).

Колдісепт містить AgNP у вигляді нанопластинок, що дозволяє їм легко прилипати до різноманітних поверхонь, у т. ч. бактерій та вірусів.

AgNP Колдісепту разом з екстрактом ірландського моху створюють захисний шар гелю, який перешкоджає проникненню інфекції.

Засіб діє на релевантних збудників і біоплівки, допомагає попередити зайве застосування антибіотиків, покращує результат лікування при антибіотикотерапії.

Залежно від форми випуску Колдісепт наноСІЛЬВЕР рекомендується при різних патологіях ЛОР-органів:

- ➔ спреї для горла – в разі запалення слизових оболонок порожнини рота та горла; запалення мигдаликів; стану після видалення мигдаликів;
- ➔ назальний спреї – при інфекційному, алергічному чи атрофічному риніті; як підтримувальне лікування риносинуситу; в разі застосування препаратів, які ушкоджують епітелій слизової оболонки носа;
- ➔ вушні краплі – при запаленні зовнішнього слухового проходу, спричиненому бактеріальними та грибковими інфекціями.

Висновки

Розвиток нанотехнологій надав поштовх до використання благородних металів у нанорозмірах для лікування захворювань, зумовлених вірусами, бактеріями та грибами. AgNP чинять віруліцидну та бактерицидну дію широкого спектра [3]. Використання AgNP сприяє зменшенню дози антибіотика, необхідної для досягнення ефективної антибактеріальної активності, зменшуючи в такий спосіб імовірність побічних ефектів. Наночастинки можуть утворювати комплекси та діяти як носії ліків, покращуючи їхнє вивільнення, селективність, терапевтичний ефект. Вони проявляють антибактеріальну дію на різні типи бактерій, у т. ч. грамнегативні та грамположитивні, а також стійкі штамми [4].

Як альтернативу стандартним методам лікування бактеріальних та вірусних інфекцій ЛОР-органів можна розглядати Колдісепт наноСІЛЬВЕР.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олена Костюк**

Стратегія відкладеної антибіотикотерапії: міф чи можливість?

Наразі світовою медичною спільнотою активно обговорюється стратегія відкладеної антибіотикотерапії (АБТ). У чому суть і переваги цієї тактики? Кому вона підходить? Чи доцільно розглядати відкладену АБТ, якщо в пацієнта підтверджено коронавірусну хворобу (COVID-19)?

Вичерпні відповіді, засновані на переконливих доказових даних, надав колегам **завідувач кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович** у рамках IV Міжнародного конгресу Antibiotic Resistance STOP! (13-14 листопада 2021 р.).

Із 1 січня 2022 р. у медичну практику була запроваджена Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), дуже зручна й логічна, згідно з якою до гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) відносять гострий назофарингіт (ГНФ), гострий синусит, гострий фарингіт, гострий тонзиліт (ГТ).

Зазначу, що термін «ВДШ» містить декілька анатомічно окремих ділянок. Верхній сегмент – ніс, нижче розташовані носоглоткові та ротоглоткові дихальні шляхи, які проходять від носових хоан і ротової порожнини до надглоткового простору. Придаткові пазухи носа впадають у носову порожнину та прикріплюються до бічних, задніх і верхніх частин носа.

Концептуальною основою розуміння етіопатогенезу запальних захворювань ВДШ є положення, що гострий риносинусит (ГРС) – це запалення слизової оболонки (СО) носа та приносиних пазух (досить велике за площею ураження); ГНФ – лімфатичної тканини глоткового мигдалика та СО носоглотки; ГТ – піднебінних мигдаликів і СО, що їх вкриває.

Отже, ГРС – ізольоване запалення СО, а ГНФ і ГТ – поєднане запалення СО та лімфатичної тканини глоткового кільця. Анатомічний субстрат цих захворювань є різним.

Чи існує потреба в АБТ у пацієнтів, які хворіють на ГРС, ГНФ або ГТ? Якщо так, то коли?

Надати чітку однозначну відповідь, не оцінивши конкретної клінічної ситуації, неможливо.

У разі ГРС/ГНФ/ГТ вірусної етіології та гострого поствірусного риносинуситу (ГПРС) АБТ не показана! Коли ГРС зумовлений бактеріями (ГБРС), що трапляється приблизно в 0,5-2% випадків, вибір однозначно має бути на користь антибактеріальних препаратів (АБП). ГНФ, зумовлений бактеріями, – вкрай рідкісний діагноз. Частота ГТ бактеріальної етіології (ГБТ) варіює залежно від віку: серед дітей цей показник становить 15-25%, серед дорослих – 5-10%.

Водночас частота призначення АБТ лікарями різних спеціальностей, згідно з даними 2019 р., безпрецедентно висока: за ГРС оториноларингологи використовували цю стратегію в 77% випадків, сімейні лікарі / терапевти – в 54%; педіатри – в 32%. У разі ГТ – у 64, 64 і 53% випадків відповідно.

Мотивом до необґрунтованого призначення АБТ найчастіше є невизначеність діагнозу «бактеріальний». Слід чітко дотримуватися діагностичних критеріїв. Діагноз ГБРС встановлюють за наявності ≥ 3 симптомів із 5:

- виділення з носової порожнини (переважно односторонні);
- наявність слизових і гнійних виділень у носовій порожнині;
- виражений локальний біль (переважно односторонній);
- лихоманка $>38^\circ\text{C}$;
- двофазний перебіг хвороби (погіршення після попереднього покращення стану).

ГБТ констатують за наявності щонайменше 4-5 балів за шкалою McIsaac і після верифікації стрептокока (шляхом експрес-тесту чи мікроскопії мазка).

Проте клінічна картина, яку легко інтерпретувати, відзначається в доволі невеличкій частці

пацієнтів. Більшість перебуває у т. зв. сірій зоні, коли симптоматика невизначена. Це зумовлює появу мотиву № 2 до використання АБП – із метою «перестраховки» лікаря або пацієнта.

Раціональною альтернативою в разі описаного сценарію подій є стратегія відкладеного призначення АБТ. Її перевага полягає у використанні АБТ тільки у хворих із високим ризиком ускладнень. Пацієнти, що очікують на АБТ, із більшою імовірністю погодяться на запропонований варіант, аніж на повну відмову від АБП. Стратегія відкладеної АБТ допомагає суттєво зменшити кількість нерациональних призначень протимікробних засобів.

Основна умова використання стратегії відкладеного призначення АБП – ефективне лікування ГРС, ГНФ, ГТ відповідно до рекомендацій доказової медицини, описаних у наказі МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 «Уніфікований клінічний протокол «Гострі респіраторні інфекції» (у редакції наказу МОЗ України від 11.02.2016 р. № 85).

Йдеться в т. ч. про використання дієвих рослинних засобів. Ми виконали низку клінічних досліджень з метою оцінки ефективності фітонірингового препарату Синупрет®, що знайшли відображення в публікаціях у журналі Clinical Phytoscience: як лікування ГРС вірусної етіології у дітей 6-11 років (Попович В.І., Бекетова Г.В., 2018); як додаткового засобу в терапії ГПРС (Попович В.І., Кошель І.В., 2017).

Було встановлено, що на тлі застосування Синупрету з 1-го дня хвороби частота трансформації ГРС вірусної етіології у поствірусний риносинусит (ПВРС) знизилася на 79,5%; ПВРС у бактеріальний риносинусит – на 58,7%. Результати знаменитих досліджень стали науковим підґрунтям для внесення Синупрету до рекомендацій EPOS (2020).

В іншому спостереженні (Попович В.І., Бекетова Г.В. і співавт., 2020) порівняли можливість використання Синупрету в пацієнтів 6-11 років із гострим вірусним і поствірусним риносинуситом у контексті стратегії відкладеного призначення АБТ. Висновки роботи опубліковані в American Journal of Otolaryngology – Head and Neck Surgery.

Нагадаю, що рутинна частота використання АБТ педіатрами в разі ГРС становить 53%. У пацієнтів із відкладеним призначенням АБП їхнє використання реально дорівнює 8,3%. Якщо ж у хворих, котрим рекомендували цю стратегію, додатково застосовували Синупрет®, частота призначення АБТ знижувалася до 3,4%.

Отже, застосування Синупрету надає змогу зменшити кількість необґрунтованих призначень АБП приблизно в 15 (!) разів. Це результат, за який варто боротися.

Мотив № 3 до використання АБТ «із профілактичною метою» – підтвердження COVID-19 незалежно від тяжкості симптомів. Цікаво, що середньотяжкий перебіг хвороби відзначається лише у 20% випадків (із них лікування в реанімації потребують лише 3% пацієнтів). Що стосується легкого перебігу COVID-19 (80% хворих), то його симптоми схожі на ГНФ вірусної етіології (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., 2021), не потребують використання АБТ.

Як препарат вибору для лікування COVID-асоційованого ГНФ раджу застосовувати Імупрет®, що довів ефективність у лікуванні ГНФ іншої етіології.

У публікації у журналі Clinical Phytoscience наведено результати рандомізованого відкритого багаточасового порівняльного дослідження ефективності, безпеки та переносимості Імупрету в лікуванні COVID-19 легкого перебігу. Пацієнти групи контролю отримували симптоматичну терапію, основної групи – симптоматичну терапію + Імупрет®. Використання Імупрету сприяло покращенню всіх ключових симптомів: гіпертермії, міалгії, закладеності носа тощо.

Стосовно гіпертермії: у пацієнтів групи контролю температура тіла перевищувала норму в перші 3-4 дні, тоді як в основній групі вже з 2-го дня спостерігалася тенденція до її зниження.



В.І. Попович

Рівня температури, за якого відсутня потреба в антипіретиках, пацієнти основної групи досягали на 2,5 дня раніше. Українською те, що на 3-й день, коли вирішується питання про відкладене призначення АБТ, відмінності були суттєвими. На 14-й день (завершення дослідження) показники температури достовірно відрізнялися на користь основної групи.

Схожа тенденція простежувалася щодо міалгії: у групі контролю її вираженість наростала до 5-го дня спостереження, в основній групі – вже з 2-го дня був помітний регрес симптому, а нормалізації стану вдалося досягти на 3 дні раніше. Клінічна динаміка в групі контролю на 3-й день спостереження – температура тіла зростала, як і вираженість міалгії – нагтовхувала клініцистів на думку про призначення АБТ.

Використання Імупрету допомагало швидко покращити стан хворих і запобігти нерациональному застосуванню АБТ.

ГТ – № 4 у топі причин безпідставного призначення АБП. Ефективність терапії Імупретом ГТ небактеріальної етіології у дітей віком 6-18 років перевірили в рамках програми стримування росту антибіотикорезистентності (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., 2019). Призначення Імупрету при ГТ небактеріальної етіології забезпечувало достовірні відмінності у вираженості клінічних симптомів починаючи з 3-го дня. Із 6-го дня пацієнти в групі прийому Імупрету не мали потреби у використанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для усунення гіпертермії та болю в горлі. Використання Імупрету асоціювалося з терапевтичним вигрешем у 4 дні.

На тлі прийому фітонірингового засобу Імупрет® зафіксовано значно швидший регрес симптомів, покращення загального самопочуття та зменшення потреби у використанні НПЗП.

У дослідженні, присвяченому оцінці ефективності Імупрету при ГТ небактеріальної етіології в дітей віком 6-18 років (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., Clinical Phytoscience, 2021), встановлено, що засіб запобігав появі рецидивів тонзиліту.

Протягом 3 міс після завершення лікування Імупретом кількість рецидивів зменшувалася з 25 до 2%, протягом 6 міс – із 39 до 14%, через рік – із 34 до 17%. Пацієнти, що не приймали Імупрет®, у рік спостереження хворіли частіше, ніж у попередній; а в групі застосування Імупрету частота рецидивів тонзиліту зменшилася на 67%.

З огляду на отримані багаторічні дані наша наукова команда оцінила ефективність Імупрету в контексті відкладеного призначення АБТ у пацієнтів із тяжким ГТ (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., Annals of Clinical Otolaryngology, 2021). Саме в цій групі хворих частота нерациональних призначень АБТ педіатрами в рутинній практиці є максимальною – 72%. Частота використання АБТ у групі прийому Імупрету знизилася з 14 до 6% на 3-й день (на 5-й день показники становили 9 і 4% відповідно). Використання Імупрету надавало змогу знизити частоту застосування АБП в основній групі в ≥ 2 рази. Отриманий показник виявився в 11 разів нижчим, аніж рутинна частота призначень АБП.

Хочу наголосити, що некоректний діагноз – шлях до необґрунтованого призначення АБП! АБТ у разі ГРС, ГНФ, ГТ показана тільки при відповідності діагнозу «бактеріальний». Якщо існують щонайменші сумніви в бактеріальній етіології хвороби, краще обрати стратегію відкладеного призначення АБП.

Цільова патогенетично обґрунтована терапія фітоніринговими препаратами (Синупрет®, Імупрет®) сприяє швидкому одужанню та допомагає зменшити частоту нерациональних призначень / уникнути недоцільного використання АБТ.

Підготувала **Олександра Марченко**



Bionorica®

**ЗАСТУДА? ТОНЗИЛІТ?
ІМУПРЕТ®**



**Пробуди
силу,
приховану
в тобі**

- ✓ Діє на кожній фазі застуди^{1,2}
- ✓ Зміцнює імунітет^{1,2}
- ✓ Сприяє швидкому одужанню³

ІМУПРЕТ® ЛІКУЄ ЗАСТУДУ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях шляхом зниження захисних сил організму. Спосіб застосування та дози: В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви. Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель, або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель, або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель, 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. 1. Мельников О.Ф., Пешченко Н.А. Імуномодулюючі фітопрепарати в терапії воспалительних захворювань верхніх дихальних шляхів. Наукова монографія. Київ, 2013. 2. Рандомізоване, відкрите, мультицентрове дослідження ефективності, безпеки та переносимості Імупрету в лікуванні COVID-19 легкого перебігу. 3. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing Marshmallow root, Chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. V.I. Popovych, American Journal of Otolaryngology, X, 2018. Імупрет® крапель: РП, МНУ/6909/01/01 від 28.08.17. Імупрет® таблетки: РП, МНУ/6909/02/01 від 28.08.17. ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Замок, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



Я.О. Дзюблик, д.м.н., ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Вдосконалення патогенетичної терапії у пацієнтів із COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією: ефекти ацетилцистеїну

Три роки пандемії COVID-19 глибоко збурили науково-дослідну активність у багатьох галузях науки: біології, вірусології, епідеміології, клінічній та реабілітаційній медицині тощо. І це стосується не тільки вивчення молекулярно-біологічних особливостей коронавірусу SARS-CoV-2, епідеміологічних та клінічних характеристик інфекційного процесу, наближених і віддалених наслідків захворювання, а й розробки методів і засобів фармакотерапії пацієнтів. Окрім розробки препаратів етіотропної дії, окремим напрямом наукового пошуку шляхів удосконалення фармакотерапії з урахуванням складності та етапності патогенезу COVID-19 став перегляд показань до застосування деяких добре відомих лікарських засобів або певне їхнє «перепрофілювання». До таких препаратів належить і ацетилцистеїн, який, поза всякими сумнівами, є одним із формотворчих засобів сучасної респіраторної медицини.

Ацетилцистеїн (N-ацетил-L-цистеїн) – це синтетичний препарат, що є похідним амінокислоти L-цистеїну, віднесений фармакологічними довідниками до групи муколітичних і відхаркувальних засобів; може застосовуватися перорально, парентерально та інгаляційно. Ацетилцистеїн синтезовано в 1960-х роках ХХ ст. і схвалено для клінічного застосування насамперед як муколітик. Клінічні дослідження, проведені серед пацієнтів із хронічним бронхітом та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), показали здатність препарату зменшувати частоту загострень, скорочувати кількість днів непрацездатності, поліпшувати якість життя пацієнтів [1]. Посилення ефективності антибактеріальної терапії, яке досягається здатністю ацетилцистеїну руйнувати бактеріальні біоплівки як захисну форму існування бактерій, також сприяє широкому використанню препарату фахівцями респіраторної медицини в пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів, у т. ч. при бронхоектазії, муковісцидозі та СНДІ [2-4]. Серед безпосередніх ефектів ацетилцистеїну варто наголосити на його потужній антиоксидантній дії за рахунок наявності в молекулі сульфгідрильної групи, а також стимулюванні продукції ендогенного глутатіону, завдяки чому цей препарат вважають своєрідною пасткою для вільних радикалів, масивна продукція яких супроводжує будь-який запальний процес в організмі. Крім того, багатьма дослідниками згадується здатність ацетилцистеїну нормалізувати імунну відповідь та стан системи згортання крові [5]. Його призначення покращує віддалені результати лікування пацієнтів пульмонологічного профілю, знижуючи ризик виникнення незворотних змін в уражених органах [6, 7].

Ацетилцистеїн добре всмоктується та розподіляється в організмі, але біодоступність у разі прийому всередину складає лише 10% у зв'язку з ефектом першого проходження через печінку [8]. При парентеральному застосуванні його біодоступність сягає 100%. Максимальна концентрація ацетилцистеїну в крові досягається протягом 1-3 год. Найвищі концентрації препарату визначаються в легенях (у т. ч. у бронхіальному секреті), печінці та нирках. Ацетилцистеїн у помірній кількості ($\approx 50\%$) зв'язується з білками крові, проникає через плацентарний бар'єр та може накопичуватися в амніотичній рідині, метаболізується в печінці з утворенням як активних (цистеїн), так і неактивних (неорганічні сульфати, ді-ацетилцистеїн) метаболітів. Ацетилцистеїн виводиться з організму із сечею у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення складає 1 год, а за печінкової недостатності може збільшуватися до 8 год [9].

У контексті зростання значення вірусних інфекцій у сучасному світі, появи нових вірусних захворювань зі значним пандемічним потенціалом, як-от тяжкий гострий респіраторний синдром (severe acute respiratory syndrome, SARS),

заслужують на увагу численні повідомлення про наявність в ацетилцистеїну противірусних ефектів [10]. Було виявлено здатність ацетилцистеїну пригнічувати індукцію апоптозу й експресію генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів і хемокинів, як-от ІЛ-6, ІЛ-8, інтерфероніндукувальний білок (ІР-10), спричинених вірусом грипу [11, 12].

Доведено пригнічення реплікації вірусу грипу на ранній стадії інфекції під впливом ацетилцистеїну. В комбінації з рибавірином або осельтамівіром призначення ацетилцистеїну суттєво зменшувало смертність лабораторних тварин, інфікованих вірусом грипу [13-15]. В клінічних дослідженнях встановлено, що призначення препарату в разі грипу зумовлює зменшення інтенсивності клінічних проявів інфекції [16]. У рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефект тривалої терапії ацетилцистеїном при грипі та гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ). До клінічного випробування залучили 262 пацієнтів, серед яких 78% мали вік >65 років, а в 62% спостерігалися супутні нереспіраторні хронічні захворювання. Ацетилцистеїн призначали в дозі 600 мг 2 р/добу впродовж 6 міс. Результати дослідження продемонстрували зменшення частоти, ступеня тяжкості та тривалості епізодів грипу і ГРВІ. В групі пацієнтів, які приймали ацетилцистеїн, усі симптоми інфекції мали меншу інтенсивність, ніж у групі плацебо. В основній групі спостерігалася нормалізація активності клітинної ланки імунітету. Отже, за висновком дослідників, тривалий прийом ацетилцистеїну в зимовий період зменшував тяжкість перебігу грипу та ГРВІ, особливо в пацієнтів груп ризику, хоча й не запобігав виникненню грипу А (H1N1). Про швидке покращення стану в пацієнта із септичним шоком на тлі грипу А (H1N1), якому було призначено комбіновану терапію осельтамівіром з ацетилцистеїном у високій дозі – 100 мг/кг/добу, також повідомляється в клінічному спостереженні, опублікованому в журналі Annals of Internal Medicine [18].

Інфекційний процес при COVID-19 розпочинається з того, що після потрапляння до респіраторного тракту людини вірус SARS-CoV-2 прикріплюється до клітин назального та бронхіального епітелію, а також пневмоцитів II типу з використанням S-білків своїх пепломерів, які утворюють зв'язки з ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ-2). АПФ-2 має роль основного мембранного рецептора людської клітини для вірусу. Згодом із використанням трансмембранної серинової протеази 2 типу вірус занурюється в цитоплазму клітини-хазяїна [18]. Цікаво, що експресія АПФ-2 також відбувається в інших тканинах організму людини, зокрема на поверхні клітин ендотелію судин, серця, нирок, кишечника, нервової системи, що зумовлює таку різноманітність позалегенових уражень при COVID-19 [19].

Одним із можливих механізмів противірусної дії ацетилцистеїну щодо SARS-CoV-2 є його вплив на структуру капсидних білків коронавірусу, зокрема на Е-білок масою 8-12 кДа, який складається із 76-109 амінокислот. Його фрагмент, що містить три залишки цистеїну (NH₂...L-Cys-A-Y-Cys-Cys-N...-COOH), тісно взаємодіє завдяки дисульфідним зв'язкам зі схожим фрагментом спайк-білка (NH₂...S-Cys-G-S-Cys-Cys-K...-COOH), провідне біологічне значення якого полягає у забезпеченні з'єднання вірусу з АПФ-2 на поверхні чутливих клітин організму людини [20]. Розриваючи дисульфідні міжмолекулярні зв'язки, ацетилцистеїн може запобігати проникненню вірусу до клітини. Іншою корисною властивістю ацетилцистеїну є його H₂S-генерувальний потенціал [21]. Саме шляхом пригнічення активності РНК-залежної РНК-полімерази під впливом H₂S може забезпечуватися противірусний ефект ацетилцистеїну проти SARS-CoV-2 на рівні цитозолу [22].

Крім експериментальних, тривають і клінічні дослідження, метою яких є оцінка ефективності ацетилцистеїну в складі комплексної терапії у пацієнтів із COVID-19. У реєстрі клінічних досліджень на порталі clinicaltrials.gov станом на початок 2023 року зареєстровано 23 випробування, частину яких уже завершено. Зокрема, в обсерваційному ретроспективному дослідженні, проведеному в Іспанії у період із березня 2020 по січень 2021 року серед госпіталізованих із COVID-19, вивчали антиоксидантні, протизапальні та антитромботичні ефекти ацетилцистеїну, що призначався всередину в дозі 600 мг кожні 8 год додатково до стандартної терапії [23]. Проаналізовано дані історій хвороби 19 208 стаціонарних пацієнтів із COVID-19, підтвердженим позитивним ПЛР-тестом, 2071 (10,8%) з яких отримували ацетилцистеїн. Середній вік хворих становив 67 років; 53,6% складали чоловіки. Основний діагноз під час надходження – негоспітальна пневмонія з різноманітними радіологічними проявами. Група ацетилцистеїну характеризувалася переважанням чоловіків старшого віку ($p<0,001$) та більшою поширеністю таких супутніх захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія ($p<0,05$). Також у цій групі частота призначення кортикостероїдів, гідроксихлорохіну, азитроміцину й еноксапарину була достовірно вищою, ніж серед пацієнтів на стандартному лікуванні. Незважаючи на зазначені демографічні та клінічні відмінності, смертність пацієнтів, які додатково отримували терапію ацетилцистеїном, була нижчою (відносний ризик (ВР) 0,56; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,47-0,67). Вища виживаність також асоціювалася із призначенням кортикостероїдів (ВР 0,59; 95% ДІ 0,53-0,65) та еноксапарину (ВР 0,47; 95% ДІ 0,43-0,53). Дослідники не виявили впливу ацетилцистеїну на тривалість госпіталізації, перебування у відділенні



Я.О. Дзюблик

реанімації та використання штучної вентиляції легень. Варто звернути увагу на дозування ацетилцистеїну, використане в цьому дослідженні. Загальноприйнятною дозою з метою досягнення муколітичного ефекту препарату є 600 мг/добу. Як антидот у разі отруєння парацетамолом добова доза ацетилцистеїну може бути збільшена до 150 мг/кг [24]. Імовірно, що в пацієнтів із COVID-19 позитивна відповідь на ацетилцистеїн реалізується завдяки його антиоксидантним властивостям. Унаслідок оксидантного стресу, який супроводжує перебіг системного запального процесу при COVID-19, реєструється суттєве підвищення концентрації глутатіонредуктази в сироватці крові, особливо в хворих у тяжкому стані [25], що спричиняє зменшення вмісту глутатіону – основного антиоксиданту організму людини. Паралельно відбуваються зниження активності основних імунних клітин, що особливо притаманно пацієнтам старшого віку, та надмірне утворення реактивних форм кисню. Всі ці процеси посилюють прояви імунопатологічної фази COVID-19, збільшуючи летальність серед літніх пацієнтів із пневмонією. Вивченню нових, швидко еволюціонуючих інфекційних захворювань, як-от COVID-19, допомагає аналіз даних із доступних популяційних реєстрів, електронних історій хвороб та баз медичних даних, інформація у яких доповнюється в режимі реального часу, оскільки результати рандомізованих клінічних досліджень зазвичай з'являються значно пізніше. Саме тому поєднання результатів випробувань реальної клінічної практики з аналізом великих даних, що проводиться із застосуванням штучного інтелекту, має потенціал щодо своєчасної розробки нових терапевтичних стратегій. Автори дослідження дійшли висновку, що в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 призначення ацетилцистеїну у високій дозі було пов'язано з меншою смертністю, незважаючи на старший вік хворих, більшу питому частку осіб чоловічої статі та наявність коморбідності.

