



Доктор медичних наук, професор
Тетяна Черенко

Біль після інсульту
в умовах сьогодення: особливості
діагностики та лікування



Читайте в рубриці **Неврологія**
на сторінці **25**

Доктор медичних наук, професор
Єлизавета Єгудіна

Гіперурикемія та нирки:
сучасний підхід
до вирішення проблеми



Читайте в рубриці **Ревматологія**
на сторінці **14**

Кандидат медичних наук
Інна Черненко

Стандарти надання кваліфікованої
медичної допомоги при бойових
ураженнях головного мозку



Читайте в рубриці **Неврологія**
на сторінці **27**

ФОРСАНЕК®

форсуй лікування болю та запалення



- ◆ 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, анкілозному спондиліті, а також при болі у 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 (досє 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
Kusum www.kusum.ua

Офіційний дистрибутор:
glad pharm
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

 Швидка дія^{4,5,*}

 №1 у Німеччині²

Ефективніший
 за бетагістин та
інші препарати⁴

 Добре
переноситься^{3,4}



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3,6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig. 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Протипоказання. Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник** . Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

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

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-04-2022_V1_Press останнє оновлення 25.11.2022.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Запаморочення та артеріальна гіпертензія: дві сторони однієї проблеми

«Якщо проаналізувати структуру скарг пацієнтів на первинному прийомі, виявиться, що вони звертаються до лікаря не з лабораторними порушеннями, як-от підвищені показники артеріального тиску, збільшений рівень холестерину чи глюкози, а через клінічні прояви захворювань: біль у спині, що заважає жити, печію, розлади сну тощо. З огляду на спостереження із власної практики основна