В ретроспективному італійському дослідженні вивчали вплив ацетилцистеїну на короткострокові (смертність у стаціонарі, частота надходження до відділення реанімації, тривалість стаціонарного лікування) та довгострокові (динаміка стану дифузійної здатності легень, дистанції у тесті з 6-хвилинною ходьбою, радіологічної симптоматики й індексу задишки через 6 міс від початку захворювання) результати стаціонарного лікування пацієнтів із COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією [26]. Проведено аналіз даних медичних карт 906 хворих, з яких 585 пацієнтів (основна група) впродовж щонайменше 5 днів отримували ацетилцистеїн у дозі 300 мг 3 р/добу з поступовим переходом на пероральний прийом препарату в дозі 600 мг 2 р/добу згідно з рекомендаціями локального протоколу ведення випадку COVID-19. 321 пацієнту (контрольна група) призначали таке саме лікування, але без ацетилцистеїну. Математична обробка даних проводилася з використанням методу псевдорандомізації (propensity score matching). За показниками госпітальної летальності, частоти надходження, тривалості перебування у відділенні реанімації, а також частоти виявлення ателектазу легені обидві групи не відрізнялися. Водночас загальна тривалість лікування в шпиталі була достовірно меншою в групі з ацетилцистеїном ($p=0,013$).

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому одноцентровому дослідженні, проведеному в Бразилії, вивчали можливості ацетилцистеїну у високих дозах щодо запобігання виникненню тяжкої дихальної недостатності в пацієнтів із COVID-19 [27]. Дослідження базувалося на гіпотезі про те, що підвищення рівня ангіотензину II внаслідок зв'язування коронавірусу SARS-CoV-2 з АПФ-2 спричиняє порушення окислювально-відновного балансу в альвеолярних епітеліоцитах. До випробування залучили 135 хворих на COVID-19 із сатурацією кисню <94% та частотою дихання >24/хв, госпіталізованих до відділення невідкладної допомоги в один із шпиталів міста Сан-Паулу. Пацієнтів рандомізували на дві групи: основну (призначено ацетилцистеїн у дозі 300 мг/кг упродовж 20 год) і контрольну (5% розчин глюкози). Як первинну кінцеву точку обрали потребу в штучній вентиляції. Вторинні кінцеві точки – час до початку штучної вентиляції, частота надходження до відділення реанімації, тривалість лікування у цьому відділенні, смертність. У результаті встановлено, що обидві групи не відрізнялися за демографічними показниками, коморбідністю, супутньою терапією та тяжкістю основного захворювання. Для пацієнтів обох груп лабораторні показники та зміни, виявлені на комп'ютерній томограмі, були схожими. В групі плацебо 16 пацієнтів (23,9%) переведено на штучну вентиляцію легень, тоді як у групі з ацетилцистеїном – 14 хворих (20,6%). За вторинними кінцевими точками відмінностей між групами не виявлено.

Ураження ендотелію судин в умовах неадекватної імунної / запальної відповіді, масивної медикаментозної терапії, гіпоксемії та тривалої іммобілізації пацієнтів суттєво збільшує ризик тромбозів, емболій серед хворих на COVID-19. В одному з ретроспективних аналізів даних госпіталізованих хворих частота тромбоемболічних подій сягала 21%, тромбоемболії легеневої артерії – 13%, артеріального тромбозу – 2% [28]. З огляду на таку клінічну особливість захворювання сучасні стандарти лікування пацієнтів із COVID-19 тяжкого перебігу передбачають проведення антикоагулянтної терапії та тромбопрофілактики (переважно із застосуванням гепаринів) [29]. Наразі накопичено достатньо переконливих даних, які свідчать про наявність в ацетилцистеїну антикоагулянтних та антиагрегантних властивостей [30-32]. Так, руйнування дисульфідних зв'язків з утворенням вільних тіолів сприяє збільшенню рівня меркаптопурину плазми крові, що, своєю чергою, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Цей процес супроводжується зменшенням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію та утворенням вільних радикалів, пригніченням синтезу проагрегантних ейкозаноїдів, зниженням адгезії тромбоцитів до колагенового матриксу [33].

Вкрай важливим аспектом використання будь-якого лікарського засобу є його безпека, тому значна терапевтична широта ацетилцистеїну в комбінації з чудовим профілем безпеки дають можливість успішно використовувати його в складних клінічних випадках у складі багатокомпонентної терапії хворих. Група британських дослідників із Ліверпульського університету вивчила безпекові властивості ацетилцистеїну при застосуванні його у високих дозах. Максимальна добова доза препарату, регламентована більшістю офіційно затверджених інструкцій при респіраторній патології, становить 600 мг. Проаналізовано результати 41 дослідження, під час яких ацетилцистеїн призначався в дозі від 600 до 3000 мг/добу. Здебільшого препарат застосовувався всередину як компонент лікування пацієнтів із ХОЗЛ, ідіопатичним легенеvim фіброзом, бронхоектазією, хронічним бронхітом і муковісцидозом. Загалом частота виникнення небажаних явищ не залежала від добової дози оральної форми цього препарату, а в її структурі превальювали шлунково-кишкові розлади [34].

Отже, такі добре вивчені ефекти ацетилцистеїну, як потужний антиоксидантний, протизапальний, імуномодулювальний, противірусний, муколітичний, у поєднанні з посиленням антибактеріальної дії антибіотиків за рахунок порушення мукополісахаридного матриксу бактеріальних біоплівки, антиагрегантними властивостями створюють надійне наукове підґрунтя для застосування ацетилцистеїну в пацієнтів із COVID-19.

Підбиваючи підсумки наявних результатів клінічних досліджень, можна дійти висновку, що ацетилцистеїн при застосуванні в дозах, що перевищують стандартні рекомендації, в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, осіб старшого віку із клінічно значущими супутніми захворюваннями може зменшувати госпітальну смертність, ризик переведення на штучну вентиляцію легень, скорочувати терміни лікування як у відділенні інтенсивної терапії, так і в стаціонарі загалом. Чудовий профіль безпеки з низькою частотою виникнення небажаних явищ, прийнятна вартість, доступність, наявність якісних генериків, розмаїття лікарських форм цього багатогранного та добре вивченого препарату відкривають простір для ширшого його застосування як адитивного патогенетичного засобу в хворих на COVID-19. Час доказової медицини, в якому ми живемо, потребує проведення масштабніших проспективних

рандомізованих контрольованих досліджень з ацетилцистеїном із продуманим дизайном, виокремленням підгруп пацієнтів за клінічними та демографічними показниками, застосуванням передових статистичних методів обробки наукових даних. Їхня остаточна мета – внесення COVID-19-асоційованої первинної вірусної негоспітальної пневмонії до переліку показань для призначення цього препарату, а також офіційне затвердження вищої рекомендованої добової дози ацетилцистеїну для цього показання.

Під час обрання конкретного препарату ацетилцистеїну мають значення якість використовуваної сировини, особливо активної речовини, рівень обладнання виробництва, рівень контролю якості як готового продукту, так і під час усього процесу – від виробництва до аптечної полиці й рук пацієнта.

На ринку України наявні декілька лікарських засобів з ацетилцистеїном, що заслуговують на увагу.

Серед інших можна виокремити порошки Рапіра та шипучі таблетки Рапіра Ефертаб виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії «Фармак». Вітчизняне сучасне виробництво з дотриманням найвищих стандартів якості надає змогу пропонувати споживачам засіб, який не лише відповідає економічним реаліям вітчизняного ринку, а й задовольняє потребу спеціалістів в ефективності та безпечності застосування.

Рапіра та Рапіра Ефертаб – ацетилцистеїн у вигляді порошків і шипучих таблеток у дозуваннях 200 та 600 мг (для порошків) і 600 мг (для шипучих таблеток) може бути рекомендований для використання в щоденній практиці лікаря.

Список літератури знаходиться в редакції. 

Рапіра

МУКОЛІТИК ПРЯМОЇ ДІЇ

Порошок та шипучі таблетки,
N-ацетилцистеїн

При гострих та хронічних
захворюваннях
бронхолегеневої системи

Рапіра, шипучі таблетки
Ефертаб

Спосіб застосування та дози



Дорослі та діти
віком від 12 років



Шипучу таблетку розчиняють
у 1/3 склянці води та
приймають 1 раз на день

Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально, залежно від характеру захворювання (гостре або хронічне).



Спосіб застосування та дози порошків **Рапіра® 200**, **Рапіра® 600**

Дорослі та діти з 6 років: 400–600 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми залежно від клінічних умов

Діти: 2–6 років: 200–400 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми; 6–18 років: 400–600 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми



Порошок розчиняють в 1/3 склянки води

Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально, залежно від характеру захворювання (гостре або хронічне)

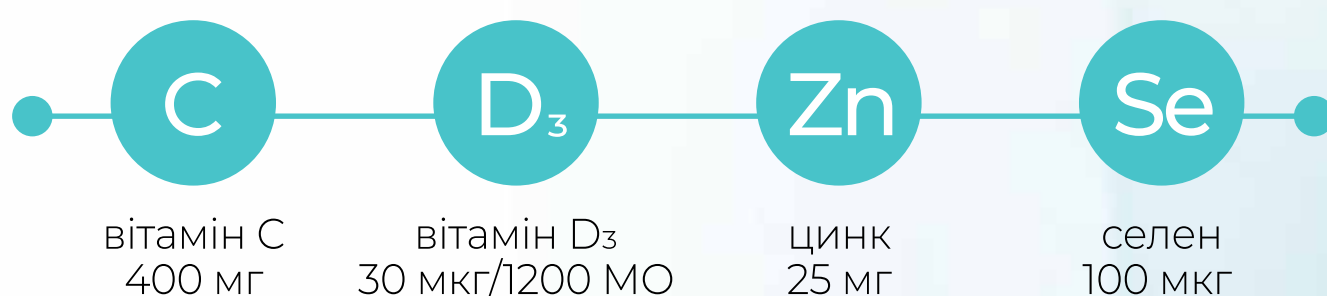
Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП №UA/19359/01/01 №753 від 05.05.2022, РП №UA/16428/01/02, РП №UA/16428/01/03 від 21.11.2017. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-сайт: www.farmak.ua

НОВИНКА

ФоріМУН®

Сила 4х для ПІДТРИМКИ ІМУНІТЕТУ

- Зміцнення організму в сезон застуд¹
- Підтримка оптимальної роботи імунної системи¹



1 КАПСУЛА НА ДОБУ¹



ФОРІМУН® надасть Вам необхідну підтримку саме тоді, коли в цьому є особлива потреба

¹Адаптовано з інформаційного листа щодо властивостей компонентів дієтичної добавки «ФоріМУН®». Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтесь з листком-вкладішем та проконсультуйтеся з лікарем. №3/28-A-3533-21-155 від 24.12.2021. Витяг з інформаційного листа дієтичної добавки «ФоріМУН®»: **Склад:** Рекомендована щоденна порція (1 капсула) містить: Вітамін С – 400 мг (mg), Цинк – 25 мг (mg), Селен 100 мкг (µg), Вітамін D₃ – 30 мкг (µg)/1200 МО (IU). **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** по 1 капсулі на добу або за рекомендацією лікаря. **Тривалість споживання:** 30 днів, в подальшому термін споживання узгоджується з лікарем. **Умови зберігання:** зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» 03124, бул. В. Гавела, 8, м. Київ, Україна, тел./факс: +38 044 281 2333.

UA-FORM-PUB-012023-008

 **acino**

Мікронутрієнти та імунна система: злагоджена робота для зменшення ризику інфікування

Сьогодні людство живе в епоху глобальних викликів, які безпосередньо впливають на стан здоров'я людини. Пандемія COVID-19, що не вщухає понад 3 роки, а від 24.02.2022 ще й війна чинять значний вплив на нервову систему, що є обтяжувальним тлом для перебігу інфекційних та соматичних захворювань. Оскільки дефіцит мікронутрієнтів є одним із визначальних факторів імунної відповіді, постає питання щодо доцільності компенсації їхнього дефіциту з метою корекції імунного статусу, що особливо важливо в сезон застуд. Сучасні дані свідчать, що мікронутрієнтами з найпереконливішими доказами ефективності в підтримці імунітету є вітаміни С, D, цинк і селен, які відіграють важливу роль в антиоксидантній, протизапальній, протівірусній та імуномодулювальній функціях і корисні як для вродженого, так і для адаптивного імунітету.

Роль мікронутрієнтів в імунній відповіді

Останніми роками все більше уваги серед медичної спільноти приділяється питанню асоціації між раціоном харчування, окремими мікронутрієнтами та станом фізичного і психологічного здоров'я людини [1, 2]. Збалансоване харчування – джерело речовин, важливих для стресостійкості, що може відігравати ключову роль у підтримці імунної системи та покращенні психоемоційного фону на тлі стресу. Останнє десятиліття ознаменувалося значними досягненнями в галузі нутриціології. Доведено, що значна кількість мікронутрієнтів може надавати комплексний вплив на функції різних органів та систем організму за рахунок незалежних і синергічних механізмів. Дані епідеміологічних досліджень повідомляють, що середземноморська дієта, пов'язана з високим споживанням фруктів та овочів, може зменшувати маркери запалення і знижувати ризик розвитку депресії, тоді як вплив дієти з високим глікемічним індексом й споживання трансжирів здатне сприяти нейродегенеративним процесам [3, 4].

З моменту народження організм людини постійно піддається впливам різних патогенів, єдиною метою яких є життя та розмноження в теплому, вологому, збагаченому поживними речовинами середовищі. Звичайно, не всі мікроорганізми чинять негативний вплив на організм людини, наприклад, мікробіота має симбіотичні зв'язки зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ) [5]. Однак більшість мікроорганізмів виживають і розмножуються за допомогою

вузькоспеціалізованих механізмів, які дозволяють їм проникати до організму людини, знаходити в ньому ніші, сумісні щодо харчування, для їхнього подальшого розмноження. Саме персистенція патогенів у людському організмі є ключовим чинником розвитку багатьох захворювань.

Для боротьби з патогенними мікроорганізмами еволюційно розроблена система імунного захисту, яка включає фізичні та біохімічні бар'єри, спеціалізовані імунні клітини й антитіла, спрямовані на патогенні мікроорганізми. Фізичні бар'єри, як-от шкіра, волосся на тілі та слизові оболонки, допомагають запобігти проникненню патогенів до організму людини. Якщо патогену вдається їх обійти, біохімічні механізми захисту швидко ідентифікують будь-які «чужорідні» молекули та знищують їх завдяки безлічі імунних клітин (наприклад, лейкоцитів, природних клітин-кілерів (NK) і макрофагів) і цитокінів.

Кожен етап імунної відповіді залежить від наявності певних мікронутрієнтів. Історично важливість мікронутрієнтів для імунної системи та боротьби з інфекцією ґрунтувалася на дефіциті вітаміну С і виникненні цинги. В першому зареєстрованому контрольованому клінічному дослідженні, опублікованому в 1753 році, Джеймс Лінд годував різними дієтами групи чоловіків, які страждають на цингу, і зазначив, що ті, хто вживав цитрусові, мали вищу частоту одужання [6]. З того часу було встановлено, що деякі мікронутрієнти є важливими для імунної системи та мають синергетичну роль на основі їхнього комплементарного способу дії [7].

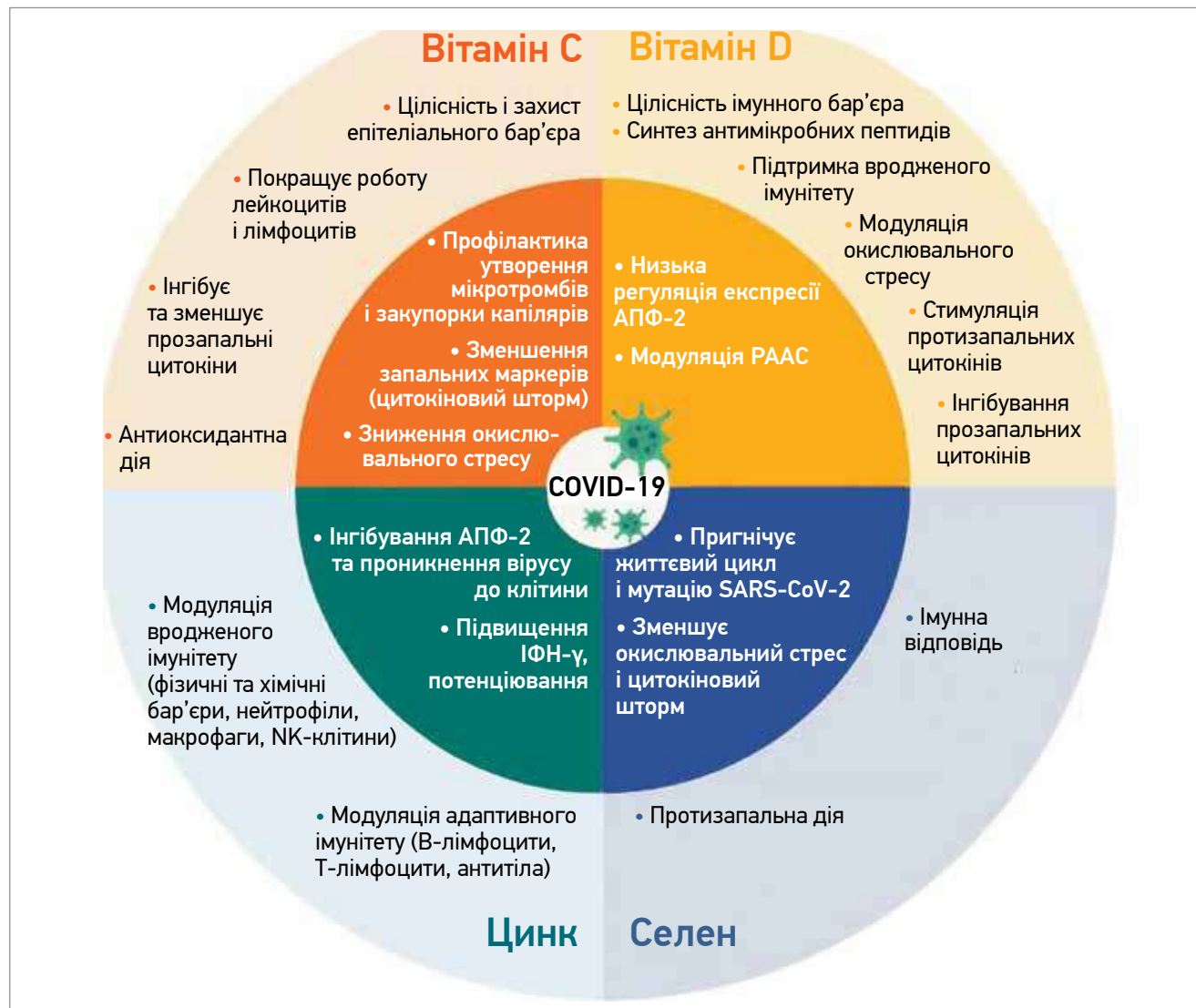


Рис. Імуномодулювальна дія вітамінів С, D, цинку та селену при COVID-19 [23]

Примітки: зовнішнє кільце демонструє імуномодулювальні властивості вітамінів С, D, цинку та селену, тоді як внутрішнє кільце відображає можливу роль цих поживних речовин щодо інфекції COVID-19.

АПФ-2 – ангіотензинперетворювальний фермент 2 типу; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Мікронутрієнти як невід'ємна частина імунної відповіді

Перша лінія захисту включає зовнішні та внутрішні поверхні тіла (шкіра і всі слизові оболонки), які утворюють фізичні й хімічні бар'єри проти бактерій, вірусів, грибів, паразитів, пилу, токсичних хімікатів. Структурна та функціональна цілісність фізичних бар'єрів потребує підтримки для оптимального функціонування; саме мікронутрієнти відіграють важливу роль у цій підтримці. Наприклад, вітамін С необхідний для сприяння синтезу колагену в епітеліальній тканині [8]. Крім того, вітамін С є екзогенним антиоксидантом, який взаємодіє з ендогенними антиоксидантними системами, допомагаючи їм захистити клітинні мембрани від ушкоджень, викликаних запальними процесами [9]. Цинк важливий для структурної та функціональної цілісності клітин шкіри та слизової оболонки [10]. Кальцитріол, який є активною формою вітаміну D, стимулює експресію деяких антимікробних пептидів в епітеліальних клітинах, як-от клітини, що вистилають дихальні шляхи, захищаючи легені від інфекції [11-13].

Сучасні дані свідчать, що деякі мікронутрієнти можуть опосередковано впливати на синтез інтерферонів (ІФН), які, як відомо, мають протівірусну, протипухлинну, імуномодулювальну та цитостатичну дію. Так, прийом добавок селену пов'язаний зі збільшенням синтезу ІФН-γ, тоді як вітамін А знижує його регуляцію; цинк і вітамін С також можуть відігравати певну роль у його виробництві [14, 15].

Якщо патогени змогли обійти антимікробний захист, активуються NK-клітини, які відповідають за нейтралізацію патогенів. Вітамін А допомагає регулювати кількість і функцію NK-клітин, тоді як вітаміни групи В, вітамін С і цинк підтримують або посилюють їхню цитотоксичну активність [20]. Коли NK-клітини знищують інфіковані клітини, мікроби вивільняються та знищуються шляхом фагоцитозу нейтрофілами і макрофагами, які мігрують до інфікованих ділянок. Макрофаги виконують тканинно-специфічні функції, починаючи від імунного нагляду, відповіді на інфекцію, запальних процесів, а також забезпечують «очищення» апоптотичних клітин. Цікаво, що ці клітини містять рецептори вітаміну D [20]. Активовані макрофаги можуть синтезувати кальцитріол із циркулювального кальцидіолу, а кальцитріол, як відомо, посилює проліферацію та диференціацію моноцитів до макрофагів. Кальцитріол також сприяє руху та фагоцитарній здатності макрофагів, а також підвищує їхній окислювальний потенціал [21, 22]. Вітамін С міститься у високій концентрації в лейкоцитах і легко мобілізується під час інфекції. Фактично він виконує роль стимулятора функцій лейкоцитів, зокрема руху нейтрофілів і моноцитів.

Фагоцитоз імунними клітинами включає кілька добре скоординованих етапів. Спочатку фагоцити мігрують до інфікованої ділянки та прилипають до патогена, посиленого білками комплементу. Фагоцит поглинає патоген і перетравлює його, виробляючи активні форми кисню. Нарешті, комбінація травних ферментів, антимікробних пептидів і білків, а також вільних радикалів вбиває мікроб у фагосомі. Антиоксидантна активність вітаміну С є важливою для захисту від ушкодження вільними радикалами під час окислювального стресу, отже, високі рівні вітаміну С у нейтрофілах необхідні для протидії високим рівням активних форм кисню [23]. Селен необхідний для функціонування селенопротеїнів, які діють як окислювально-відновні регулятори та клітинні антиоксиданти, отже, вони є важливими для функції лейкоцитів і NK-клітин [24]. Це також допомагає (через глутатіонпероксидазу) захистити від окислювального стресу, видаляючи надлишок і потенційно шкідливі вільні радикали. Цинк посилює фагоцитарну активність перитонеальних макрофагів для *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*, а також має антиоксидантну дію, яка захищає від активних форм кисню та азоту, а також чинить вплив на активність антиоксидантних білків.

Вплив нутритивного статусу на імунну відповідь та ризик інфікування

Людський організм потребує оптимальних рівнів мікронутрієнтів для ефективної імунної відповіді. Встановлено, що явний (клінічний) дефіцит мікронутрієнтів негативно впливає на функціонування імунної системи та асоціюється з ризиком розвитку інфекційних захворювань (табл.).

Пандемія COVID-19 також внесла значні корективи в розуміння ролі деяких мікронутрієнтів у перебігу коронавірусного захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV-2. Зокрема, F.C. Pedrosa та співавт. (2021) наводять переконливі

Продовження на стор. 34.

Мікронутрієнти та імунна система: злагоджена робота для зменшення ризику інфікування

Продовження. Початок на стор. 33.

наукові докази доцільності профілактичного отримання вітаміну С в контексті COVID-19 у деяких групах ризику, а також дані про наявність позитивного взаємозв'язку дефіциту вітаміну D із частотою госпіталізацій, тяжкістю та смертністю хворих на коронавірусну інфекцію, дефіциту цинку – з розвитком ускладнень при COVID-19 та дефіциту селену – з показниками виживаності пацієнтів [23].

Результати метааналізу A. Beran і співавт. (2022) свідчать про те, що додаткове застосування вітаміну D асоціювалося з нижчою частотою інтубацій трахеї та скороченням тривалості перебування хворих у лікарні [33]. Окремі автори також зазначають те, що дефіцит нутрієнтів у раціоні може сприяти виникненню COVID-19 і посилити тяжкість перебігу захворювання, тому, на їхню думку, комбіноване застосування вітаміну С, D і селену може допомогти зміцнити імунну систему та зменшити ризик прогресування захворювання [34], що є вкрай важливим у групах ризику й в осіб літнього віку з ослабленою імунною системою [35]. Про важливе значення ранньої суплементачії вітаміну D, цинку і селену у групах високого ризику захворюваності на COVID-19 йдеться і в даних метааналізу J. Alexander і співавт. (2020), оскільки адекватне надходження цих нутрієнтів дозволяє підвищити опірність організму до вірусних інфекцій, зменшити ознаки запалення та підвищити активність імунної системи [36].

На сьогодні накопичено значну кількість даних досліджень, які свідчать, що комбінація таких мікронутрієнтів, як вітаміни С, D і мінерали цинк та селен, є оптимальною для профілактики і лікування захворювань дихальної системи, в тому числі COVID-19 (рис.). У 2022 р. були оприлюднені результати дослідження L.F.C. Pedrosa та співавт., у якому оцінювалася роль цих 4 компонентів у протидії COVID-19. Згідно з отриманими результатами, дефіцит вітаміну С, D, цинку та селену можна вважати харчовим фактором ризику для пацієнтів із COVID-19, тобто чим нижчий рівень цих мікронутрієнтів в організмі людини, тим вищий ризик інфікування та тяжчого перебігу COVID-19 вона має [23].

Вітамін С (L-аскорбінова кислота) є водорозчинним вітаміном, який не синтезується в організмі людини, а може надходити тільки ззовні – з їжею або у вигляді біологічно активних добавок. Як зазначалося вище, вітамін С бере участь у великій кількості біохімічних процесів, необхідних для підтримання життєдіяльності, в тому числі є важливим компонентом імунної системи, який забезпечує:

- антиоксидантні властивості [16, 17];
- підтримку та зміцнення імунної системи [17-19];
- посилює хемотаксис і фагоцитоз [17];
- стимулює бактерицидну активність [16, 17];
- прискорює одужання [18, 20].

Вітамін D₃ (холекальциферол) – жиророзчинний вітамін, який синтезується в організмі людини під дією сонячних променів. Проте ця кількість є недостатньою для нормального функціонування організму, що визначає необхідність додаткового його споживання, особливо в сезон грипу та застуд. Загальновизнаний класичний ефект вітаміну D₃ в організмі – підтримання рівня кальцію та фосфору в сироватці крові у вузьких фізіологічних межах, що забезпечує нормальне функціонування всіх органів і тканин. Утім, у дослідженнях встановлено, що цей мікронутрієнт чинить широкий спектр фізіологічних ефектів, зокрема на імунну систему, які включають:

- активацію імунного захисту [22];
- зниження ризику застуди та грипу та зменшення тяжкості їхнього перебігу [22-24];
- антиоксидантні [22, 23] та протівірусні властивості [21].

Цинк – важливий мікроелемент в людському організмі, однаково необхідний дорослим і дітям. У складі людського тіла цинк є найпоширенішим металом після заліза. Цинк має надзвичайно важливе значення для функціонування імунної системи:

- виявляє імуностимулюючі [16], протівірусні [34] й антиоксидантні властивості [17];
- пригнічує реплікацію вірусів [27, 28];
- прискорює одужання [28].

Поряд із тим **селен**, крім своєї імуномодулювальної дії, бере участь у регуляції обміну речовин, в окисно-відновних процесах. Не можна не згадати роль селену в синтезі селенопротеїнів (зокрема, йодотироніндейодиназ), які беруть участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів і забезпеченні нормальної функції щитоподібної залози [23]. Селен має:

- імуностимулюючі [16] та протизапальні властивості [27];
- протівірусні властивості [16, 28];
- підвищує адапційні можливості організму.

Таблиця. Вплив дефіциту мікронутрієнтів і харчових добавок на організм (Gombart A.F. et al., 2020)

Мікронутрієнт	Вплив дефіциту		Вплив харчових добавок на організм
	імунна система	підвищений ризик інфікування	
Вітамін С	– підвищене окислювальне ушкодження; – знижена відповідь реакцій гіперчутливості уповільненого типу; – порушення загоєння ран	– підвищення частоти і тяжкості пневмонії та інших інфекційних захворювань	Імунна: – високі дози стимулюють фагоцитарну і Т-лімфоцитарну активність; – посилений хемотаксис нейтрофілів, але без видимих впливів на виробництво антитіл. Антиоксидантна: – нейтралізує молекули вільних радикалів, які в надлишку можуть ушкодити клітини; – захищають лейкоцити та лімфоцити від окислювального стресу; – захищає незамінні молекули в організмі, як-от білки, ліпіди, вуглеводи і ДНК/РНК від ушкодження вільними радикалами й активними формами кисню; – бере участь в окисно-відновних процесах
Вітамін D	– зміна складу кишкової мікробіоти; – знижена кількість лімфоцитів; – зменшення маси лімфоїдного органа; – порушення імунних можливостей макрофагів (включаючи антимікробну дію)	– вищий ризик ураження респіраторного тракту; – підвищення тяжкості, захворюваності та смертності; – підвищений ризик автоімунних захворювань (наприклад, цукровий діабет 1 типу, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит)	Антиоксидантна: – запобігає проникненню вірусів до клітин шляхом посилення активації мукоциліарного кліренсу збільшення частоти руху війок у респіраторному тракті. Протівірусна: – кальцитріол сприяє відновленню імунної функції макрофагів; – запобігає проникненню SARS-CoV-2 шляхом посилення фізичного бар'єра через регуляцію продукції білків щільних з'єднань клітин епітелію та збільшення вироблення антимікробних пептидів в епітелії легень; – стимулює продукування антимікробних пептидів (кателіцидину та дефензину)
Цинк	– порушення реакції шкіри при гіперчутливості уповільненого типу; – порушення виживання, проліферації та дозрівання моноцитів, NK-клітин, Т- і В-лімфоцитів; – порушення активності NK-клітин; – порушення фагоцитозу макрофагами та нейтрофілами; – змінено виробництво цитокінів, що сприяє посиленню окислювального стресу та запалення; – порушення генерації окислювального стресу; – порушення активності комплементу; – підвищена атрофія тимусу; – зниження проліферації та функції лімфоцитів, особливо Т-лімфоцитів; – зміна експресії генів, пов'язаних з проліферацією, виживанням і відповіддю Т-лімфоцитів, навіть при помірному дефіциті; – зниження продукції цитокінів Th1 (ІЛ-2, ІФН-γ); – дисбаланс співвідношення Th1/Th2; – порушення відповіді антитіл на Т-клітиннозалежні антигени	– підвищений ризик запальних захворювань, погіршення загоєння ран; – збільшення кількості бактеріальних, вірусних і грибкових інфекцій (особливо діареї та пневмонії); – підвищений ризик респіраторних захворювань; – чутливість є особливо підвищеною в людей похилого віку та дітей	Імунна: – сприятливий вплив на імунну функцію кишечника; – підвищує цитотоксичність NK-клітин; – відновлює активність тимоліну; – збільшує кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів; – зменшує кількість активованих Th (що може сприяти автоімунітету). Протівірусна: – запобігає проникненню вірусів до клітин шляхом посилення активації мукоциліарного кліренсу збільшення частоти руху війок у респіраторному тракті. Протизапальна: – знижує рівень прозапальних цитокінів; – діє як сигнальна молекула у виробленні ІЛ-2, ІФН-γ, ІЛ-12, що стимулюють CD8+ Т-лімфоцити; – комбінація селену та цинку протидіє розвитку системної запальної відповіді при COVID-19 (пригнічує цитокіновий шторм). Антиоксидантна: – входить до складу супероксиддисмутази, яка є ключовим ферментом ендогенної антиоксидантної системи та забезпечує детоксикацію токсинів
Селен	– пригнічення імунної функції; – зменшення цитотоксичності NK-клітин; – порушення гуморального та клітинного імунітету; – зниження титру імуноглобулінів; – порушення клітинного імунітету; – підвищена вірулентність вірусу; – зниження відповіді на вакцинацію	– підвищений ризик ураження респіраторного тракту в перші 6 тиж життя в дітей	Імунна: – покращує клітинний імунітет; – підвищує імунну відповідь на віруси. Протівірусна: – запобігає проникненню вірусу до клітини-хазяїна. Протизапальна: – знижує рівень прозапальних цитокінів; – комбінація селену та цинку протидіє розвитку системної запальної відповіді при COVID-19 (пригнічує цитокіновий шторм)

Примітки: ІЛ – інтерлейкін; Th – Т-клітини-хелпери; Th1 – Т-клітини-хелпери 1 типу; Th2 – Т-клітини-хелпери 2 типу.

ФорІМУН® – комплекс вітамінів С і D₃ + цинк, який додатково підсилений селеном, може допомагати в боротьбі із застудою, грипом і COVID-19

Сьогодні на фармацевтичному ринку України комбінація вітамінів С і D₃, а також цинку із селеном представлена вітаміно-мінеральним комплексом **ФорІМУН®** (компанія «Асіно Україна»). Ретельно підібране дозування компонентів **ФорІМУН®** (вітамін С 400 мг, вітамін D₃ 1200 МО, цинк 25 мг, селен 100 мкг) забезпечує гармонійне поєднання вищезазначених імуноотропних та імуностимулювальних властивостей складових цього комплексу.

Як одну з переваг **ФорІМУН®** варто відзначити наявність у складі цього комплексу вискоєфективної

і безпечної хелатної форми цинку. Висока засвоюваність цієї форми (до 58%) сприяє швидкому усуненню дефіциту цинку.

ФорІМУН® чинить багатофакторний позитивний вплив на функціонування імунної системи:

- підтримує та зміцнює імунну систему [17-19];
- сприяє зниженню ризику застуди та грипу, а також зменшенню тяжкості їхнього перебігу [23, 24];
- запобігає розвитку ускладнень при застуді та грипі;
- прискорює одужання [17];
- стимулює бактерицидну та протівірусну активність [16, 17];
- забезпечує імуностимулюючу, потужну антиоксидантну, протівірусну та протизапальну дію [16-32].

Отже, в сезон підвищеної захворюваності на вірусні інфекції критично важливим є забезпечення організму необхідними поживними речовинами задля підтримання оптимальної роботи імунної системи. Лише з продуктами харчування отримати необхідні мікронутрієнти дуже важко, тому із цією метою доцільно застосовувати **ФорІМУН®** – вітаміно-мінеральний комплекс, який включає вітаміни С і D₃ та мінерали цинк і селен, які необхідні для нормального функціонування імунної системи. **ФорІМУН®** застосовується по 1 капсулі 1 раз на добу, тривалість курсу 1 місяць або за рекомендацією лікаря.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

UA-FORM-PUB-012023-012

Повідон-йод у профілактиці та лікуванні поверхневих інфекцій шкіри

Протягом багатьох десятиліть запорукою успіху в боротьбі з поверхневими інфекціями шкіри вважали застосування локальних/системних антибіотиків. Сучасний тренд щодо максимального обмеження використання протимікробних засобів через швидке зростання антибіотик-резистентних штамів, розвиток стійкої толерантності до них знаходить своє відображення в дерматології. Значна кількість міжнародних настанов містить рекомендації щодо лімітованого використання місцевих антибіотиків як терапії першої лінії та розширення застосування антисептиків (Bigliardi P. et al., 2017; Inoue Y. et al., 2016).

Четвірку всесвітньо відомих антисептиків (полігексанид, октенідин, хлоргексидин, повідон-йод) упевнено очолює повідон-йод, який містить комплекс елементарного йоду з полімером полівінілпіролідом. Він являє собою найвивченіший препарат йоду, в якому кожна складова виконує окрему спеціальну дію – полімер забезпечує депонування та доставку елементарного йоду безпосередньо до клітинної поверхні мікроорганізмів, тоді як вільний йод проходить через клітинну стінку патогенів і, ушкоджуючи внутрішньоклітинні білки, нуклеотиди, жирні кислоти, обумовлює загибель клітин, демонструючи сильну бактерицидну, спороцидну, антифунгальну дію (Компендіум, 2023).

Брендовим препаратом повідон-йоду на вітчизняному ринку є Бетадин® компанії «Егіс».

Механізм дії: особливості та нюанси

Дія повідон-йоду спрямована одразу на декілька різних мішеней: він збільшує окисний потенціал, руйнує білки та нуклеїнові кислоти в клітинах мікроорганізмів, змінює електрофільні властивості клітинної оболонки, порушує метаболізм і модифікує активність внутрішньоклітинних ферментативних систем, обумовлюючи загибель патогена (рис.). Завдяки такому мультитаргентному механізму дії повідон-йод унеможливорює розвиток прямої та перехресної антибіотик-резистентності до нього, що вигідно

відрізняє повідон-йод (Бетадин®) від інших антисептиків, у т. ч. від хлоргексидину, який впливає тільки на одну специфічну мішень: бактеріальну стінку (Barreto R. et al., 2020). Наявність генів набутої толерантності до антибіотиків обумовлює виникнення стійкості до хлоргексидину, що може сприяти розвитку перехресної резистентності до антибіотиків та інших антисептиків.

Описана мультитаргентність патогенетичної дії обумовлює багатогранність бактерицидної активності повідон-йоду: він визнаний потужним протимікробним засобом широкого спектра дії з чудовими антисептичними властивостями проти бактерій, включаючи метицилін-чутливі

та метицилін-резистентні штами *Staphylococcus aureus* (MRSA), мікобактерій, грибів, оболонкових і безоболонкових вірусів, як-от віруси поліомієліту, імунodefіциту, грипу, гострого респіраторного синдрому та навіть коронавірусу (López-Álvarez M. et al., 2022). Обробка рук, шкіри та слизових оболонок повідон-йодом супроводжується розвитком віруліцидної дії щодо SARS-CoV-2 з подальшою інактивацією вірусу (Viana Martins C. et al., 2022). Крім того, повідон-йод (Бетадин®) демонструє антимікробну активність проти *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, штамів *Enterobacter*, які є основними патогенами, що викликають розвиток нозокоміальних інфекцій у всьому світі (Barreto R. et al., 2020).

Спектр протимікробної, антифунгальної та противірусної активності повідон-йоду значно перевищує такий хлоргексидину,

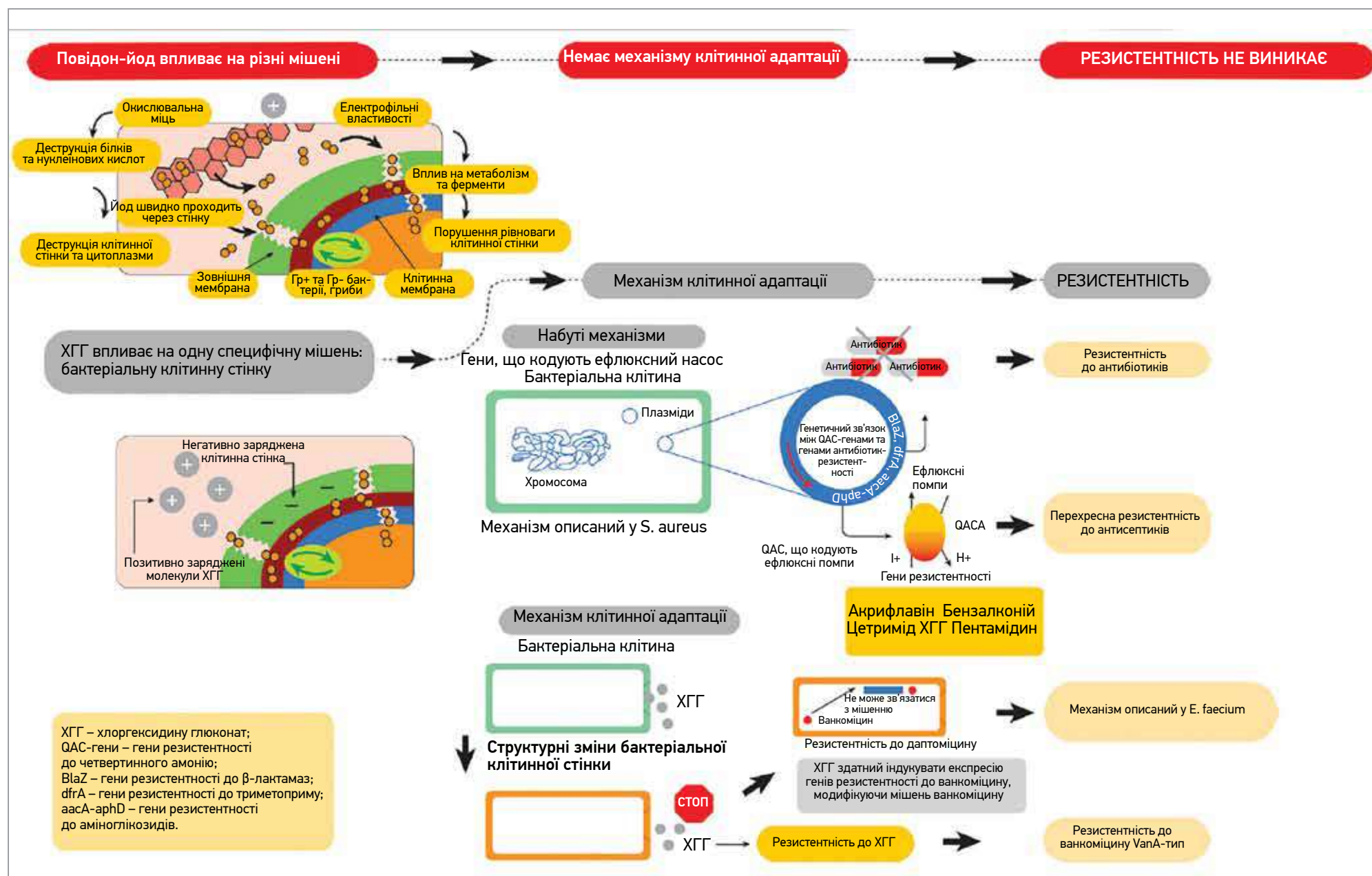


Рис. Механізм дії повідон-йоду (за Barreto R. et al., 2020)

Таблиця 1. Порівняння протимікробної, антифунгальної та противірусної активності різноманітних антисептиків (адаптовано за Lachapelle J. et al., 2013)

Антисептик	Вегетативні бактерії			Бактеріальні спори	Гриби	Віруси
	Грамположитивні	Грамнегативні	Актинобактерії			
Повідон-йод, 10% розчин	БКД +++, ШСД	БКД +++, ШСД	БКД ++	СЦД ++	АФД +++, ШСД	ПВД ++, ШСД
Полігексанід	БКД +++, ШСД	БКД +++, ШСД	0	0	АФД ++, ВСД	ПВД +, ВСД
Хлоргексидину глюконат	БКД +++, ШСД	БКД +++, ВСД	0	0	АФД ++, ВСД	ПВД +, ВСД
Октенідин	БКД ++, ШСД	БКД +++, ВСД	0	0	АФД ++, ВСД	ПВД +, ВСД

Примітки: БКД – бактерицидна дія; ШСД – широкий спектр дії; АФД – антифунгальна дія; 0 – немає активності; ВСД – вузький спектр дії; СЦД – спороцидна дія; ПВД – противірусна дія; + – слабка активність; ++ – помірна активність; +++ – висока активність.

полігексадину, октенідину (табл. 1). Детальне порівняння протимікробної активності різних антисептиків дозволяє стверджувати, що повідон-йод чинить бактерицидну дію на ширший спектр грамнегативних бактерій, грибів, вірусів і має аналогічні протимікробні властивості щодо грампозитивних бактерій. На відміну від хлоргексидину, полігексаніду, октенідину, повідон-йод (Бетадин®) є єдиним засобом, якому притаманна помірна бактерицидна дія щодо актинобактерій та помірна спороцидна дія.

Крім широкого спектра дії, у сучасній медичній літературі підкреслюється ще одна важлива особливість повідон-йоду: здатність руйнувати біоплівки. В природних умовах бактерії не існують окремо одна від одної, вони формують біоплівки – справжні спільноти, що містять різноманітні мікроорганізми й оточені спеціальною захисною матрицею, яка допомагає їм прикріплюватися до інертних та органічних поверхонь. Формування таких біоплівок надає мікроорганізмам особливої стійкості для боротьби проти антимікробних препаратів, антисептиків і захисних механізмів організму господаря (Barreto R. et al., 2020). Доведено, що повідон-йод руйнує біоплівки, сформовані MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans* (Capriotti K. et al., 2018). Застосування повідон-йоду сприяє повному знищенню біоплівок *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* вже через 15 хв після нанесення препарату, тоді як використання хлоргексидину забезпечує деструкцію лише біоплівки *Staphylococcus aureus* (Johani K. et al., 2018).

Типовою особливістю повідон-йоду, яка також вигідно відрізняє його від інших антисептиків, є збереження притаманної йому протимікробної активності в повному обсязі навіть за наявності органічного забруднення шкіри чи рани. Відомо, що ефективність інших антисептиків

значно зменшується за наявності на поверхні шкіри / в рані органічних речовин (крові, надмірного ексудату, некротичної тканини); але застосування повідон-йоду для обробки ран, які містили сліди крові, сприяло

достовірно швидкому розвитку бактерицидного ефекту щодо *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* і *Pseudomonas aeruginosa* на відміну від хлоргексидину (Schedler K. et al., 2017). Американські вчені підтвердили

здатність низкодозових розчинів повідон-йоду повністю знищувати фунгальні біоплівки, які утворюють *Candida auris*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Candida albicans* та *Aspergillus fumigatus* (Capriotti K. et al., 2018).

Висловлено побоювання щодо ймовірного розвитку перехресної резистентності між антисептиками й антибіотиками. В грампозитивних бактерій виникнення перехресної резистентності пов'язують з наявністю

Продовження на стор. 38.

Бетадин®

повідон-йод

У формі розчину та мазі

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

ГРИБКИ

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

Бетадин®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
30 мл

Бетадин®
Betadine®
Повідон-йод
мазь 10%
20 г

Бетадин®
Повідон-йод
мазь 10%
10 г

* Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. Основні фізико-хімічні властивості: розчин темно-коричневого кольору із запахом йоду. 1 мл розчину містить 100 мг повідон-йоду. Зберігається при кімнатній температурі. Показання. Дезинфекція рук та антисептична обробка слизових оболонок. Антисептична обробка ран та опіків. Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції: гіперчутливість, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, амафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Мазь. Показання. Профілактика інфекцій при дрібних порізах та саднах, невеликих опіках і незначних хірургічних процедурах. Лікування грибкових та бактеріальних інфекцій шкіри, а також інфекцій пролежнів і трофічних виразок. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колідаїт, зуб, ендемічний зуб, тиреоїд Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: Місцеві шкірні реакції: гіперчутливість, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/01/01 від 9.08.2017. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27 Т.

Повідон-йод у профілактиці та лікуванні поверхневих інфекцій шкіри

Продовження. Початок на стор. 36.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика поширених антисептиків (адаптовано за Barreto R. et al., 2020)

Параметр	Повідон-йод	Хлоргексидину біглюконат
Широкий антимікробний спектр	Широкий спектр дії проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, грибів, вірусів	Широкий спектр дії проти грампозитивних бактерій. Вузький спектр дії проти грамнегативних бактерій, грибів і вірусів
Активність щодо <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , штамів <i>Enterobacter</i>	Ефективний проти всіх зазначених патогенів	Ефективний проти більшості зазначених патогенів, за винятком <i>K. pneumoniae</i> (змінна активність) і <i>P. aeruginosa</i> (обмежена активність)
Ефективність за наявності в рані органічних сполук	Найкоротший час для знищення <i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Менш ефективний за повідон-йод при наявності органічних сполук
Ефективність проти біоплівки	Високоєфективний у знищенні біоплівки MRSA, <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> та <i>C. albicans</i>	Менш ефективний у деструкції біоплівки, сформованих <i>A. baumannii</i> , <i>Escherichia coli</i> , MRSA, <i>P. aeruginosa</i>
Антимікробна / перехресна резистентність	Відсутні дані щодо виникнення антимікробної / перехресної резистентності	Описана резистентність епідермального стафілокока, <i>A. baumannii</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i> до хлоргексидину та перехресна резистентність до колістину
Здатність покращувати загоєння ран	Сприяє загоєнню ран через збільшення експресії TGF- β , посилення васкуляризації та епітелізації	Сприяє загоєнню рани, але може викликати подразнення шкіри
Переносимість	Відомості щодо алергії здебільшого перебільшені, справжні алергічні реакції на повідон-йод зустрічаються рідко	Добре відома можливість виникнення алергічної реакції

Таблиця 3. Ключові положення настанови «Азіатські перспективи щодо використання повідон-йоду в лікуванні ран» (Bigliardi P. et al., 2017)

- Повідон-йод - ефективний протимікробний засіб із широким спектром дії, до якого не виникає резистентності; його застосування сприяє ефективному знищенню біоплівок і попереджує їхнє виникнення.
- Системна абсорбція повідон-йоду є низькою, але слід застосовувати його з обережністю під час обробки ран із великою площею поверхні.
- Повідон-йод добре переноситься, відсутні повідомлення щодо виникнення алергії до нього, побічні реакції у край рідкісні.
- Повідон-йод протипоказаний пацієнтам із підтвердженою алергією на йод, хворим на гіпертиреоз / рак щитоподібної залози; вагітним і жінкам у період лактації слід застосовувати з обережністю.

в мікроорганізмів генів сімейства QAC, які кодують ефлюксні білки QAC, здатні інгібувати проникнення антисептиків усередину мікроорганізмів. Саме за таким механізмом виникає резистентність до хлоргексидину. Незважаючи на тривале клінічне застосування повідон-йоду, ретельне тестування різноманітних ізолятів мікроорганізмів не виявило ознак виникнення чи підвищення толерантності до цього антисептика (Bigliardi P. et al., 2017; Williamson D. et al., 2017). Збереження чутливості різних патогенів до повідон-йоду протягом декількох десятиків років пов'язують з мультитаргентним механізмом дії зазначеного йодофору (Bigliardi P. et al., 2017).

Існують дані, які доводять здатність повідон-йоду сприяти загоєнню поверхневих ран завдяки стимулюванню експресії трансформувального фактора росту- β (TGF- β), посиленню неоваскуляризації та прискоренню епітелізації (Barreto R. et al., 2020). Хороша переносимість повідон-йоду пояснюється втратою місцевоподразнювальної дії, яка притаманна спиртовим розчинам йоду, внаслідок утворення комплексу з полівінілпіролідом. Ця особливість дозволяє застосовувати повідон-йод на ушкоджених та неушкоджених ділянках шкіри, слизових оболонках. Підкреслюється також хороша переносимість повідон-йоду порівняно з іншими антисептиками: «Здатність повідон-йоду провокувати алергію

зазвичай значно переоцінюється переважно через неточне розуміння різниці між алергією та подразненням» (Barreto R. et al., 2020). Згідно з літературними даними, поширеність алергії до повідон-йоду насправді не перевищує 0,4% (Lachapelle J. et al., 2014).

У таблиці 2 наведено порівняльну характеристику двох найвживаніших антисептиків – повідон-йоду та хлоргексидину.

Клінічне застосування: поверхневі інфекції шкіри

Повідон-йод (Бетадин®) демонструє хороші результати в лікуванні та профілактиці поверхневих інфекцій шкіри і нігтів, спричинених дерматофітами (штами *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*), недерматофітними пліснявими грибами (штами *Aspergillus*, *Scopulariopsis*, *Fusarium*), а також піодермій, виникнення яких спровокували стафілококи, стрептококи, вульгарний протей, пневмококи, синьогнійна паличка. Систематичний огляд, заснований на аналізі 10 досліджень, підкреслив переваги топічних засобів у лікуванні мікозів волосистої ділянки голови та доцільність застосування повідон-йоду з терапевтичною метою (Aharaz A. et al., 2021).

Згідно з даними рандомізованого контрольованого дослідження, ефективність призначення повідон-йоду хворим на отомікоз, спричинений штамами *Aspergillus* (74%)

та *Candida albicans* (26%), визнана зіставною ($p>0,05$) із клотримазолом протягом усього лише 20-денного курсу лікування (Mofatteh M. et al., 2018). Ще одна група вчених підтвердила результативність застосування повідон-йоду в лікуванні резистентного отомікозу: на тлі введення до зовнішнього слухового каналу желатинової губки, змоченої повідон-йодом, зафіксовано швидше нівелювання еритеми, болючості козелка й ознак застійності барабанної мембрани порівняно із клотримазолом (Swain S. et al., 2018).

Результати останніх клінічних і мікробіологічних досліджень підтверджують високу ефективність повідон-йоду як проти поодиноких штамів *Staphylococcus aureus*, так і біоплівок, сформованих цим патогеном (Krasowski G. et al., 2022; Lepelletier D. et al., 2020).

Згідно із сучасними рекомендаціями, повідон-йод слід використовувати з метою знищення колоній MRSA, обробки ранової поверхні та прискорення загоєння хронічних ран (Alves P. et al., 2023). Інтраназальне застосування цього антисептика передбачається для очищення порожнини носа та знищення колоній MRSA. Повідон-йод застосовується в стоматології у складі засобів для полоскання рота та професійного догляду за ротовою порожниною, чищення протезів, вставних щелеп (Alves P. et al., 2023).

Клінічне застосування повідон-йоду регламентує настанова «Азіатські перспективи щодо використання повідон-йоду в лікуванні ран» (Bigliardi P. et al., 2017), де наголошено на ключових постулатах, зазначених у таблиці 3.

Висновки

Згідно із сучасними науковими даними, лікування локальних поверхневих інфекцій шкіри краще ґрунтувати на використанні антисептиків замість застосування місцевої / системної антибіотикотерапії. Повідон-йод (Бетадин®) – один із найчастіше використовуваних йодофорів; має мультитаргентний механізм дії та чисельні клінічні переваги, завдяки чому його можна успішно використовувати для нівелювання поверхневих інфекцій шкіри: він має широкий спектр антимікробної, антифунгальної, спороцидної, антивірусної дії, ефективно знищує біоплівки, не провокує виникнення перехресної резистентності до антибіотиків, його прийом не супроводжується появою резистентних мікроорганізмів, сприяє зменшенню виразності запального процесу. Додаткові переваги, як-от економічна доступність, хороша переносимість, роблять повідон-йод високоефективним і доступним засобом для лікування поверхневих інфекцій шкіри.

Автономна дисфункція в пацієнтів, які одужали від COVID-19: клінічні особливості, патогенетичні механізми та можливості корекції

Коронавірусна хвороба (COVID-19), яка спричиняється вірусом SARS-CoV-2, з'явилася наприкінці 2019 р. і швидко набула масштабів пандемії, що створила безпрецедентні проблеми для всесвітньої системи охорони здоров'я. Натепер інфекція пов'язана не лише з численними тяжкими клінічними проявами, з якими стикаються пацієнти під час її перенесення, а й із тривалими постінфекційними наслідками, відомими як постковідний синдром. Одним із його проявів є автономна дисфункція, котра може значно погіршити якість життя після перенесеної хвороби, через що потребує вчасного й ефективного лікування.

Постковідний синдром – це широкий спектр клінічних проявів, які виникають через ≥4 тиж після першого зараження вірусом SARS-CoV-2. Зважаючи на повсюдне поширення інфекції організмом, прояви цього розладу характеризуються багатофакторністю. За даними Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), ознаками синдрому можуть бути кашель, діарея, висип на шкірі та слизових оболонках, порушення нюху та/або смаку тощо.

Нещодавно було виявлено, що одним із проявів постковідного синдрому є автономна дисфункція – стан дисрегуляції вегетативної нервової системи з розвитком функціональних порушень із боку практично всіх систем організму. Цей розлад трапляється з частотою 10–30%, і за період пандемії COVID-19 епідеміологічні показники вегетативної дисфункції значно виросли, що насамперед пов'язано з особливостями патогенезу інфекції та запобіжними заходами, зокрема карантинном, який значно підвищує рівень стресу в загальній популяції.

Клінічна картина «класичної» автономної дисфункції надзвичайно різноманітна та складається як з астенічного й респіраторного синдромів, так і з розладів судинного тону або ознак ураження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Астенічний синдром у пацієнтів з автономною дисфункцією проявляється втому, зниженням пам'яті та здатності до концентрації уваги, емоційною лабільністю, тривожністю, безсонням, порушенням координації рухів тощо.

Розлади судинного тону (дистонія) клінічно проявляються головним болем, почерво-нінням шкіри тіла, вираженим червоним дермографізмом («гра вазомоторів»), лабільністю артеріального тиску, тимчасовим порушенням зору, «мерехтінням мушок» перед очима, відчуттям пульсації в голові, пульсувальним шумом у вухах, похолоданням кінцівок.

Респіраторний синдром виникає епізодично та характеризується прискореним поверхневим диханням під час фізичного навантаження та хвилювання, відчуттям неповного вдиху або видиху, потребою періодично глибоко вдихати повітря.

Зміни з боку органів ШКТ можуть проявлятися зниженням апетиту, нудотою, блюванням, печією, відрижкою, болями в животі, функціональним закрепом або діареєю, метеоризмом.

Як прояв постковідного синдрому автономна дисфункція має певні особливості. Зокрема, через патогенез вірусу, який полягає в ураженні органів дихання, нервової системи та судин, на перші місця за частотою виникнення виходять саме загальноневрологічні, респіраторні та цереброваскулярні прояви. Наприклад, протягом 2020 р. серед усіх пацієнтів із перенесеною COVID-19 у 67% хворих розвинулися неврологічні розлади, асоційовані з автономною дисфункцією, в 53% – ознаки респіраторного синдрому, а дистонія – в 49% хворих. За даними N.W. Larsen і співавт., найчастішими симптомами, які виникають у постковідних пацієнтів, є:

- постійна втома;
- головний біль;

- когнітивні порушення (так званий туман у голові);
- задишка;
- порушення сну;
- ортостатична гіпотензія;
- постуральна тахікардія;
- лабільність артеріального тиску;
- розвиток гіпертонічної хвороби;
- розлади ШКТ (біль у животі, нудота, блювання);
- синдром активації тучних клітин (ангіо-едема, бронхообструкція, почерво-ніння тіла чи окремих його частин).

N.W. Larsen і співавт. виявили, що 71% пацієнтів після перенесеної коронавірусної інфекції скаржилися на постійну втому, а 61% – на головний біль. Окрім того, були описані випадки гострої запальної демієлінізувальної полінейропатії та невропатії дрібних волокон після COVID-19, які також відомі потенційною асоціацією з вегетативною дисфункцією.

Іншою особливістю автономної дисфункції після коронавірусної інфекції є те, що частіше прояви розладу виникають унаслідок гіперактивності симпатичної нервової системи. Наприклад, S. Sasaki та співавт. виявили, що гіперадренергічний стан організму є основою точкою в патогенезі постковідної дисфункції вегетативної нервової системи. Основним механізмом, який дає змогу пояснити цю особливість, є зниження вмісту γ-амінонасяної кислоти (ГАМК) у нейронних синапсах.

ГАМК – це амінокислота, що є одним з основних гальмівних нейромедіаторів у центральній нервовій системі. За даними останніх досліджень, приблизно 60–75% нейронів головного мозку є ГАМК-ергічними. Іє та співавт. виявили, що низькі рівні ГАМК або порушення функціонування ГАМК-ергічних

синапсів асоційовані з розвитком гострого та хронічного стресу, тривожними розладами й порушеннями сну.

Зокрема, ГАМК-ергічні нейрони регулюють потік імпульсів у мигдалеподібному тілі, модулюючи тим самим реакції на стресові ситуації. Крім того, значне поширення рецепторів до цього нейромедіатора в кортикомедулярних шляхах і супрахіазматичному ядрі вказують на його роль у підтримці циркадних ритмів і адекватного фазового сну. Водночас завдяки дії ГАМК у стовбурі мозку контролюється вегетативна та серцево-судинна діяльність, тому вважається, що зниження ГАМК у синапсах призводить до дисрегуляції вегетативної нервової системи, наслідком чого є виникнення в пацієнтів автономної дисфункції.

На сьогодні немає чітко встановленої причини зниження вмісту ГАМК у пацієнтів після COVID-19, однак основними теоріями є імуніопосередковані механізми та пряме ураження вірусом мозкових структур.

Імуніопосередковані механізми розвитку автономної дисфункції при постковідному синдромі

На шляхи розвитку автономної дисфункції внаслідок дії імуніопосередкованих клітин іще у 2007 р. вказувало дослідження M.J. Thieben і співавт., де в 41% пацієнтів із перенесеними вірусними інфекціями виникали симптоми дисрегуляції вегетативної нервової системи. Річ у тім, що прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, TNF) здатні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, уражаючи іонні канали нейронів, тим самим

збільшуючи концентрацію збудливих нейромедіаторів (глутамату, аспартату) та знижуючи рівень ГАМК у синапсах. Водночас наявність вірусного антигену провокує утворення високих титрів адренергічних та інших автоантитіл до рецепторів, пов'язаних із G-білком, що призводить до гіперактивності симпатичної нервової системи. Варто зауважити, що синдром активації тучних клітин, який зумовлює цитокіновий шторм і гіперзапалення, також був причетний до виникнення автономної дисфункції шляхом утворення автоантитіл до адренергічних рецепторів.

Пряме ураження тканин вірусом SARS-CoV-2

Прикріплення коронавірусу до клітини залежить від наявності на її поверхні рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE2), які сильно експресуються в епітеліальних (ендотеліальних) клітинах. Останні вистилають більшість тканин людського організму, включаючи артерії та вени, слизову оболонку дрібних бронхів, ентероцити тонкої кишки, проксимальні каналці нирок тощо. Fraser і співавт. виявили, що внаслідок ураження дихальної системи в період COVID-19 у пацієнтів у віддаленому періоді хвороби розвивалися втому, непереносимість фізичних навантажень, когнітивні порушення та зниження працездатності.

Вважають, що через велику кількість рецепторів ACE2 у стінках судин у разі COVID-19 ушкоджується рефлекторна дуга барорефлексу, який відповідає за підтримання артеріального тиску. Наслідком цього є розвиток гіперактивності симпатичної нервової системи й поява у хворих запаморочення, ортостатичної гіпертензії та постуральної тахікардії.

На окрему увагу заслуговує ураження SARS-CoV-2 нервової системи. У 2021 р. J. Meinhardt і співавт. вдалося виділити рибонуклеїнову кислоту вірусу з нюхової цибулини, гілок трійчастого нерва (включаючи кон'юнктиву та рогівку), мозочка, мигдалини, дихальних і серцево-судинних ядер стовбура мозку. Раніше S. Shiers і співавт. виявили рецептори ACE2 у гангліях дорсального корінця, що є іншим потенційним шляхом для

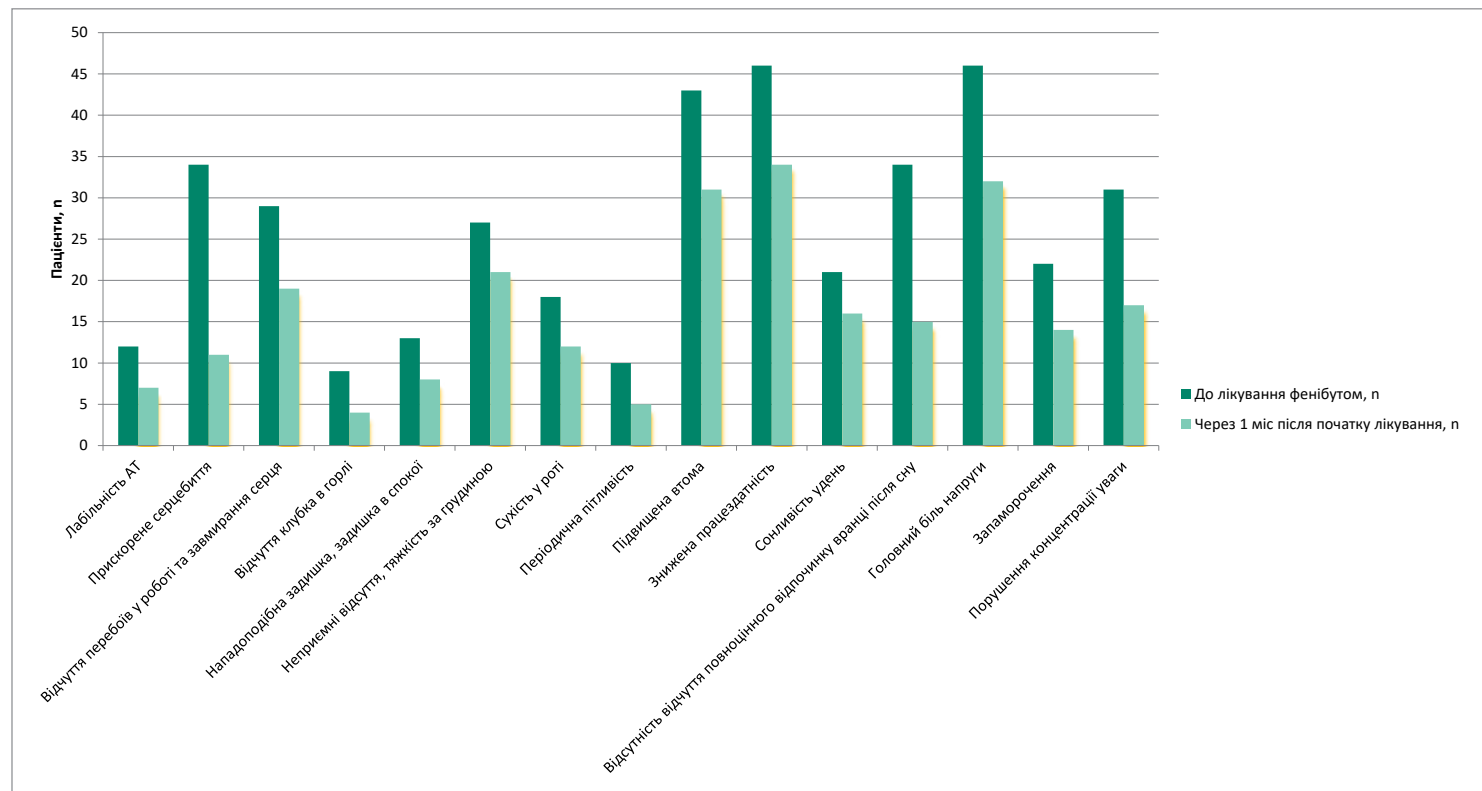


Рис. Скарги пацієнтів з автономною дисфункцією до та після курсу лікування фенібутом (Приходько В.Ю., 2015)

поширення вірусу волокнами вегетативної нервової системи, чим учені й пояснювали частіший розвиток автономної дисфункції в пацієнтів, які перенесли COVID-19.

Водночас нещодавно було доведено, що вірус SARS-CoV-2 завдяки своїм патогенним властивостям здатен імітувати структуру білків, які відповідають за синтез ГАМК, а також за синаптичну передачу імпульсів, через що відбувається порушення вивільнення нейротрансмітера в синаптичну щілину та зниження її рівня в синапсі. Наслідками цього є переважання активності збудливих медіаторів і розвиток гіперактивності симпатичної нервової системи.

Корекція автономної дисфункції після COVID-19

Зважаючи на особливості етіології та патогенезу вегетативної дисфункції в пацієнтів після інфекції SARS-CoV-2, основною метою лікувальної стратегії в таких хворих є нормалізація синтезу та функції нейротрансмітерів, зокрема ГАМК. Основними методами для цього є:

- 1 **Модифікація способу життя.** Загалом полягає в нормалізації режиму дня та відпочинку, профілактиці гіподинамії шляхом помірної фізичної активності тощо.
- 2 **Дієта.** У природному вигляді ГАМК міститься в картоплі, рисі та свіжому листі зеленого чаю, з яких отримують натуральні екстракти амінокислоти. Крім цього, для достатнього синтезу ГАМК необхідним є вживання продуктів, збагачених вітаміном B₆, який виступає одним з основних коензимів для каталізації реакції утворення нейромедіатора. Джерелами вітаміну є фундук, волоські горіхи, скумбрія та більшість овочів.
- 3 **ГАМК-ергічна терапія.** На сьогодні препарати ГАМК являють собою основний метод лікування тривожності та стресу в пацієнтів з автономною дисфункцією й не тільки, який дає змогу в максимально короткі терміни відновити рівень нейромедіатора в організмі.

Як ГАМК-ергічна терапія дедалі більшої популярності набуває фенібут (Біфрен, Acino) – стрес-лімітувальний препарат, який впливає на центральну нервову систему та швидкість реакції, бере активну участь у метаболічних процесах мозку шляхом підвищення рівня ГАМК у нейронних синапсах. Фенібут є похідним ГАМК і фенілетиламіну. Напряму впливаючи на синтез ГАМК, препарат покращує біоенергетичні показники головного мозку, чим усуває психоемоційне напруження, тривожність, поліпшує сон, стимулює пам'ять і навчання, зменшуючи основні прояви астеничного синдрому.

На відміну від транквілізаторів, відомих своїми седативними ефектами, під впливом препарату Біфрен у пацієнтів поліпшуються когнітивні функції та вже з перших днів після початку лікування покращується самопочуття, з'являються інтерес і мотивація до активної діяльності, що підтверджується результатами численних клінічних досліджень.

G.G. Bernstein і співавт. виявили, що вже через 30 хв після прийому препаратів ГАМК значно зростає активність парасимпатичної нервової системи, яка відповідає за заспокоєння, нормальний сон і відпочинок після стресових ситуацій. Водночас A. Yamatsu та співавт. і T. Kanehira та співавт. спостерігали зниження рівнів гормонів стресу (кортизолу, адреналіну й норадреналіну) після прийому похідних ГАМК. Це свідчить про вплив фенібуту як на парасимпатичну, так і на симпатичну вегетативну нервову систему, що допомагає швидше відновити баланс між цими двома ланками.

У клінічному дослідженні в пацієнтів з автономною дисфункцією через 1 міс після терапії Біфреном відзначили суб'єктивне покращення самопочуття: збільшення працездатності, нормалізацію сну, відчуття відпочинку після нічного сну, зменшення дратівливості, напруженості, метеочутливості (рис.).

Крім цього, було доведено імуномодулювальні властивості фенібуту, що дає змогу компенсувати імуноопосередковані шляхи виникнення автономної дисфункції. За даними I.N. Tyurenkov, фенібут здатен нормалізувати активність клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також лімфопроліферативні процеси в імунокомпетентних органах (печінці, селезінці, лімфатичних вузлах).

Основними показаннями для призначення препарату Біфрен є:

- тривожність;
- хронічна втома;
- стрес і нав'язливі стани;
- емоційна лабільність;
- розлади сну;
- запаморочення;
- зниження пам'яті та здатності до концентрації уваги.

Як допоміжний засіб Біфрен використовується під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі, хвороби

Меньєра, запамороченнях, пов'язаних із дисфункцією вестибулярного апарату та для профілактики захитування. Крім того, за даними останніх досліджень, препарат має самостійну протипілетичну дію, здатен знімати відчуття тяжкості в голові, зменшувати головний біль, покращувати швидкість і точність реакцій, посилювати та подовжувати дію снодійних, нейролептичних і протисудомних засобів.

За перорального прийому фенібут добре всмоктується та проникає в усі тканини організму (зокрема крізь гематоенцефалічний бар'єр), що дає змогу напряму впливати на патогенетичні ланки автономної дисфункції в пацієнтів із постковідним синдромом. Особливістю Біфрену є оптимальна лікарська форма – тверді желатинові капсули без лактози у складі. Завдяки цьому досягаються безпека та стабільний клінічний ефект, а також значно зменшується кількість побічних реакцій у зв'язку з мінімальною кількістю

допоміжних речовин, які здатні спричинити алергічні реакції. Водночас капсули Біфрену не мають запаху та смаку й покриті гладкою оболонкою, яка полегшує ковтання й запобігає виникненню печії у хворих; завдяки цьому досягається вищий комплаєнс пацієнтів на тлі прийому препарату порівняно з іншими засобами для ГАМК-ергічної терапії.

Рекомендований курс лікування препаратом Біфрен становить 2-3 тиж, за потреби його можна продовжити до 4-6 тиж із повторенням декілька разів на рік. Зважаючи на біодоступність і клінічну ефективність фенібуту, цього часу цілком достатньо для відновлення запасів ГАМК в організмі та подальшого підтримання її нормального рівня з метою профілактики розвитку автономної дисфункції в пацієнтів, які одужали від COVID-19.

Підготував **Євгеній Ботаневич**

UA-BIFR-PUB-022022-057

37

Біфрен®

СПОКІЙ ЗА ЯСНОЇ ГОЛОВИ

ЗАСПОКОЮЄ

Усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх¹

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

Стимулює пам'ять та розумову діяльність.
Не викликає в'ялості та сонливості¹



Спосіб прийому:
По 1-2 капсули 3 рази на день¹

1. Адаптовано з інструкції для медичного застосування лікарського засобу БІФРЕН®.

UA-BIFR-PIM-122022-077

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація міститься в інструкції з медичного використання препарату. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Наявні протипоказання. **Біфрен.** Фенібут, капсули. Психостимулятори та ноотропні засоби. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів. **Спосіб застосування та дози.** При астенічних та тривожно-невротичних станах дорослим: призначати по 250-500 мг 3 рази на добу. Вищі разові дози: для дорослих – 750 мг, пацієнтам літнього віку – 500 мг. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. Без рецепта. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт». Представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6. 8. Р.П. № UA/10287/01/01

acino

Показники ефективності та безпеки еторикоксибу порівняно з іншими представниками групи НПЗП

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – це широкий клас лікарських засобів зі знеболювальними та протизапальними властивостями, які пригнічують дві ізоформи циклооксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2). Вони десятиліттями використовуються для зменшення болю та запалення при хронічних захворюваннях опорно-рухового апарату, ревматологічних й інших патологіях, що супроводжуються больовим синдромом.

Вибір препарату для тамування болю в разі хронічних захворювань – складне завдання, адже больовий синдром часто складається з механічного й запального компонентів, а за його хронізації може розвиватися центральна і периферійна сенситизація із формуванням зон гіпералгезії та алодинії. З огляду на це виокремлюється один представник класу НПЗП – еторикоксиб, що може чинити аналгетичну дію як периферійно, так і за центральним механізмом. Він швидко досягає пікової концентрації у плазмі крові та спинномозковій рідині, що призводить до реалізації знеболювального ефекту, який зберігається впродовж доби (Arendt-Nielsen et al., 2016; Lucas S., 2016).

На фармацевтичному ринку України існує значна кількість представників різних груп НПЗП, серед яких, крім еторикоксибу, наявні диклофенак, мелоксикам, німесулід, кеторолак, напроксен тощо. Визначити особливості ефективності та безпеки цих препаратів за конкретних патологій можна за допомогою даних рандомізованих клінічних досліджень, системних оглядів, ретроспективних та епідеміологічних досліджень.

Порівняння ефективності

Еторикоксиб – високоселективний інгібітор ЦОГ-2, що має протизапальні, аналгетичні та жарознижувальні властивості; він використовується за патологій, що супроводжуються гострим або хронічним болем і запаленням. Наприклад, при остеоартриті, анкілозуючому спондиліті, ревматоїдному артриті, подагрі тощо. Саме дослідженню ефективності еторикоксибу за подагричного артриту був присвячений систематичний огляд і метааналіз, проведений у 2016 р. дослідниками під керівництвом доктора S. Zhang. Вони проаналізували 6 досліджень, які включали 851 пацієнта, та зазначили, що прийом еторикоксибу в дозі 120 мг перорально 1 р/добу мав таку саму ефективність у разі гострого подагричного артриту, як індометацин і диклофенак, але переносився пацієнтами краще, ніж інші досліджувані НПЗП.

Схожі результати отримали вчені в іншому метааналізі (Lin T.M. et al., 2018). Зокрема, при оцінці ефективності еторикоксибу дослідники проаналізували 4 рандомізовані клінічні дослідження, під час яких препарат порівнювали з індометацином – засобом, що часто використовується в разі подагри. Виявилось, що суттєвих відмінностей у зміні оцінки болю, чутливості чи набряку між еторикоксибом та індометацином не спостерігалось; середні відмінності становили -0,05 (95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,21 до 0,10), -0,06 (95% ДІ від -0,18 до 0,05) і -0,04 (95% ДІ від -0,17 до 0,09). Проте зведені дані показали, що в групі еторикоксибу (n=105; 33,5%) спостерігалось значно менше загальних побічних ефектів, ніж у групі індометацину (n=130; 44,1%), а співвідношення ризиків становило 0,77 (95% ДІ від 0,62 до -0,94).

В іншому нещодавньому дослідженні (Jagannathan H. et al., 2019) учені порівнювали ефективність ацеклофенаку (2 мг/кг) та еторикоксибу (1 мг/кг) при лікуванні гострого болю в попереку. З'ясувалося, що зменшення інтенсивності болю в пацієнтів, котрі приймали ацеклофенак, склало 52,27%, а в хворих, які отримували еторикоксиб, – 62,53%. Поліпшення функціональних

можливостей також було більшим в учасників із групи еторикоксибу, ніж у пацієнтів із групи ацеклофенаку (61,48 та 57,01% відповідно). З огляду на отримані результати вчені констатували, що еторикоксиб – ефективний варіант для короткочасного лікування гострого болю в попереку.

Крім вищезазначеного, НПЗП також є препаратами, що найчастіше використовуються в періопераційній терапії через їхні протизапальні та знеболювальні властивості. Відомо, що раціональне лікування післяопераційних запальних ускладнень, блокування вивільнення медіаторів запалення і болю – один із ключів успішної післяопераційної терапії. Під час проведення невеликого дослідження (Gaetano I. et al., 2019) учені порівняли ефективність диклофенаку, НПЗП, що найчастіше використовуються в клінічній практиці, й еторикоксибу в лікуванні періопераційних ускладнень після хірургічного стоматологічного втручання. Всі пацієнти (n=97) були рандомно розподілені на 3 групи та 2 р/день протягом 5 днів після операції приймали плацебо, еторикоксиб чи диклофенак. Учені констатували, що лікування еторикоксибом і диклофенаком сприяло зменшенню післяопераційного болю. Слід зауважити, що порівняно з іншими групами в хворих, які отримували еторикоксиб, спостерігалось значне середнє зменшення післяопераційного болю через 2 (p<0,001), 12 (p=0,025) і 48 год (p=0,018) після операції.

Еторикоксиб може успішно використовуватися в терапії пацієнтів старечого віку. Підтвердження цьому під час проведення невеликого дослідження отримали W.-N. Huang і співавт. (2019). Учасниками випробування стали 19 чоловіків дуже похилого віку з остеоартритом (середній вік – 85,9 року), в яких попередня терапія іншими НПЗП виявилася неефективною. Пацієнти приймали еторикоксиб у дозі 60 мг 1 р/добу протягом 4 тиж. Виявилось, що така терапія призводила до зменшення болю (p≤0,001) та показників непрацездатності (p=0,020). Учасники спостерігали зменшення болю, збільшення рухливості суглобів і покращення якості життя.

Порівняння безпеки використання різних НПЗП

З огляду на результати вищезазначених випробувань клінічно важливою відмінністю між різними препаратами із групи НПЗП є частота специфічних ускладнень (насамперед щодо шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і серцево-судинної системи).

Ризик із боку ШКТ

НПЗП можуть спричиняти ураження ШКТ (здебільшого через інгібування ЦОГ-1). Еторикоксиб є найселективнішим інгібітором ЦОГ-2, що зменшує ризик виникнення патологій ШКТ, асоційованих із НПЗП. Менша небезпека розвитку ускладнень ШКТ порівняно з неселективними НПЗП підтверджена серією масштабних досліджень. Так, у 2017 р. дослідники під керівництвом доктора X. Feng провели метааналіз, метою якого було вивчення ризику розвитку шлунково-кишкових ускладнень за прийому еторикоксибу порівняно із плацебо, диклофенаком, напроксеном при лікуванні пацієнтів з остеоартритом і ревматоїдним

артритом. Вони оцінили результати 9 рандомізованих контрольованих досліджень. У 5 із цих робіт еторикоксиб порівнювали із плацебо, в 4 – з диклофенаком, а в 3 – з напроксеном. З'ясувалося, що еторикоксиб не підвищував ризику ускладнень ШКТ порівняно із плацебо, а порівняно з диклофенаком і напроксеном знижував досліджуваний ризик (відносний ризик (ВР) 0,67; 95% ДІ 0,59-0,76; p<0,00001; 0,59; 0,48-0,72; p<0,00001) протягом періоду спостереження.

Серцево-судинний ризик

Відомо, що загальний ефект пригнічення синтезу простагландинів, який зумовлюють НПЗП, полягає у підвищенні периферичного системного опору, зниженні ниркової перфузії, швидкості клубочкової фільтрації, екскреції натрію в чутливих осіб. Загалом ці механізми можуть спричиняти клінічні прояви серцевої недостатності, особливо в чутливих пацієнтів.

За даними багатоцентрового дослідження, проведеного вченими під керівництвом доктора A. Arfè (2016), ризик госпіталізації щодо серцевої недостатності пов'язаний із поточним застосуванням НПЗП. Під час роботи науковці проаналізували дані >8 млн пацієнтів, які в 2000-2010 рр. приймали НПЗП. Вони виявили, що поточне використання будь-якого НПЗП (застосування протягом попередніх 14 днів) пов'язане зі збільшенням ризику госпіталізації через серцеву недостатність на 19% (ВР 1,19; 95% ДІ 1,17-1,22) порівняно з минулим використанням будь-яких НПЗП (застосування >183 днів у минулому).

Іншим досліджуваним показником впливу препаратів на стан серцево-судинної системи є імовірність виникнення інсультів та інфарктів. Під час попередніх досліджень учені повідомляли про суперечливі результати щодо ризику таких подій, пов'язаних із застосуванням НПЗП, – від підвищення ризику до нейтрального впливу і навіть захисних властивостей. Під час проведення масштабного дослідження (Chen A. et al., 2022), учасниками якого були >7 тис. пацієнтів із ревматоїдним артритом, що приймали еторикоксиб, учені проаналізували частоту виникнення інсультів та інфарктів. Вони констатували, що прийом будь-якої дози еторикоксибу значно зменшує імовірність виникнення серцево-судинних подій (ВР 0,35, 95% ДІ 0,16-0,80; p<0,001), а також зауважили, що прийом цього препарату протягом 8 років може мати нейтральний або навіть потенційно захисний ефект.

Висновки

Еторикоксиб – високоефективний засіб при лікуванні больового синдрому різного походження. Здебільшого його ефективність є еквівалентною показникам інших НПЗП, однак він здатен впливати не лише на периферійні механізми болю, а й на центральні, тому має більший аналгезувальний потенціал.

Еторикоксиб характеризується кращою переносимістю порівняно з іншими НПЗП, особливо щодо ризику розвитку шлунково-кишкових ускладнень, як-от виразки та кровотечі. Саме тому в окремих випадках еторикоксиб може бути вибором для пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення таких ускладнень.

При деяких патологіях еторикоксиб може проявляти не лише знеболювальні та протизапальні властивості, а й кардіопротекторні.

О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Застосування діуретиків за умов порушеного вуглеводного та ліпідного метаболізму

Продовження. Початок на стор. 13.

З огляду на провідний патогенетичний механізм протекторний вплив на метаболізм глюкози мають також препарати калію та калійзберігальні діуретики, що призначаються разом із тіазидами [16]. Крім того, комбінація тіазидних діуретиків з антагоністом альдостерону може не лише запобігати розвитку ЦД, а й покращити контроль артеріального тиску [11], тому найперспективнішим є застосування цих препаратів у складі фіксованих комбінацій у низьких дозах.

Погіршення вуглеводного балансу на тлі застосування діуретиків може погіршувати контроль артеріального тиску [8] та значно збільшувати серцево-судинний ризик, сприяючи розвитку ХСН і виникненню фібриляції передсердь [4, 23]. У хворих на АГ, у яких за 16 років спостереження розвинувся ЦД (54% приймали діуретики), кардіоваскулярний ризик збільшився втричі, однак асоціацій між застосуванням діуретиків і гострими кардіоваскулярними подіями встановлено не було [4]. Крім негативної дії на метаболізм глюкози, в пацієнтів з їхніми порушеннями діуретики можуть спричиняти інші численні метаболічні зміни. Так, у хворих на ЦД та ожиріння діуретики підвищували рівні загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові, зумовлювали не лише гіперурикемію, а й клінічно значущу подагру [14].

Отже, дані щодо впливу діуретиків на серцево-судинний ризик, ускладнення та метаболічний фон дотепер залишаються фрагментарними і дискусійними, що стало підставою оцінки їхнього впливу на стан регуляції обміну глюкози й виникнення ЦД у хворих на ІХС у тривалому проспективному дослідженні, проведеному співробітником кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доцентом О.Я. Корольок, під спостереженням якої упродовж 40 міс перебували 92 пацієнти (39 жінок і 53 чоловіки) віком 37-84 роки (медіана складала 63 роки) з ІХС, стабільною стенокардією чи постінфарктним коронарокардіосклерозом. Було встановлено, що ЦД 2 типу значно частіше спостерігався серед пацієнтів, яким призначали комбінацію діуретиків, порівняно із хворими, котрі застосовували монотерапію діуретиком (індапамід, фуросемід, гідрохлортіазид), або з особами, які взагалі не застосовували в лікуванні сечогінний засіб, причому слід зауважити про відсутність істотних відмінностей між групами з терапією лише одним діуретиком у фармакологічному комплексі, хоча, за даними літератури, метаболічно найсприятливіший вплив має тіазидоподібний діуретик індапамід [24].

Отже, в пацієнтів, що тривалий час приймали сечогінні препарати в помірних дозах, частіше спостерігали погіршення стану регуляції обміну глюкози та виникнення ЦД 2 типу, а найкращі результати виявлено в хворих, які приймали індапамід, проте, за багатьма літературними джерелами, різниця виявилася неістотною порівняно із фуросемідом чи гідрохлортіазидом.

Принципи застосування діуретиків у хворих із порушеннями вуглеводного обміну

Засади раціонального застосування діуретиків за порушеного вуглеводного метаболізму (табл. 3) слід урахувати в клінічній практиці, особливо в пацієнтів із ЦД, метаболічним синдромом, ожирінням чи надмірною масою тіла, наявними вже порушеннями ліпідного спектра крові, а також у тих, хто приймає

інші препарати з негативним впливом на вуглеводний обмін (β-блокатори, статини), в пацієнтів літнього віку зі сповільненням усіх метаболічних процесів.

Таблиця 3. Принципи застосування діуретиків у пацієнтів із ЦД
• призначати в усіх випадках, коли вони показані: АГ, ХСН, набряковий синдром іншого походження; • не призначати одночасно 2-3 діуретики різних класів, що значно погіршує негативний вплив на вуглеводний метаболізм; • не бажано поєднувати тіазидні діуретики у високих дозах із β-блокаторами та статинами (препарат вибору – тіазидоподібний діуретик), адже така комбінація суттєво погіршує показники вуглеводного і ліпідного обміну, зменшує чутливість тканин до інсуліну; • за використання діуретиків можливе зменшення ефективності інсуліну та пероральних цукрознижувальних препаратів; • моніторувати електроліти, глюкозу крові, показники ліпідного обміну, масу тіла. Не допускати виникнення синдрому відміни

Застосування діуретиків за порушень ліпідного метаболізму

Оскільки діуретики впливають на життєво важливі процеси детоксикації, сечоутворення, сечовиділення, мають системну дію, їх застосування (особливо тривале чи у високих дозах) супроводжується виникненням низки побічних ефектів, зумовлених, крім зміни водно-електролітно-лужного балансу, гіперліпідемією, хоча дані про це є ще більше фрагментарними, ніж щодо порушень вуглеводного балансу, та залежать від класової приналежності препарату; прицільно така дія діуретиків на метаболізм ліпідів не вивчалася.

Під дією застосування діуретиків описано виникнення гіпертригліцеридемії з розвитком синдрому мультифакторіальної хіломікронемії, особливо за умов призначення діуретиків особам із надмірною масою тіла чи ожирінням, неконтрольованим ЦД, насамперед у випадках одночасного застосування їх з β-блокаторами, кортикостероїдами, антипсихотичними засобами, антидепресантами й естрогенами. В таких пацієнтів з'являється ризик розвитку життєво загрозливого панкреатиту, гострих кардіоваскулярних ускладнень, а також спостерігається швидке прогресування жирової хвороби печінки до розвитку печінкової недостатності [25], тобто негативна дія діуретиків на ліпідний метаболізм потенціюється за умов попередніх порушень ліпідного метаболізму чи застосування препаратів, які також зумовлюють чи поглиблюють такі порушення.

Отже, немає сумнівів, що в хворих з ожирінням і порушеннями вуглеводного обміну діуретики можуть підвищувати рівні ЗХС та ТГ у сироватці крові, а також зумовлювати гіперурикемію, подагру [14].

Найбільше відомо щодо дії на ліпідний метаболізм тіазидів та антагоністів мінералокортикоїдів. Так, у пацієнтів, котрі приймали невеликі дози альдостерону, спостерігалися підвищення маси тіла та збільшення ліпідів плазми, що автори пояснюють впливом на андрогени і зменшення кардіопротекторного адипонектину [29]. Інший антагоніст мінералокортикостероїдів –

калійзберігальний діуретик еплеренон – не впливав позитивно на розподіл жирової тканини, показники ліпідного метаболізму та інсулінорезистентність, хоча явно негативного впливу не встановлено [26]. Крім того, за результатами рандомізованого подвійного сліпого дослідження, порівняння дії канренону (споріднений до спіронолактону) з гідрохлортіазидом у комбінаціях з антагоністом рецепторів АТ II у пацієнтів із ЦД 2 типу показало, що за використання комбінації з гідрохлортіазидом параметри ліпідного метаболізму були гіршими через збільшення ЗХС і ТГ [33], тобто тіазиди загалом чинять гіперліпідемічний ефект, механізм якого остаточно не встановлений.

Натомість для осмотичного діуретика слабкої сили (манітолу) в експерименті встановлено його вплив на зміну білої жирової тканини на буру, що, на думку дослідників, покращує регуляцію маси тіла й активує ліпідний метаболізм [27, 28]. Однак ці експериментальні результати наразі не знайшли свого відображення в клінічному застосуванні.

Принципи застосування діуретиків у хворих із порушеннями ліпідного метаболізму

Отже, діуретики, безумовно, слід призначати в усіх випадках, коли вони показані (АГ, ХСН, набряковий синдром іншого походження), оскільки, за даними доказової медицини, вони істотно впливають на прогноз і запобігають виникненню ускладнень. Крім того, слід урахувати, що діуретики покращують якість життя та є препаратами симптоматичного лікування. Однак певні застереження щодо застосування діуретиків у пацієнтів із порушеннями ліпідного профілю все ж таки існують. Засади раціонального застосування діуретиків за порушеного ліпідного метаболізму слід урахувати в хворих із ЦД, метаболічним синдромом, ожирінням чи надмірною масою тіла, попередньо діагностованими порушеннями ліпідного метаболізму, в пацієнтів із полікістозом яєчників та в тих, хто приймає інші препарати з негативним впливом на ліпідний обмін, хворих літнього і старечого віку зі сповільненням усіх метаболічних процесів (табл. 4).

Таблиця 4. Принципи застосування діуретиків у пацієнтів із ліпідними порушеннями
• призначати в усіх випадках, коли вони показані: АГ, ХСН, набряковий синдром іншого походження; • краще не застосовувати тіазидні діуретики (можна тіазидоподібні), не призначати одночасно 2-3 діуретики різних класів, що значно погіршує негативний вплив на ліпідний метаболізм; • не бажано поєднувати тіазидні діуретики у високих дозах із β-блокаторами та статинами, а також з антидепресантами, антипсихотичними засобами й естрогенами, адже такі комбінації суттєво погіршують показники ліпідного і вуглеводного обміну, зменшують чутливість тканин до інсуліну; • моніторувати електроліти, показники ліпідного обміну, глюкозу крові, масу тіла. Не допускати виникнення синдрому відміни; • за одночасного застосування з холестираміном і коlestиполом, які зменшують усмоктування жирів у кишечнику, всмоктування тіазидів зменшується, тому за потреби діуретики сульфонамідної групи слід застосовувати не менше ніж за 1 год до або через 4-6 год після вживання холестираміну чи коlestиполу

Висновки

Діуретики є неоднорідним за хімічним складом класом препаратів із різним механізмом і силою дії, однак їм загалом притаманний негативний ефект на вуглеводний та ліпідний метаболізм, що залежить від застосованого препарату. Погіршення вуглеводного та ліпідного метаболізму зазвичай є дозозалежним ефектом; за стандартних терапевтичних доз ці ефекти виражені незначно, а з урахуванням певних засад раціонального застосування діуретики, безумовно, слід використовувати, оскільки користь від цього значно перевищує ризик.

Список літератури знаходиться в редакції.

Досвід застосування піримідинових нуклеотидів у разі периферичних нейропатій

Периферична нейропатія є одним із найпоширеніших неврологічних порушень, що супроводжує гетерогенну групу етіологічно різних захворювань і зумовлена ураженням або дисфункцією периферичних нервів. Хронічний больовий синдром і розлад моторних функцій при цьому кваліфікують як руйнівний стан, що негативно позначається на якості життя через його тяжкість, хронічний перебіг і резистентність до традиційних анальгетиків.

Лікування таких станів має на меті контроль болю та підтримку функцій і передбачає фармакологічну й немедикаментозну терапію. Фармакологічні методи терапії, що найчастіше використовуються, включають нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти й антидепресанти. У ході попередніх досліджень учені довели ефективність симптоматичного лікування хворобливих станів у разі невралгії, проявів нейропатичного болю, болю в попереку та болю, пов'язаного з остеоартритом, комбінацією нуклеотидів – уридинтрифосфату (УТФ) і цитидинмонофосфату (ЦМФ) – і вітамінів групи В (Goldberg H. et al., 2009; Mibielli M.A. et al., 2014).

Уридин і цитидин є речовинами, що належать до родини піримідинових нуклеотидів і відіграють кілька фундаментальних ролей у клітинному метаболізмі. Крім того, що ці нуклеотиди є компонентами ДНК і беруть участь у транскрипції та трансляції геному, їхні функції включають передачу енергії для хімічного зв'язку, внутрішньоклітинну передачу сигналів, нейротрансмісію й передачу біохімічних радикалів. Відомо, що вони сприяють зменшенню нейропатичного болю та водночас чинять патогенетичний вплив у лікуванні периферичних нейропатій, що доведено в клінічних дослідженнях. Зокрема, дослідники відзначили, що введення нуклеотидів

після індукованого розчавлення прискорює відновлення як аксонів, так і мієлінової оболонки нервових волокон, що регенерують, із покращенням швидкості провідності нервових волокон (Wattig B. et al., 1992). Результати подальших доклінічних досліджень показали збільшення швидкості нейропровідності, підвищення рівня нейрофіламентів і збільшення площі поверхні мієліну аксона (Wurtman R. et al., 2006). Експериментальні та клінічні дані показали, що після пошкодження периферичних нервів потреба в піримідинових нуклеотидах зростає, тому їх призначення є виправданим за таких станів.

Застосування піримідинових нуклеотидів у разі компресійних невралгій

Н. Goldberg у 2017 році опублікували результати рандомізованого контрольованого дослідження, у якому вивчалось лікування комбінацією нуклеотидів (УТФ і ЦМФ) і вітаміну В₁₂ у 400 пацієнтів із невралгією, що виникає внаслідок компресії нервової системи, пов'язаної з дегенеративними ортопедичними змінами. Отримані ефекти порівняли з ізолюванням введенням вітаміну В₁₂.

Під час дослідження учасники з групи А (n=200) впродовж 30-денного періоду перорально приймали нуклеотиди + вітамін В₁₂,

а учасники з групи Б (n=200) – лише вітамін В₁₂. Первинною кінцевою точкою дослідження був відсоток пацієнтів, у яких рівень болю згідно з візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) наприкінці періоду лікування зменшився ≤20 мм. Стан учасників оцінювали на початку дослідження (1-й візит, до початку лікування), через 15 днів після початку прийому призначених препаратів (2-й візит) і через 30 днів після початку дослідження (3-й візит).

Учені відзначили, що до початку лікування середній бал за ВАШ серед пацієнтів у групі А становив 51,26±12,38 мм, а в групі Б – 51,06±11,72 (p=0,87). Під час 2-го візиту цей показник для представників груп А та Б дорівнював 29,86±12,94 та 33,88±11,86 мм відповідно (p=0,0014). Під час 3-го візиту середні показники рівня болю становили 16,06±12,03 мм серед учасників групи А та 20,40±11,42 мм серед учасників групи Б (p=0,0003). Відсоток пацієнтів, у яких показник ВАШ дорівнював ≤20 мм, під час 3-го візиту був значно вищим у групі А порівняно з групою Б (p=0,0425), при цьому зниження рівня болю було статистично значущим у обох групах (рис.).

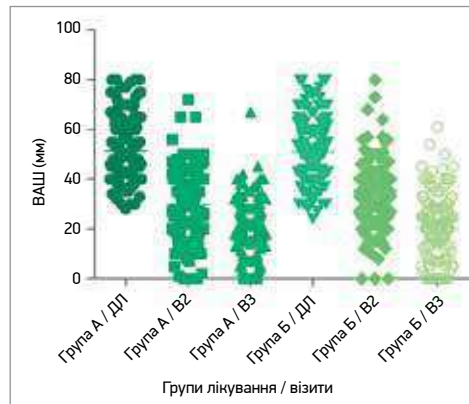


Рис. Оцінки болю за ВАШ для груп лікування А та Б

Примітки: ДЛ – до лікування; В2 – 2-й візит (після 15 днів лікування); В3 – 3-й візит (після 30 днів лікування).

Результати цього дослідження показали більш виражене покращення оцінки ефективності серед суб'єктів, які отримували комбінацію нуклеотидів + вітамін В₁₂, зі статистично значущою перевагою комбінації у зменшенні болю (що підтверджується балами ВАШ). Мали місце небажані явища в обох групах лікування, але вони були тимчасовими; загалом протягом періоду дослідження не було зареєстровано серйозних побічних ефектів.

Застосування комплексу УТФ і ЦМФ у разі радикулопатії і болю в нижній частині спини

Біль у нижній частині спини є дуже поширеним станом, який описують як біль, напругу м'язів або скутість у ділянці нижче реберного краю. Він часто пов'язаний із травмою, різкими рухами або поганою механікою тіла; за оцінками, 84% загального населення відчували цей стан принаймні один раз у дорослому віці (Hou D. et al., 2010). Учені під керівництвом доктора М.А. Mibielli у 2020 році представили результати дослідження, в якому порівнювали ефективність лікування болю в попереку за допомогою комбінації нуклеотидів – УТФ і ЦМФ – і вітаміну В₁₂ та комбінації вітамінів В₁, В₆ і В₁₂. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NUBES взяли участь 634 пацієнти. Впродовж 60 днів спостерігали за двома групами учасників, які отримували або нуклеотиди + вітамін В₁₂ (група А, n=317), або лише вітаміни групи В (група Б, n=317).

Виявилося, що зниження показників за ВАШ після 30 та 60 днів лікування було статистично значущим (p<0,0001) в обох групах, причому в групі А спостерігалось більше зниження під час 2-го візиту (p<0,0001). Покращення оцінки за шкалою функціональних порушень Роланда – Морріса на ≥5 балів відбулося в 99% учасників із кожної групи, а зменшення відстані від пальців до підлоги на ≥3 см відбулося в усіх пацієнтів. Учені підкреслили, що протягом періоду досліджуваного лікування 75 (24%) учасників із групи А та 105 (33%) із групи Б повідомили про побічні ефекти. 24 пацієнти з останніх припинили лікування через побічні реакції. Побічні реакції, які спостерігалися під час лікування, відповідали відомому профілю безпеки обох методів терапії.

В іншому дослідженні вчені з Азербайджану порівнювали ефективність піримідинових нуклеотидів та інтерференцтерапії у хворих на вертеброгенні радикулопатії (Гусейнова С.Г., Имамвердиева С.С. и соавт., 2017). Вони відзначили, що вираженість больового синдрому зменшувалась як у разі призначення виключно інтерференцтерапії, так і в разі комбінування інтерференцтерапії з прийомом нуклеотидів (p<0,001). Однак у групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, спостерігався вираженіший регрес больового синдрому. На тлі такої терапії відзначалось зменшення ділянки іррадіації болю, зменшення її тривалості, що сприяло поліпшенню якості життя. Завдяки ослабленню болю також зменшувалися статико-динамічні порушення, м'язова ригідність, збільшувався обсяг рухів у поперековому відділі хребта, скорочувалися зони гіпостезії.

Науковці оцінили дані електронейроміографії, яку виконували на різних етапах дослідження, та відзначили позитивну динаміку досліджуваних показників. Це дало їм змогу констатувати, що призначення піримідинових нуклеотидів у поєднанні з інтерференцтерапією у хворих на вертеброгенні радикулопатії сприяє посиленню та прискоренню регенераторних процесів периферичних нервів. За словами дослідників, можна вважати, що активізація регенераторних процесів пов'язана з відновленням деяких морфологічних елементів нервової системи та нормалізацією синтезу клітинного метаболізму.

Отже, прийом УТФ і ЦМФ:

- зменшує інтенсивність нейропатичного больового синдрому за периферичних нейропатій;
- зменшує тяжкість функціональних порушень, покращує нейрофізіологічні показники, що може вказувати на поліпшення в ланках нейромоторного апарату;
- не супроводжується побічними реакціями, що можуть змусити пацієнта припинити лікування.

Комбінація нуклеотидів ЦМФ та УТФ довела свою ефективність у терапії больового синдрому та супутніх рухових порушень нижньої частини спини, зумовлених травматичними, метаболічними, кістково-суглобовими причинами. Дані демонструють, що виключно УТФ взаємодіє з рецепторами Р2У клітин Шванна й активує зміни в цитоскелеті гліальних клітин, запускаючи їх регенерацію та демонструючи антиноцицептивну дію при нейропатичному болю. Терапевтичні ефекти цих сполук, зумовлені пришвидшенням регенеративних процесів і відновленням мієлінізації периферичних нейронів, показані як на експериментальних моделях, так і в ході клінічних досліджень.

На відміну від багатьох нуклеотидів, представлених на ринку України переважно у вигляді дієтичних добавок, Нуклео Ц.М.Ф. Форте є лікарським засобом, який містить фіксовану комбінацію УТФ і ЦМФ із доведеною ефективністю. Препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте має дві форми випуску: капсули для перорального застосування та ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій. Рекомендоване дозування Нуклео Ц.М.Ф. Форте – 1 капсула 2 р/добу мінімальним курсом 10 днів або у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції 1 р/добу курсом 6-9 днів.

Підготувала **Юлія Котикович**



Нуклео ЦМФ Форте
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна



- **Відновлює передачу нервового імпульсу**
- **Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів**

Показання. Лікування нейропатії кістково-суглобового (шиас, радикуліт), метаболічного (алкогольна, діабетична полінейропатія), інфекційного походження (оперізувальний лишай) та параліч Белла. Невралгія лицевого, трищелевого, мікроберна невралгія, лямбаго.
Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри.
У разі виникнення побічної реакції, зупинити застосування препарату, проконсультуватися з лікарем.
Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Parkin VJ. Clinical experience of Nucleo CMF Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int J Endocrinol. 2008;6(18):23-25



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

Комплексний ПТСР, аналіз психотравмувальних факторів та їхні наслідки для військовослужбовців

4-6 листопада 2022 року в онлайн-форматі відбувся III конгрес із міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи», під час проведення якого висвітлювалися питання викликів і перспектив психосоматичної медицини в сучасному стресогенному світі, а також розглядалися методи медико-психологічної реабілітації постраждалого від дистресу війни населення України. У своїй доповіді ординатор клініки психіатрії Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ), кандидат медичних наук Інна Олександрівна Черненко розтлумачила поняття комплексного посттравматичного стресового розладу (ПТСР), а також проаналізувала психотравмувальні фактори та їхні наслідки для здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України.



I.O. Черненко

На початку своєї промови спікерка зауважила, що війна, яка триває на території України, завдала значних руйнувань не лише в економічній, а й у соціально-побутовій сфері, оскільки бойові дії спричиняють руйнування житла населення, розлучають сім'ї, відбирають у меншого покоління дитинство, жорстоко вбиваючи, катуючи, грабуючи громадян України, бажаючи знищити українське населення в особливо жорстокий та цинічний спосіб усупереч усім міжнародним конвенціям і правилам ведення війни. І ті нелюдські страждання та жертви, які переживають сьогодні українці, неминуче впливають на психічне здоров'я наших громадян.

Проте поширення психічних захворювань серед українців спостерігалось і до повномасштабної війни. Щороку 1,2 млн українців (3% всього населення України) страждають на психічні захворювання; 2 млн щороку стають пацієнтами психіатричних лікарень. Водночас кожен третій українець має різноманітні нервові розлади. І наразі Україна посідає перше місце в Європі за кількістю психічних розладів, тому слід докладати якнайбільше зусиль для того, щоб мінімізувати кількість психічних порушень та зменшити негативні наслідки хронічного стресу серед населення.

Посттравматичний стресовий розлад

Комплексний ПТСР (також відомий як розлад екстремального стресу) – це стан, який розвивається в осіб, котрі мають пролонговану в часі психічну травму внаслідок різних життєвих подій (наприклад, війна, тривале жорстоке поводження з дітьми, фізичне чи сексуальне насильство, катування, перебування в заручниках або у військовому полоні). Комплексний ПТСР також визначається як розлад, який перекриває симптоми ПТСР в аспектах складності та тривалості віктимізації. Багато дослідників визначили комплексний ПТСР як підтип ПТСР, що є наслідком індивідуального досвіду соціальної або міжособистісної травми, пов'язаної з її неминучим тривалим впливом на особистість протягом тривалого часу.

ПТСР на відміну від комплексного ПТСР розвивається внаслідок перенесеної зазвичай однієї значущої сильно вираженої психологічної травми (ДТП, пожежа, зґвалтування), тоді як комплексний ПТСР є результатом тривалих, повторюваних, множинних травматичних подій (участь у тривалих бойових діях, перебування у військовому полоні, жертви насилля і тортур, заручники, які утримувалися в ізольованих камерах, психологічне насилля в сім'ї). Комплексний ПТСР часто виникає ще в дитинстві, оскільки його розвиток тісно пов'язаний з відчуттям прив'язаності до близької людини, довірою, захищеністю, а усвідомлення зради, відчуття покинутості, самотності, самоусунення близької людини травмує особистість із глибини, що і призводить до формування комплексного ПТСР.

Інна Олександрівна звернула увагу на зміни, які відбулися в Міжнародній класифікації хвороб (МКХ) 11-го перегляду, а саме на рубрику неврозів, оскільки її назву змінено на таку: «Розлади, специфічно пов'язані зі стресом». І вже в МКХ 11-го перегляду ПТСР представлено трьома кластерами, а саме повторними переживаннями, які можуть проявлятися нав'язливими відтвореннями, флешбеками, жахами, уникненням внутрішніх або зовнішніх стимулів, надмірною пильністю, котра може виявлятися як надмірна реакція на різкий звук (здрогання від різких та гучних звуків), що, своєю чергою, свідчить про підвищений чотирихолмний рефлекс. Також у новій

рубриці надано термін комплексного ПТСР. Виокремлюють дві великі групи симптомів, пов'язані з комплексним ПТСР: пов'язані з ПТСР та симптоми, пов'язані з порушенням самоорганізації. Останні, своєю чергою, класифікують на три групи: міжособистісні проблеми (відсутність почуття близькості, довіри, труднощі в підтриманні стосунків), негативна самооцінка (почуття провини, сорому, нікчемності, меншовартості), проблеми в регуляції афекту (підвищена емоційна реактивність, дисоціативне переживання чи емоційне заціпеніння).

Психотравмувальні фактори

Про високу ймовірність виникнення комплексного ПТСР може свідчити психотравма в минулому, особливо якщо це була тривала психотравмувальна подія. Також припустити комплексний ПТСР можна, коли в особистості з'являються відчуття безпорадності, вона не має підтримки та проявляє різноманітні емоційні реакції (наприклад, плач, тремтіння, блювання, відчуження від колег по роботі, товаришів).

Наразі в Україні в умовах повномасштабної війни питання комплексного ПТСР набуває все більшої актуальності, особливо серед військовослужбовців, оскільки саме ця категорія населення піддається найбільшій кількості психотравмувальних факторів. До основних факторів, які впливають на військовослужбовців, належать:

- ✓ надзвичайна інтенсивність бойових дій, швидка зміна ходу бойових дій, очікування загострення конфлікту;
- ✓ відчуття покинутості, безвиході через загибель командира чи відчуття зради через полишення ним бойових позицій з різних причин;
- ✓ перебування в полоні з тривалим фізичним знущанням і моральним приниженням;
- ✓ необхідність бачити тіла загиблих побратимів;
- ✓ загроза підризу на вибухівці, страх, очікування несподіваного ракетного удару;
- ✓ реальна загроза життю, яка виникла під час розміщення на позиціях без належного захисту, загроза загибелі від кулі снайпера.

За мірою збільшення тривалості перебування в бойових обставинах в особи закріплюється пам'ятний слід нових поведінкових звичок і стереотипів, які мають першочергове значення для виживання та виконання поставлених задач, тому ці пристосувальні трансформації за межами життєво небезпечної ситуації постають негативними, дезадаптувальними й утворюють осьову симптоматику бойових стресових розладів.

Під впливом комплексної бойової психічної травми спостерігається дезінтеграція особистості, формується т. зв. комбатантна акцентуація, яка характеризується суїцидальною (втеча із ситуації), агресивною, кримінальною поведінкою, хронічною тривожністю, імпульсивністю, готовністю до виникнення обтяжливих переживань з коливанням вітального тону з злобою, тугою та страхом. Потрібно пам'ятати, що комплексний ПТСР передбачає декілька травматичних подій на довгостроковій основі, а це із плином часу може спричинити зміну особистості. За різними даними, від 24 до 27% військовослужбовців зі встановленим діагнозом ПТСР вчиняють спробу суїциду, тому це явище є надзвичайно негативним для населення. За даними американських дослідників, тривала війна на визначеній території призводить до збільшення кількості розладів психічної сфери з піком суїцидальних дій на 8-му році військових дій, що

і можна прослідкувати наразі. Доповідачка зауважила, що цю тенденцію почали спостерігати приблизно рік тому, але повномасштабне вторгнення на територію України дещо відтермінувало пік розвитку суїцидів у військовослужбовців.

Згідно зі статистичними даними, в 2020 році в Харківській, Дніпропетровській, Запорізькій, Одеській областях спостерігалася найбільша кількість суїцидальних спроб порівняно з іншими регіонами України, але на цих територіях у цей період часу не відбувалося бойових дій. Проте відносно близьке розташування до лінії фронту збільшило ризик суїцидальних дій на цих територіях. Ці явища та дані потребують подальшого дослідження, однак з огляду на наявність досвіду американських колег не варто ігнорувати дані цієї статистики, а потрібно бути готовими до відтермінування піку суїцидів після перемоги України.

Діагностика та лікування

Перспективним у підвищенні ефективності та якості раннього (доклінічного) надання психіатричної допомоги комбатантам є використання новітніх інструментальних методів дослідження характерних змін із боку ока й око-рухового апарату за допомогою окулографії. Окулографія із застосуванням специфічного тестового аудіоподразника – це принципово новий підхід у ранній діагностиці, отже, й у профілактиці доклінічного ПТСР і запобіганні суїцидів. Давно відзначено, що звуки та картини, які ми бачимо, впливають на пам'ять, оскільки людина відтворює інформацію і досвід, що були в уяві, око набуває характерних змін руху.

Важливою подією в діагностиці ПТСР стало відкриття біоофтальмологічних маркерів ПТСР групою науковців Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» та ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса). В 2020 році це відкриття надало можливість апаратно об'єктивізувати психічні порушення постстресової етіології. Дослідників, які брали участь у відкритті біоофтальмологічних маркерів, нагороджено Державною премією України в галузі науки і техніки. Варто зазначити, що українські науковці на 3 роки випередили британських колег, які теж займалися дослідженням маркерів ПТСР.

Лікування комплексного ПТСР потребує команди кваліфікованих спеціалістів, а також часто – і тривалого терміну. Метою лікування в разі цього розладу є редукція симптоматики з намаганням одужати та стимуляцією пацієнта до якнайшвидшого відновлення якості життя. Виокремлюють також таку важливу складову, як профілактика і лікування коморбідних станів, особливо відмова від вживання психоактивних речовин, оскільки коморбідні стани часто загострюються на тлі комплексного ПТСР та ускладнюють ведення пацієнтів. Безумовно, у відновленні нормального стану особистості не менш важливу роль відіграють підвищення рівня адаптації, відновлення почуття безпеки, довіри та повернення міжособистісних взаємодій, соціального функціонування. Наприкінці доповіді Інна Олександрівна зазначила, що особливу увагу необхідно приділити інтеграції травми в життя та створенню конструктивної схеми поведінки (ризик, безпека, захист).

І.О. Черненко наголосила, що наведені дані свідчать про необхідність знання механізму виникнення комплексного ПТСР, методів запобігання цьому розладу в разі встановлення діагнозу, а також на правильному та коректному лікуванні цієї патології. Оскільки війна в Україні досі триває, термін комплексного ПТСР із кожним днем набуває усе більшої актуальності, тому лікарі повинні бути обізнаними та підготовленими до впровадження заходів профілактики комплексного ПТСР, а також надання допомоги як цивільному населенню, так і військовослужбовцям.

Підготувала **Олександра Гуменюк**

Особливості ведення пацієнтів із вертеброгенним болем в умовах воєнного часу: на стику рекомендацій

Больові синдроми, зумовлені патологією хребта, є однією з найпоширеніших проблем сучасної медицини. Надзвичайно гостро це питання постало саме в умовах воєнного часу, коли майже кожен другий пацієнт звертається до лікаря зі скаргами на біль у спині. Сучасні парадигми у веденні хворих із вертеброгенним болем у межах науково-практичної конференції обговорювали провідні українські спеціалісти-практики з різних галузей під час онлайн-семінару Академії сімейного лікаря «На прийомі у сімейного лікаря: найбільші руйнації, які завдає стрес», що відбувся 14-15 лютого в Києві. На запитання учасників конференції щодо особливостей ведення пацієнтів із вертеброгенним болем в умовах воєнного часу докладно відповіла професор кафедри терапії Української військово-медичної академії, кандидат медичних наук Мар'яна Миколаївна Селюк.



М.М. Селюк

Пацієнту було призначено комплексне лікування: медикаментозна терапія, засоби для місцевого застосування, пояс-корсет, лікувальний масаж (поза загостренням), голкорексотерапія, лікувальна фізкультура (поза загостренням). Згідно із сучасними рекомендаціями препаратами першого ряду для лікування вертеброгенного болю є НПЗП, міорелаксанти у вигляді монотерапії або в комбінації з НПЗП. Слід підкреслити, що НПЗП потрібно призначати коротким курсом у мінімальній дозі, перевагу віддавати препаратам із доведеною безпекою й ефективністю.

Вказаним критеріям цілком відповідає ацеклофенак (Аертал), який і було призначено пацієнту. Цей препарат займає проміжну позицію між селективними та неселективними представниками зазначеного класу лікарських засобів. За перорального застосування він швидко всмоктується, максимальна концентрація в крові досягається протягом 1,25-3 год, біодоступність наближається до 100% і не залежить від прийому їжі.

Ацеклофенак добре проникає в синовіальну рідину, де концентрація досягає приблизно 60% у плазмі крові. Згідно з результатами дослідження M.J. Lioriente Melero та співавт. ацеклофенак продемонстрував найвищий профіль безпеки для шлунково-кишкового тракту порівняно з іншими НПЗП (ризик кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту на тлі застосування ацеклофенаку становив 1,7 на 1000 пацієнто-років). Препарат характеризується невисоким ризиком токсичного ураження печінки та нирок, а також дуже незначним ризиком інфаркту міокарда й серцевої недостатності.

На сьогодні добре відомо, що додавання міорелаксантів до НПЗП може значно скоротити (в середньому до 10 днів) тривалість дорсалгії, тому нашому пацієнту було вирішено призначити також Мідокалм (толперизон). Це міорелаксант центральної дії для лікування спастичності як центрального, так і периферичного генезу. Мідокалм інгібує генерацію потенціалу дії та сприяє зниженню центральної сенситизації, пригнічує звільнення глутамату, зменшує збудливість центральних ноцицептивних нейронів, надходження больових імпульсів у центральну нервову систему. Засіб має потрійну дію: зменшує м'язовий спазм, покращує кровообіг та усуває біль, тим самим ефективно перешкоджаючи хронізації больового синдрому. Мідокалм на відміну від інших міорелаксантів не спричиняє седатції, загальної м'язової слабкості, зниження системного артеріального тиску, запаморочення та координаторних порушень. Ефективна схема лікування передбачає 7 днів внутрішньом'язового призначення препарату по 1 ампулі вранці та ввечері з переходом на пероральний прийом по 1 таблетці 3 рази на день (450 мг на добу) протягом 14 днів.

У нашого пацієнта комбінацію Мідокалм + Аертал було призначено за такою схемою: Мідокалм внутрішньом'язово по 1 ампулі (вранці та ввечері) протягом 5 днів із подальшим переходом на його таблетовану форму (по 1 таблетці 150 мг тричі на добу) протягом наступних 11 днів; Аертал 100 мг двічі на добу перші 2 дні, а потім Аертал 100 мг 1 раз на добу 7 днів. Через 15 днів у пацієнта відсутні будь-які скарги на біль у спині, у зв'язку із чим його виписано для подальшого проходження служби. Отже, комбінація Мідокалм + Аертал дала можливість досягти чудових результатів, допомігши розірвати хибне коло (біль → спазм → біль) і запобігти розвитку хронічного болю.

Підготувала Христина Воськало

Наскільки поширеною є проблема дорсалгії в сучасному суспільстві та біль якої локалізації трапляється найчастіше?

– Дорсалгія – це біль і відчуття м'язової напруги або ригідності в межах спини. Може стосуватися шийного, грудного чи поперекового відділу хребта й іррадіювати, відповідно, вздовж однієї або обох верхніх кінцівок (шийний радикуліт) до тулуба (міжреберні нерви) або вздовж однієї або обох нижніх кінцівок (поперековий або кризовий радикуліт). Дорсалгія може бути: вертеброгенною, тобто пов'язаною з патологією хребта, та невертеброгенною, яка спричинена розтягненням м'язів і зв'язок, психогенними чинниками, соматичними захворюваннями. Залежно від інтенсивності та тривалості больових відчуттів дорсалгію поділяють на гостру (<4 тиж), підгостру (від 4 тиж до 3 міс) і хронічну (>3 міс). Ці часові проміжки обов'язково потрібно враховувати

лікарям, щоб запобігти хронізації патологічного процесу. Гостра дорсалгія приблизно у 20% пацієнтів переходить у хронічну, нерідко спричиняючи значні порушення окремих органів і систем.

Існує чимало причин дорсалгії, зокрема міжхребцеві грижі, остеопороз, сколіоз, сидячий спосіб життя або робота в неправильному положенні, фізичні навантаження та перерозтягнення спинних м'язів, переохолодження, травми спини, дефіцит вітамінів групи В тощо. Близько 90% людей протягом життя мають епізод вертеброгенного болю тієї чи іншої локалізації. У переважній більшості випадків (40-80%) це біль у нижній ділянці спини, який часто має рецидивний перебіг. Згідно з матеріалами VIII Всесвітнього конгресу, присвяченого болю, біль у нижній ділянці спини є другою за частотою після респіраторних захворювань причиною звернення по медичну допомогу та третьою причиною госпіталізації.

Які причини дорсалгії є найпоширенішими?

– За етіологією біль у поперековому відділі хребта може бути вертебральним (спондилоз, спондилоартроз), міогенним (міофасціальний біль), зумовленим радикулопатією. Докладніше слід розглянути саме міофасціальний біль, який є найпоширенішим. Зазвичай він локалізується в нижній ділянці спини у зв'язку з найбільшим навантаженням, що припадає на поперековий відділ хребта, і може бути ізолюваним. Міофасціальний біль, який часто супроводжується м'язовим спазмом або напругою м'язів (рефлекторна реакція на біль), за відсутності відповідного лікування має схильність до переходу в хронічну форму. Патогенез хронізації болю можна описати так: біль → м'язовий спазм → дегенеративні зміни в тканинах → емоційний стрес → локальна ішемія в тканинах.

Який цікавий випадок дорсалгії ви можете навести з власної клінічної практики?

– До лікаря звернувся військовослужбовець 42 років зі скаргами на гострий біль у поперековій ділянці з періодичною іррадіацією в ліву нижню кінцівку, що інколи супроводжувалося її онімінням. Часом біль змінювався на ниючий або тупий. Вага – 89 кг, зріст – 187 см. З анамнезу відомо, що чоловік несе службу за контрактом із 2014 року. Від 22.04.2022 по 10.01.2023 перебував у зоні бойових дій, постійно застосовував амуніцію вагою близько 30 кг. Біль у спині турбує останні три роки, самостійно застосовував ін'єкційні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що давали тимчасовий ефект. На час обстеження біль гострий (із переходом у ниючий), локалізується в попереку, змінюється залежно від положення тіла, іррадіює в ліву нижню кінцівку. Розлади сечовипускання та дефекації відсутні. Пацієнт не відповідає жодному з критеріїв «червоних прапорців» (вік <20 або >55 років, немеханічний біль (не пов'язаний із часом й активністю), біль у грудному відділі хребта, анамнез онкопатології, прийом стероїдів, ВІЛ, загальне нездужання зі втратою маси тіла, поширені неврологічні симптоми, структурні деформації хребта), що дає змогу виключити інші небезпечні захворювання та стани, які здатні спричинити дорсалгію.

Також варто звернути увагу на «жовті прапорці»: переконаність пацієнта в небезпеці болю для його життя та працездатності, в невиліковності захворювання, більший ефективності пасивних методів лікування, демонстративна поведінка з обмеженням фізичної активності, наявність депресії та тривожності, утруднення соціальної адаптації. Перелічені патологічні установки пацієнта можуть зменшувати ефективність лікування та призводити до хронізації процесу. У нашого пацієнта такі переконання були також відсутні.

За результатами магнітно-резонансної томографії поперекового відділу хребта було виявлено протрузії на рівні L4-L5 задньомедіально та L5-S1 парамедіально з акцентом уліво. **Клінічний діагноз: хронічний дискогенний попереково-кризовий радикуліт із переважним ураженням корінців L5-S1 ліворуч із розвитком стійких помірно виражених больового та м'язово-тонічного синдромів. Фаза загострення.**

РЕКОМЕНДОВАНА СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ



Коротка інструкція для медичного застосування препарату МІДОКАЛМ

Склад. Таблетки: діюча речовина: толперизону гідрохлорид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 150 мг толперизону гідрохлориду. Ін'єкції: діючі речовини: толперизону гідрохлорид, лідокаїну гідрохлорид; 1 мл розчину містить 100 мг толперизону гідрохлориду і 2,5 мг лідокаїну гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти з центральним механізмом дії. Код АТС M03B X04. **Показання.** Таблетки. Симптоматичне лікування м'язового спазму у дорослих після перенесеного інсульту. Ін'єкції. М'язова спастичність, включаючи постінсультну спастичність, у випадках, коли ін'єкційна форма є методом вибору. **Протипоказання.** Таблетки. Гіперчутливість до діючої речовини або подібного з нею за хімічним складом еперизону, або до будь-якої з допоміжних речовин. Міастенія гравіс. Період годування груддю. Ін'єкції. Гіперчутливість до діючих речовин або подібного з толперизоном за хімічним складом еперизону, а також до будь-якої з допоміжних речовин та до інших амідних місцевозонестезуючих засобів. Міастенія гравіс. Період годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Таблетки, ін'єкції. Нечасто (≥1/1000, <1/100): анорексія, безсоння, порушення сну, головний біль, запаморочення, сонливість, гіпотонія, відчуття дискомфорту в животі, діарея, сухість слизової оболонки порожнини рота, диспепсія, нудота, м'язова слабкість, міалгія, болі в кінцівках, астения, дискомфорт, підвищена стомлюваність. Ін'єкції. Часто (≥1/100, <1/10): почервоніння у місці введення. **Упаковка.** Таблетки. 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 50 мг або по 150 мг у блистері, по 3 блистери в картонній упаковці. Ін'єкції. По 1 мл в ампулі з коричневого скла, по 5 ампул у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Р. п.: № UA/7535/01/01, № UA/7535/02/01, № UA/7535/02/02; Наказ МОЗ України №1921 від 10.09.2021.

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

1. Мищенко Т.С., Харина К.В. Ефективність та безпека препарату Мідокалм у лікуванні постінсультної спастичності // Міжнародний неврологічний журнал. — 2016. — № 5(83).



GEODEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

Р60286785/UK

Роль тромбоцитів у запаленні й інфекції

Тромбоцити являють собою без'ядерні гемопоеитичні клітини дископодібної форми. Вони відіграють значну роль у системі гемостазу [1]. Проте останнім десятиліттям з'явилися наукові дані про те, що їхні функції виходять за рамки системи згортання крові. Нещодавні дослідження показують їхню участь як одного із ключових регуляторів у запаленні та внутрішньосудинному імунитеті.

Тромбоцити безпосередньо розпізнають патогени, активують й рекрутують лейкоцити в осередку запалення та інфекції, а також модулюють поведінку лейкоцитів, підвищуючи їхню здатність до фагоцитозу, знищення патогенів, стимулюючи унікальні ефекторні функції, як-от продукування нейтрофільних пасток. Водночас тромбоцити беруть участь у природному імунитеті, відіграють вирішальну роль у вроджених й адаптивних імунних реакціях та екстенсивно взаємодіють з ендотеліальними клітинами, різними патогенами, а також майже з усіма відомими типами імунних клітин, у т. ч. нейтрофілами, моноцитами, макрофагами, лімфоцитами. Крім того, тромбоцити впливають на загоєння ран, інтегруючи складні каскади між своїми медіаторами, які включають різні цитокіни, трансформувальні та тромбоцитарні фактори росту, ендотелій судин. Останні дані свідчать про те, що тромбоцити відіграють значну роль у патогенезі злоякісних новоутворень, утворюючи складні, двоспрямовані взаємодії з пухлинними клітинами.

Для підтримання адекватного гемостазу потрібна лише частина популяції тромбоцитів. Надмірна їхня кількість дозволяє цим клітинам виступати в ролі перших та основних «циркулювальних вартів» для розпізнавання чужорідних тіл, активуючи протимікробний захист, визнаючи наявність патогенів через їхні множинні імунні рецептори [2-6].

Роль тромбоцитів у запаленні

Запалення є комплексом реакцій вродженої імунної системи на патологічні подразники, як-от мікроби, патогени або стандартні молекулярні структури (патерни), пов'язані з ушкодженням. Локальне запалення має такі класичні симптоми: *dolor* (біль), *calor* (жар), *rubor* (почервоніння), *tumor* (припухлість) та *functio laesa* (втрата функції). Ці ознаки були вперше описані вченими стародавньої медицини Aulus Cornelius Celsus і Claudius Galenus понад 2000 років тому, але вони не втратили свого значення й сьогодні [7]. Місцеве запалення поширюється на обмежену ділянку тканини чи будь-який орган, а системне – на якусь систему організму. Часто локальне запалення набуває системного характеру. Системне запалення виникає при масивній травмі, хронічних захворюваннях або у відповідь на інфекцію. Клінічні реакції за системного запалення передбачають зміну температури тіла, підвищення частоти пульсу, прискорене дихання, лихоманку, лейкопенію та інші симптоми. Водночас спостерігається рекрутування імунних клітин, як-от нейтрофіли та моноцити, стінкою судини з подальшим їхнім проникненням до тканин. Окрім цього процесу запалення також включає декілька інших механізмів, наприклад, залучення системи комплементу, кінінової системи, зміна тону судин.

Тромбоцити як медіатори, що регулюють запалення

Крім участі в системі гемостазу, тромбоцити виконують багато інших функцій, зокрема і при запаленні [8]. Вони містять низку запальних пептидів та білкових медіаторів, деякі з яких мають здатність синтезуватися *de novo*, тоді як інші зберігаються і секретуються з гранул (α-гранули, щільні гранули, лізосоми) [9]. Ці гранули зберігають багато важливих тромбоцитарних запальних та імунних медіаторів, які швидко вивільняються після активації тромбоцитів, при цьому тромбоцити збільшуються в розмірах,

Таблиця 1. Запальні медіатори, що синтезуються або зберігаються в гранулах тромбоцитів			
Речовини	Тип медіаторів, сімейство	Зберігаються або синтезовані	Біологічна активність
Гістамін	Медіатор запалення	Депонується в δ-гранулах	Регуляція проникності судин
Серотонін (5-HT)	Потужний модулятор запалення	Зберігання в δ-гранулах	Агрегація тромбоцитів та вазоконстрикція
PF4 (CXCL4)	Хемокін	α-гранули	Рекрутування нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин
RANTES (CCL5)	Хемокін	α-гранули	Прозапальний хемокін, що рекрутує лейкоцити в осередку запалення
β-тромбоглобулін	Хемокін	α-гранули	Активує та рекрутує клітини в осередку запалення
IL-1α та IL-1β	Прозапальні цитокіни	Синтезовані	Сильна прозапальна дія
Тромбоксан	Ейкозаноїд	Синтезований	Диференціація Т-клітин, активація моноцитів
P-селектин, фібриноген, фактор фон Віллебранда, PAF (фактор активації тромбоцитів)	Адгезивні глікопротеїни	α-гранули	Сприяють взаємодії між тромбоцитами, лейкоцитами, білками плазми і стінкою судин. Активація тромбоцитів, хемотаксис
Поліфосфати	Фосфати	Щільні гранули	Посилення запальної реакції
АДФ	Нуклеотид	Щільні гранули	Активація тромбоцитів, лейкоцитів, ендотеліальних клітин
Серотонін	Моноамін	Щільні гранули	Функціонування дендритних та Т-клітин
Глутамат	Амінокислота	Щільні гранули	Т-клітинний трафік
TNF-α	Цитокін	α-гранули	Багатофункціональний прозапальний цитокін
TGF-β	Трансформувальний фактор росту	α-гранули	Контролює проліферацію, клітинне диференціювання та інші функції
Інтерлейкін-8 (CXCL8)	Хемокін	α-гранули	Слугує хемокіном для нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів та еозинофілів
TARC (CCL17)	Хемокін	α-гранули	Діє як потужний хемоатрактант для Т-хелперних та Т-регуляторних клітин
MIP-1α	Цитокін	α-гранули	Активація нейтрофілів і еозинофілів
CD40L	Суперсімейство TNF	α-гранули	Активація антигенпрезентувальних та ендотеліальних клітин

проникають до осередків запалення, виділяють значну кількість прозапальних речовин із внутрішньоклітинних гранул [10]. Слід зазначити, що >300 видів білків та інших біологічно активних речовин акумульовано в гранулах активованих тромбоцитів [11]. Деякі з найпоширеніших із них включають β-тромбоглобулін, фібриноген, фактор фон Віллебранда (VWF), фактори інгібування фібринолізу, коагуляційні фактори V і XI, ангіогенний та мітогенні фактори, імуноглобуліни, мембранні білки, серотонін тощо. Активовані тромбоцити мають арсенал індукторів запалення, який містить P-селектин, sCD40L, IL1β, HMGB1, сімейство хемокинових лігандів CCL, до якого належать CCL3 (MIP1α), CCL5 (RANTES) і CCL7 (MIP3), а також сімейство CXCL, як-от CXCL1, CXCL4 (PF4), CXCL5, CXCL7. Вивільнення цих цитокінів, хемокинів та ейкозаноїдів при активації дозволяє тромбоцитам залучати лейкоцити до місця запалення чи ушкодження. В таблиці 1 перелічені деякі медіатори запалення (синтезовані та/або зберігаються в гранулах) тромбоцитарного походження.

В α-гранулах тромбоцитів містяться великі білки, багато з яких беруть участь у регуляції запальної реакції [12, 13]. Серед них виокремлюється тромбоцитарний фактор 4 (PF4) – найпоширеніший білок, що секретується активованими тромбоцитами. На його частку припадає ≈25% вмісту α-гранул [14]. Він функціонує як хемоатрактант для моноцитів. PF4 прискорює атерогенез, викликаючи запалення судин, а також сприяє затримці ліпопротеїнів у судинній стінці, що спричиняє атеросклероз. Цей тромбоцитарний фактор усуває повну взаємодію ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності) з їхніми рецепторами, спонукаючи ліпопротеїни затримуватися на поверхні клітини, а не зазнавати катаболізму [15]. Тромбоксан A2 (TxA2) тромбоцитарного походження продукується *de novo* з арахідонової кислоти, сприяє активації та агрегації тромбоцитів і вивільненню цитокінів [16]. Інтерлейкін (ІЛ) 1α секретується тромбоцитами, сприяє експресії молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1 на ендотеліальних клітинах. Він також прискорює трансендотеліальну міграцію нейтрофілів і призводить до такого хронічного запального захворювання,

як розсіяний склероз [17]. Тромбоцитарні ІЛ-1α та ІЛ-1β відіграють прозапальну роль при ревматоїдному артриті [18]. Крім зберігання, тромбоцити можуть синтезувати біологічно активні білки. Наприклад, активація тромбоцитів призводить до синтезу проІЛ-1β [19]. Цікаво, що синтез проІЛ-1β пригнічувався нейтралізацією інтегрину бета-3. Це означає, що пряма антитромбоцитарна терапія може мати протизапальний ефект. ІЛ-1β із тромбоцитів викликає активацію рецепторів ендотеліальної адгезії та вивільнення прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8 з ендотеліальних клітин. ІЛ-1β також відповідає за активацію NF-κB в ендотеліальних клітинах, необхідного для транскрипції запальних генів MCP-1 та ICAM-1. Фактор росту тромбоцитів (PDGF) може бути в ролі хемоатрактанту для моноцитів та еозинофілів. Хемокін RANTES (Regulable upon Activation Normally T-cell expressed and Secreted, регулятор активації процесів експресії та секреції нормальних Т-лімфоцитів) рекрутує моноцити в ендотелії у P-селектин-залежний спосіб. RANTES відіграє істотну роль при багатьох запальних захворюваннях, у т. ч. астмі, атеросклерозі та реакції гіперчутливості уповільненого типу [20, 21]. Серед інших хемокинів, що походять із тромбоцитів, запальний білок макрофагів (MIP)-1α індукує хемотаксис лейкоцитів *in vivo*. MIP-1α є хемоатрактантом для моноцитів, макрофагів, Т-клітин, нейтрофілів і бере участь у трансендотеліальній міграції у місцях запалення; також він необхідний для нормальної відповіді на певні типи вірусів. У мишей з нульовим MIP-1α розвивається знижена запальна реакція на вірус грипу та міокардит, спричинений вірусом Коксакі [22, 23]. Тромбоцити зберігають велику кількість ліганду прозапальної молекули CD40L. Активовані тромбоцити експресують CD40L (відомий також як CD154), член сімейства факторів пухлинного некрозу. CD40L тромбоцитів може зв'язуватися з мембраною клітин і взаємодіяти з CD40, викликаючи різні запальні реакції, що призводять до місцевого вивільнення молекул адгезії, як-от ICAM1, VCAM1, CCL2 тощо. Крім того, тромбоцити відомі як джерело розчинного CD40L (sCD40L), що може індукувати судинні клітини для експресії E- і P-селектину й ініціювати

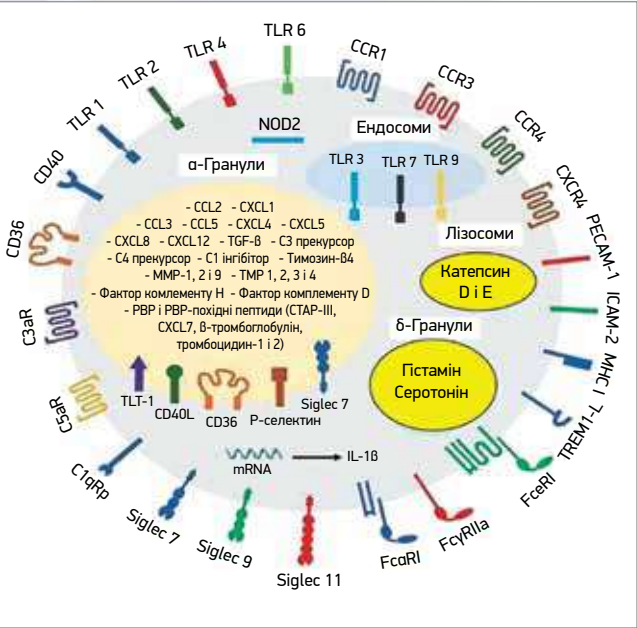


Рис. 1. Імунний арсенал тромбоцитів

вивільнення тканинного фактора та ІЛ-6. Отже, вісь тромбоцитів CD40L – CD40 відіграє центральну роль між тромбоцитом та запаленням, а самі тромбоцити здатні модулювати адаптивні імунні механізми через таку вісь. Взаємодія CD40L із CD40 на ендотеліальних клітинах та макрофагах викликає вивільнення ІЛ-8 і MCP-1, які залучають нейтрофіли й моноцити. Як і ІЛ-1β CD40L індукуює експресію рецепторів адгезії на ендотелії та вивільнення хемокинів, опосередковуючи в такий спосіб рекрутування лейкоцитів. У своїх щільних гранулах тромбоцити містять поліфосфат (поліР). Нещодавно були продемонстровані прозапальні та прокоагулянтні функції поліР [24, 26]. ПоліР, що вивільняється зі стимульованих тромбоцитів, зв'язується з фактором XII, активуючи систему контактної активації, керовану FXII. Вивільнення медіатора запалення брадикиніну призводить до накопичення нейтрофілів та підвищує проникність судин за рахунок зв'язування через рецептор BR2. Herter і співавт. [27, 28] використовували модель тромбоцитів як функцію за гострого ушкодження легень, щоб пояснити роль тромбоцитів у запаленні. Згідно із цією моделлю активовані тромбоцити котяться вздовж і прилипають до запаленого ендотелію, взаємодіючи при цьому з нейтрофілами. Цей процес опосередкований Р-селектином, який є інтегральним мембранним глікопротеїном, що експресується тромбоцитами, ендотеліальними клітинами, макрофагами й атеросклеротичними бляшками. Він експресується на поверхні активованих тромбоцитів і на ендотеліальних клітинах.

Отже, тромбоцити зберігають та вивільняють значну кількість медіаторів запалення. Ці молекули можуть сприяти різним захворюванням, пов'язаним із запаленням (рис. 1).

Багатофункціональна роль тромбоцитів у запальних реакціях наведена в таблиці 2.

Таблиця 2. Роль тромбоцитів у запальних реакціях
Роль тромбоцитів у запальних реакціях
- Зв'язують і активують лейкоцити в кровообігу, сприяючи ефektorним функціям - Виділяють розчинні медіатори, як-от CD40L, що активують лейкоцити - Медіатори активують ендотелій індукуювання експресії молекул адгезії, дозволяючи ендотелію підтримувати адгезію лейкоцитів - Вивільняють хемоаттрактанти, які можуть осідати на ендотелії, додатково сприяючи рекрутуванню та адгезії лейкоцитів - Тромбоцити приєднуються до ендотелію або субендотеліального матриксу, підтримують адгезію лейкоцитів у судинній мережі - Безпосередньо розпізнають, пов'язують, інтерналізують патогени, ізолюючи та нейтралізуючи їх - Після розпізнавання патогену тромбоцити активуються і дегранулюються, вивільняючи антимікробні медіатори, які безпосередньо вбивають патоген - Зв'язування тромбоцитів із нейтрофілами призводить до індукції вивільнення NET, які знищують циркулювальні патогени - Тромбоцити, що прикріпилися до фагоцитів, можуть передавати сигнали, які посилюють знищення внутрішніх патогенів - Активно «патрулюють» судинну мережу, скануючи її на наявність специфічних патогенів - У разі виявлення специфічних патогенів тромбоцити швидко оточують і блокують патоген

Взаємодія тромбоцитів та нейтрофілів при запаленні

Надходження лейкоцитів до осередку запалення характеризується певною черговістю. Спочатку надходять нейтрофільні гранулоцити, згодом – моноцити та лімфоцити. Нейтрофіли є основними діючими клітинами при хронічних запальних станах і першими з'являються в місцях ушкодження. Вони здійснюють боротьбу із вторгненням

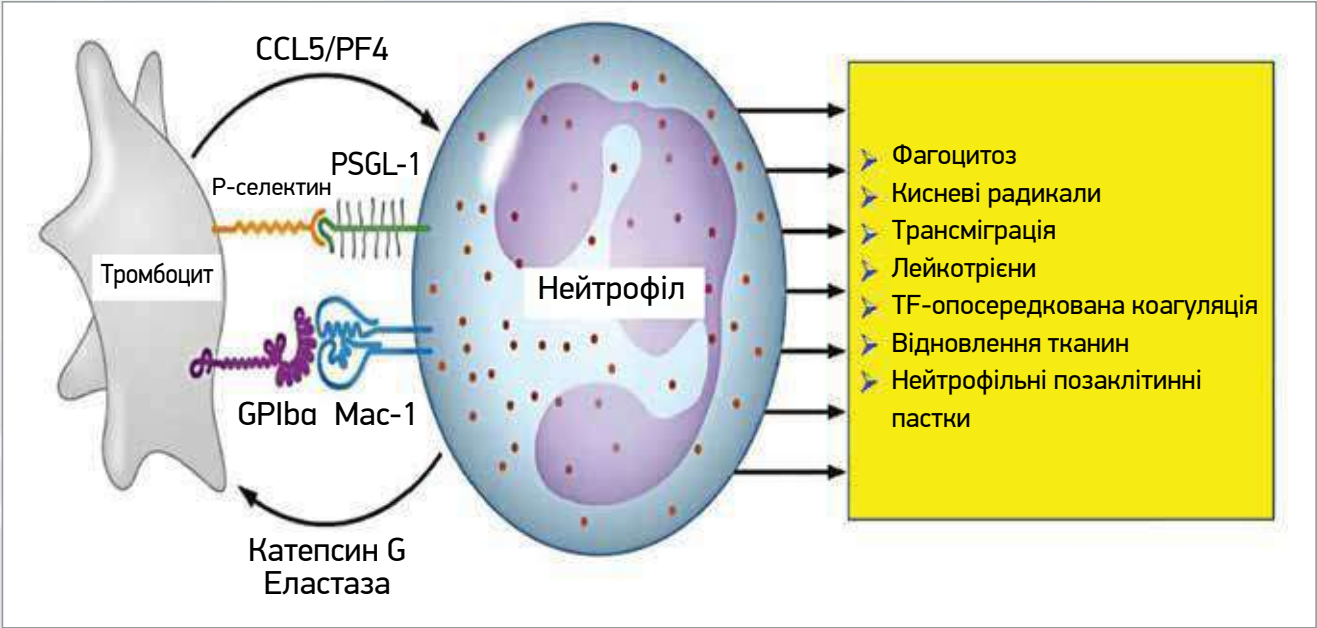


Рис. 2. Механізм взаємодії тромбоцитів і нейтрофілів

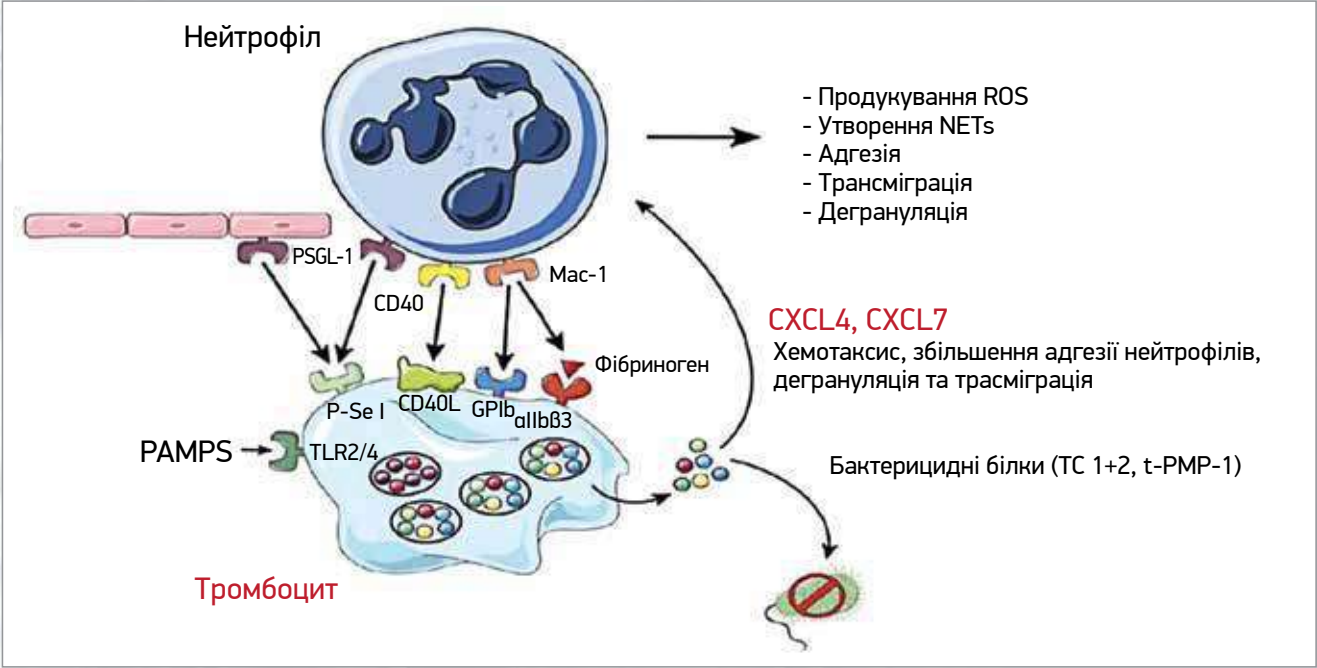


Рис. 3. Утворення тромбоцитами комплексів із нейтрофілами

патогенів за рахунок комбінації фагоцитозу, утворення активних форм кисню ROS (Reactive Oxygen Species) та вивільнення NET. Взаємодія тромбоцитів і нейтрофілів відіграє ключову роль у всіх цих запальних реакціях, оскільки допомагає локалізувати тромбоцити в осередках запалення, потенціює продукцію кисневих радикалів і відіграє ключову роль в активації нейтрофілів для вивільнення NET. За взаємодії між Р-селектином та PSGL-1, а також глікопротеїном Іbа й MAC-1 здійснюється тромбоцитарно-нейтрофільна взаємодія при запальних станах [30, 31]. Крім ролі в локалізації нейтрофілів, активовані тромбоцити здатні ініціювати або посилювати різні реакції нейтрофілів (фагоцитоз, ROS, NET). Ці відповіді ініціюються як прямим контактом, так і вивільненням розчинних медіаторів (CCL5, PF4) [32]. Нейтрофіли, своєю чергою, також вивільняють розчинні медіатори, як-от катепсин G та еластаза, що посилюють тромбоцитарну активність реакції шляхом активації протеаз-активованих рецепторів на тромбоцитах. Цікаво, що ці ферменти, котрі походять з нейтрофілів, є негативними регуляторами адгезії тромбоцитів, оскільки можуть здійснювати протеоліз фактора фон Віллебранда [33]. Утворення NET, опосередковане тромбоцитами, потребує взаємодії тромбоцитів із нейтрофілами за рахунок утворення зв'язку Р-селектину/PSGL-1 або зв'язуванням інтегринів нейтрофілів β2 з GPIIb чи αIIbβ3 на тромбоцитах [34]. На рисунку 2 показані основні рецептор-лігандні пари, що беруть участь у взаємодії тромбоцитів і нейтрофілів (Р-селектин-PSGL1, GPIIb- α IIb β 3), а також шляхи, за допомогою яких тромбоцити посилюють активацію лейкоцитів (вивільненням CCL5 і PF4), отже, й власну активацію (шляхом вивільнення еластази та катепсину G). Ці ефекти тромбоцитарно-нейтрофільної взаємодії включають посилення фагоцитарної активності лейкоцитів, збільшення продукції активних форм кисню, підвищення трансміграції лейкоцитів над ендотеліальним шаром, утворення різних біоактивних лейкотрієнів, активацію згортання через тканинний фактор, опосередковане лейкоцитами відновлення тканин та утворення NET.

Тромбоцити взаємодіють із нейтрофілами через значну кількість рецепторів. Активовані тромбоцити експресують

на своїй поверхні Р-селектин, який зв'язує PSGL-1 на нейтрофілах та ендотеліальних клітинах. CD40L експресується на поверхні тромбоцитів при активації та зв'язує CD40. Mac-1 нейтрофілів пов'язує GPIIb та αIIbβ3 тромбоцитів. Загалом усі ці взаємодії сприяють продукуванню ROS, утворенню NET, адгезії, трансміграції та дегрануляції нейтрофілів. За активації тромбоцитів (зв'язування PAMPs із TLR) відбувається вивільнення бактерицидних білків, як-от TC1+2, які знищують бактерії. Тромбоцити секретують значні кількості CXCL4 та CXCL7, що сприяють адгезії, дегрануляції та трансміграції нейтрофілів (рис. 3).

Тромбоцити й інфекційні захворювання
Тромбоцити та бактерії

Як на своїй плазматичній мембрані, так і всередині тромбоцити можуть переносити різні патогени (віруси, бактерії, паразити) [35-37]. Уперше на зв'язок тромбоцитів із бактеріальною інфекцією звернув увагу С. Levaditi ще в 1901 році, коли зауважив, що тромбоцити формують агрегати з холерним вібрионом [38]. У 1970-х роках С. Clawson і співавт. опублікували перші систематичні дослідження, які підтвердили те, що бактерії можуть зв'язуватися з певними рецепторами тромбоцитів, викликаючи сигнали, котрі призводять до агрегації та дегрануляції внутрішньоклітинного вмісту [39-41]. Активація тромбоцитів бактеріями визначається механізмом адгезії до рецепторів тромбоцитів (GPIIb, GPIIb-IIIa, рецепторів комплементу, FcγRIIa або TLR). Ця адгезія може виникати як через пряму взаємодію між структурами на поверхні бактерій з рецепторами тромбоциту, так і непрямым механізмом, коли бактерії покриваються білками плазми крові (фібриноген, фібрoneктин, фактор фон Віллебранда, фактори комплементу, IgG) і зв'язуються з рецепторами тромбоцитів цих білків плазми крові (рис. 4). Непряма взаємодія виникає, коли бактеріальний адгезин зв'язується з білком плазми або іншими розчинними елементами імунної системи, як-от імуноглобуліни та білки комплементу, які пов'язують бактерії зі специфічним рецептором на поверхні тромбоцитів [42-45].

Далі буде.

СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

 Зменшення
симптомів тривоги

 Додаткова
антидепресивна дія

 Відсутність
залежності¹



¹Інструкція з медичного застосування.

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

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

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

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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

Контакти представника виробника в Україні:

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



K. Garg, H. Tyagi, Велика Британія

Буспірон у нейропсихіатрії: огляд літератури

Вступ

- Буспірон є новим анкіолітичним препаратом із додатковим слабким анти-депресивним і антипсихотичним ефектами (на українському фармацевтичному ринку представлений препарат Спітомін® компанії «Egis»). Наразі це єдиний представник класу серотонінергічних анкіолітиків – азапіронів.
- Уперше буспірон був розроблений групою дослідників на чолі з Mead Johnson [1] у 1986 році як потенційний антипсихотичний засіб. Згодом було встановлено, що препарат зменшує агресію і не впливає на психотичні симптоми [2].
- Схвалений у 1986 році Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для застосування при генералізованому тривожному розладі.
- Відтоді буспірон застосовували переважно як анкіолітичний засіб, утім, останнім часом спектр показань до його призначення розширився, завдяки здебільшого його хорошому профілю безпеки та переносимості, а також нещодавно виявленим нейробиологічним ефектам [1, 3].
- Опубліковані дані щодо можливості ширшого використання буспірону залишаються поодинокими, а клінічні випробування часто є незначними та варіюють за якістю.
- Цей огляд надає клінічно орієнтовані та засновані на доказах підсумки застосування буспірону в нейропсихіатричних установах, вивчення фармакологічних властивостей, а також потенціалу його використання в нейрореабілітаційних установах як основного засобу лікування тривоги і потенційного препарату другої лінії для лікування хронічних нервово-психічних розладів.

Матеріали та методи

- Пошук літератури здійснювали в електронних бібліотеках MEDLINE та PubMed, опублікованих до квітня 2021 року. Як ключові слова використовували «буспірон» І «нейрореабілітація», «буспірон» І «травма головного мозку», «буспірон» І «інсульт», «буспірон» І «травма спинного мозку». Рецензувалися лише англomовні тексти.

Фармакологічні властивості

- Буспірон – частковий агоніст постсинаптичних рецепторів серотоніну-1A (5HT1A) в центральній нервовій системі та повний агоніст пресинаптичних рецепторів 5-HT1A ядра шва, до яких він має високу спорідненість. Це спричиняє інгібування нейронів 5-HT і синтез 5-HT у цій ділянці [2].
- Також показано, що буспірон має слабку спорідненість з рецепторами 5HT-2, тому припускають, що підвищена серотонінергічна активність у мигдалині та провідних шляхах, залучених у формування відчуття страху і тривоги, зумовлює розвиток анкіолітичної дії [3].
- Додатково препарат чинить антагоністичну дію на пресинаптичні дофамінові рецептори D2, D3, D4 і виявляє частковий агонізм до α1-адренорецепторів [1].
- Максимальна рекомендована FDA доза буспірону становить 60 мг/день, але можна використовувати вищі дози за умови їх хорошої переносимості. Передозування буспіроном не спричиняє розвитку серйозних ускладнень, тому вважається безпечним [4].

Використання в психіатрії

- За результатами численних досліджень підтверджено, що ефективність буспірону в лікуванні генералізованого тривожного розладу наближається до ефективності бензодіазепінів. Препарат називають анкіоселективним у зв'язку з відсутністю седації, психомоторних порушень, а також потенціалу розвитку звикання [5].
- Вплив буспірону на депресію не залежить від його протитривожної дії, що свідчить про доцільність призначення в пацієнтів зі змішаним профілем тривоги та депресії [2, 3].
- Дослідження STAR*D продемонструвало можливість використання буспірону як допоміжного засобу при стійкій депресії [6].
- Існує недостатньо доказів щодо ефективності буспірону за інших психічних розладів.

Дискінезії

- Прийом високих доз буспірону, які використовували для лікування пізньої дискінезії, не призводили до погіршення проявів психозу [7].
- Буспірон запропоновано використовувати як потенційний терапевтичний варіант лікування індукованої леводопою дискінезії у разі хвороби Паркінсона [2]. Дослідження «гострого виклику» виявило покращення дискінезії на 20% протягом 3 днів [8].
- Переважно серотонінергічна іннервація мозочка викликала зацікавленість щодо застосування буспірону як потенційного засобу лікування спинно-мозочкових атаксій [2]. Дослідження показали хороший вплив буспірону на легку та помірну атаксію [9, 10].

Інсульт

- Тривога та депресія є поширеними наслідками інсульту, симптоми яких відчувають ≈20% пацієнтів [11].
- Дослідники виявили, що комбінована терапія циталопрамом і буспіроном була кращою, ніж монотерапія циталопрамом у лікуванні постінсультної депресії [12].
- У плацебо-контрольованому дослідженні за участю 72 пацієнтів після перенесеного інсульту буспірон був визнаний ефективним у лікуванні тривоги та депресії, а також покращив прогноз у хворих з інсультом [13].

Поведінка та пізнання

- Органічні нервово-психічні захворювання, в т. ч. черепно-мозкова травма і деменція, можуть також супроводжуватися симптомами збудження та агресії.
- Буспірон може бути кращим препаратом порівняно з іншими у зв'язку з відсутністю взаємодії з іншими препаратами, легкістю моніторингу лікування, відсутністю симптомів відміни, мінімальним впливом на когнітивні функції та седативний ефект [2].
- Доведено, що буспірон позитивно впливає на агресію. Відкриті випробування на людях показали переваги в боротьбі з агресією, пов'язаною з деменцією [14] та когнітивними порушеннями [15].
- Результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження, проведеного в будинках для літніх, продемонстрували, що буспірон є зіставним із галоперидолом у зниженні агресії, забезпечує краще пригнічення тривоги та має сприятливий профіль переносимості [16].
- Деякі дані свідчать про те, що буспірон у поєднанні з мелатоніном має потенціал для лікування великого депресивного розладу, стимулює нейрогенез і покращує когнітивні результати [17].

Висновки

- Буспірон має унікальні властивості серед доступних на сьогодні психотропних фармакологічних препаратів, а також низку потенційних терапевтичних застосувань, що охоплюють широкий спектр неврологічних, психіатричних і поведінкових порушень, характеризується сприятливим профілем безпеки.
- Завдяки впливу на моторну функцію буспірон відкриває перспективні можливості його використання для послаблення дискінезії при хворобі Паркінсона й атаксії.
- Буспірон можна вважати обґрунтованим варіантом контролю дратівливості, збудження та агресії.
- Потенційний синергізм буспірону в поєднанні з мелатоніном, що сприяє нейрогенезу, підвищенню ефективності лікування депресії, когнітивних порушень, відкриває цікаві перспективи для подальших досліджень.
- Можна стверджувати, що сьогодні буспірон недостатньо використовується в нейрореабілітаційних установах.
- Для підтвердження нещодавно виявлених позитивних ефектів буспірону у вищезазначених клінічних ситуаціях необхідні подальші детальніші контрольовані дослідження.

Література

1. Howland RH. Buspirone: Back to the Future. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2015 Nov; 53 (11): 21-4. doi: 10.3928/02793695-20151022-01. PMID: 26535760. 2. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? Brain Res. 2012 Jun 21; 1461: 111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22608068. 3. Wilson T.K., Tripp J. Buspirone. 2021 Aug 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan – PMID: 30285372. 4. Fulton, Bret, and Rex N. Brogren. 1997. Buspirone. CNS Drugs 7 (1): 68-88. 5. Taylor D.P. Buspirone, a new approach to the treatment of anxiety. FASEB J. 1988 Jun; 2 (9): 2445-52. doi: 10.1096/fasebj.2.9.2836252. PMID: 2836252. 6. Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R., Thase M.E., Quitkin F., Warden D., Ritz L., Nierenberg A.A., Lebowitz B.D., Biggs M.M., Luther J.F., Shores-Wilson K., Rush A.J., STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006 Mar 23; 354 (12): 1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa052964. PMID: 16554526. 7. Moss L.E., Neppe V.M., Drevets W.C. Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 1995 Jun; 15 (5): 204-9. PMID: 8102622. 8. Kleedorfer B., Lees A.J., Stern G.M. Buspirone in the treatment of levodopa induced dyskinesias. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991 Apr; 54 (4): 576-7. doi: 10.1136/jnnp.54.4.576-a. PMID: 2056334. PMID: PM C488507. 9. Lou J.S., Goldfarb L., McShane L., Gatev P., Hallett M. Use of buspirone for treatment of cerebellar ataxia. An open-label study. Arch Neurol. 1995 Oct; 52 (10): 982-8. doi: 10.1001/archneur.1995.00540340074015. PMID: 7575226. 10. Trouillas P., Xie J., Adeleine P., Michel D., Vighetto A., Honnorat J., Dumas R., Nighoghossian N., Laurent B. Buspirone, a 5-hydroxytryptamine 1A agonist, is active in cerebellar ataxia. Results of a double-blind drug placebo study in patients with cerebellar cortical atrophy. Arch Neurol. 1997 Jun; 54 (6): 749-52. doi: 10.1001/archneur.1997.00550180059013. PMID: 9193210. 11. Campbell Burton C.A., Murray J., Holmes J., Astin F., Greenwood D., Knapp P. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Stroke. 2013 Oct; 8 (7): 545-59. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00906.x. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23013268. 12. Sun Q.X., Zeng D.Z. & Wang B.H. (2007). Efficacy and Safety of Citalopram Combined with Buspirone in Treatment of Patients with Post-stroke Depression. Chinese Journal of Rehabilitation, 02. 13. Zhang Y.X., Zhang H.L. & Wang H. (2005). Effects of buspirone hydrochloride on post-stroke affective disorder and neural function. Chin J Clin Rehabil. 9, 8-9. 14. Herrmann N., Eryavac G. Buspirone in the Management of Agitation and Aggression Associated With Dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 1993 Summer; 1 (3): 249-253. doi: 10.1097/00019442-199300130-00010. Epub 2013 Jan 28. PMID: 28530926. 15. Ratey J., Sovner R., Parks A. & Rogentine K. (1991). Buspirone treatment of aggression and anxiety in mentally retarded patients: a multiple-baseline, placebo lead-in study. The Journal of clinical psychiatry. 16. Cantillon M., Brunswick R., Molina D., Bahro M. Buspirone vs. Haloperidol: A Double-Blind Trial for Agitation in a Nursing Home Population With Alzheimer's Disease. Am J Geriatr Psychiatry. 1996 Summer; 4 (3): 263-267. doi: 10.1097/00019442-199622430-00011. Epub 2012 Aug 14. PMID: 28531086. 17. Fava M., Targum S.D., Nierenberg A.A., Bleicher L.S., Carter T.A., Wedel P.C., Hen R., Gage F.H., Barlow C. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in major depressive disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery. J Psychiatr.

Головний і лицевий біль при риносинуситі: диференційна діагностика та лікування

Запальні захворювання приносних пазух часто супроводжуються больовими відчуттями – головним і лицевим болем [1]. Неконтрольований гострий біль значно знижує якість життя пацієнтів із цими захворюваннями: спричиняє психоемоційні розлади, знижує працездатність і соціальну активність, сприяє хронізації больового синдрому і збільшує вартість лікування [2]. Призначаючи знеболювальний засіб пацієнту з риносинуситом (РС), варто враховувати не лише анагетичну ефективність препарату, а й швидкість початку дії, частоту побічних ефектів, вплив на основні ланки патогенезу захворювання тощо.

Класифікація

В останню Міжнародну класифікацію головного болю включено категорію вторинного головного болю (ГБ), який, своєю чергою, містить пункт «ГБ при гострому риносинуситі» із застереженням, що інші симптоми РС також присутні [3]. У класифікації розглядається й хронічний РС як причина ГБ. У додатку до класифікації описані варіанти виникнення ГБ за патології слизової оболонки порожнини носа, раковин і перегородки носа.

Відповідно до вищезгаданої класифікації, риносинусогенний характер ГБ при гострому РС встановлюють на підставі клінічних, ендоскопічних та/або рентгенологічних ознак РС за наявності щонайменше двох критеріїв із таких:

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

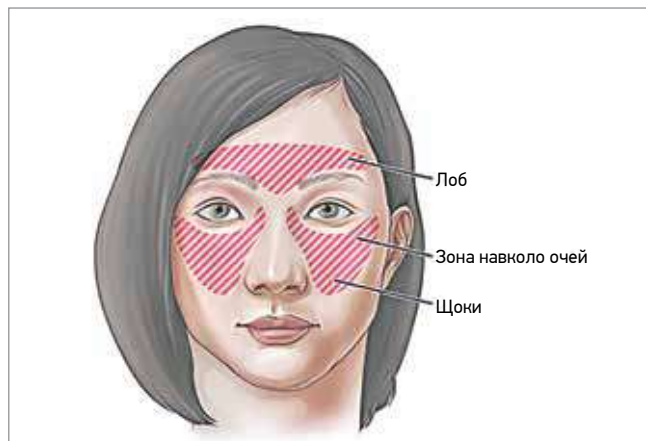


Рис. Типові локалізації головного та лицевого болю при РС

Ще одним проявом больового синдрому в разі РС є лицеві болі (прозопагії). До цієї групи можна віднести невралгію трійчастого нерва, гангліоневрит крилопіднебного вузла (синдром Sluder), невралгію назоциліарного нерва (синдром Charlin) [1].

Природа больових відчуттів при РС

Больовий синдром у разі РС має складну природу і є наслідком подразнення закінчень трійчастого нерва в слизовій оболонці пазух продуктами метаболізму мікроорганізмів і медіаторами запалення, підвищення тиску ексудату в просвіті пазухи при утрудненні відтоку [1]. Лицевий біль може бути зумовлений порушенням вентиляційної функції співусть приносних пазух. Це так званий вакуумний, або «франковий», біль, що виникає внаслідок зниження тиску через резорбцію повітря. У низці випадків біль у ділянці верхньощелепної пазухи може мати ідіопатичний характер [4].

Особливості болю залежно від локалізації запалення

Локалізація, характер, місцева та віддалена іррадіація болю залежать від топіки ураження приносних пазух [1, 5]. Зазвичай біль локалізується навколо очей, в області лобної ділянки або щік (рис.).

Для **гострого верхньощелепного синуситу** характерний біль у ділянці щіки, ясен і зубів верхньої щелепи.

При **гострому неускладненому фронтиті** спостерігається розпираючий біль у лобній ділянці, що посилюється при русі очних яблук, нахилах голови вперед із відчуттям «припливу» до пазухи [6]. Найбільшою інтенсивності біль досягає вранці, що пов'язано з погіршенням дренажу пазухи в горизонтальному положенні. Можлива іррадіація болю в скронево-тім'яну або скронево-ділянку на стороні ураження. Для **хронічного фронтиту** характерний тупий «давлячий» біль в області лоба, що посилюється у вечірній час, після фізичної напруги або тривалого нахилу голови. Біль у ділянці лоба також може спостерігатися при захворюваннях верхньощелепної пазухи: синуситах, кістах.

При **гострому етмоїдиті** «давлячий» біль локалізується в ділянці кореня носа, перенісся й внутрішнього кута ока. Біль іррадіює в зоні іннервації другої гілки трійчастого нерва, часто супроводжується слюзотечею, набряком повік, іноді – гіперемією кон'юнктиви; частіше такі симптоми спостерігаються у дитячому віці. Можлива поява болючості очного яблука.

Больовий синдром при сфеноїдитах спостерігається в 96% випадків і має різну локалізацію. Типова ознака ГБ при **сфеноїдиті** – це «проекція постійного місця» внаслідок його іррадіації в те чи те місце голови. Така іррадіація болю пояснюється індивідуальними особливостями іннервації різних топографоанатомічних зон гілками трійчастого нерва та ступенем пневматизації клиноподібної кістки. За малої пневматизації біль зазвичай локалізується в тім'ї, за великих пазух – у потилиці. Дуже характерною для сфеноїдиту є проекція болю в ретроорбітальну ділянку, при цьому у хворого виникає відчуття «вдавлювання» ока.

Диференційна діагностика

Загалом для РС характерні тупий, постійний розпираючий біль, частіше в проекції ураженої пазухи, відчуття тяжкості, напруги. Іноді біль набуває пульсуючого характеру. Інтенсивність болю змінюється протягом доби, що пов'язано зі зміною умов відтоку з пазух залежно від положення голови. Диференційно-діагностичним тестом може бути ослаблення больового синдрому після анемізації слизової оболонки порожнини носа в результаті поліпшення відтоку ексудату з пазухи [1].

ГБ при РС слід відрізняти від ГБ іншої етіології, що часто має схожу симптоматику, – мігрень, ГБ напруги, кластерного ГБ [7-9].

Мігрень – це рецидивуючий ГБ з епізодами від 4 до 72 год. Біль зазвичай є одностороннім, пульсуючим, помірним або сильним за інтенсивністю, посилюється під час фізичної активності та пов'язаний із чутливістю до світла чи звуку.

До типових ознак ГБ напруги належать двобічний біль, рідкісні епізоди ГБ і тривалість ГБ від декількох хвилин до днів. Інтенсивність болю часто є легкою/помірною. Біль має стискальний характер, суттєво не посилюється при фізичному навантаженні.

Кластерний ГБ характеризується повторюваним, сильним болем з одного боку голови, зазвичай навколо ока, часто супроводжується слюзотечею, закладеністю носа або набряком навколо очей на боці ураження. Ці симптоми, як правило, тривають від 15 хв до 3 год. Напади відбуваються в кластерах, які тривають зазвичай тижнями або місяцями, а іноді довше року.

Лікування болю при синуситах

Полегшення болю при РС – це найперше завдання лікаря. Відповідно до європейських настанов EPOS (2020), у дорослих пацієнтів із вірусним та поствірусним гострим



Ю.В. Дєєва

РС, тобто в переважній більшості випадків РС, для зменшення інтенсивності ГБ і дискомфорту рекомендовані анагетика й нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП (клас рекомендації А, рівень доказів Ib) [10].

В оториноларингологічній практиці золотим стандартом НПЗП вважають німесулід, який вибірково пригнічує циклооксигеназу-2 і має оптимальний профіль ефективності та безпеки [11, 21].

Фармакокінетичні особливості німесуліду, швидка абсорбція та накопичення в тканинах відповідають головній місії цього лікарського засобу – швидкому полегшенню болю. Початок знеболювального ефекту після прийому німесуліду в дозі 100 мг спостерігається вже через 15 хв.

Адекватна знеболювальна та протизапальна дія німесуліду при РС дає можливість запобігти необґрунтованому і неконтрольованому призначенню антибактеріальних препаратів, адже відомо, що переважна більшість випадків гострого РС зумовлена вірусами [10].

Поряд із потужною анагетичною дією клінічно значимими перевагами німесуліду при РС є його здатність пригнічувати вивільнення з мастоцитів медіаторів запалення – гістаміну і лейкотрієну С4 [12], що, своєю чергою, зменшує ексудацію та набряк. Отже, забезпечується не лише симптоматична, а й патогенетична дія.

У клінічній практиці часто буває складно відрізнити ГБ, пов'язаний із запаленням приносних пазух, від ГБ іншої етіології. У таких ситуаціях німесулід має перевагу, оскільки є ефективним при різних типах ГБ, зокрема при мігрені [13]. Виражена знеболювальна дія німесуліду в пацієнтів із мігренню, імовірно, пояснюється його пригнічувальним впливом на iNOS – індукційну синтазу оксиду азоту [14] (патогенетична роль NO в розвитку мігренозних нападів є добре описаною [15]). Велике дослідження, нещодавно проведене в Італії, засвідчило, що для лікування епізодичного ГБ різних типів – мігрені, ГБ напруги та ГБ змішаного типу – з-поміж досліджених НПЗП пацієнти найчастіше віддають перевагу саме німесуліду [16].

Хоча при прозопагіїх через їхню нейропатичну природу НПЗП зазвичай не призначають, застосування німесуліду може бути корисним завдяки його здатності інгібувати протеїназу С епсилон – фермент, залучений у розвиток таких нейропатичних феноменів, як алодинія (біль унаслідок впливу подразників, що зазвичай його не викликають) і гіпералгезія (аномально висока чутливість до больових стимулів) [17-19].

З огляду на патогенез і тривалість гострої стадії запалення при РС німесулід (як й інші НПЗП) варто застосовувати регулярно впродовж 5-10 днів. Коротший курс терапії або епізодичний прийом НПЗП (у режимі «за необхідності») не забезпечує адекватних протизапального і знеболювального ефектів, необхідних для успішного лікування [20].

Висновки

- Головний і лицевий біль є частими супутниками РС.
- Больові відчуття при РС мають складну природу й зумовлені порушенням відтоку з приносних пазух і подразненням нервових закінчень. Локалізація та характер болю залежать від того, яка пазуха має більш виражене ураження.
- Для полегшення болю, пов'язаного з РС, рекомендовані НПЗП.
- Золотим стандартом НПЗП в оториноларингології, зокрема при РС, є німесулід. Перевагами препарату є патогенетична дія, швидке полегшення больових відчуттів та ефективність при болю різних типів.
- Призначення німесуліду пацієнтам із РС дозволяє запобігти необґрунтованому застосуванню антибіотиків.

Список літератури знаходиться в редакції.



німесулід
Німесил®

НІМЕСУЛІД №1 В УКРАЇНІ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}



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

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за січень 2021 - серпень 2022, за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-01-2022-V1-press. Дату затвердження 14.10.2022.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

 Зменшення
симптомів тривоги

 Додаткова
антидепресивна дія

 Відсутність
залежності¹



¹Інструкція з медичного застосування.

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

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

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

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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

Контакти представника виробника в Україні:

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

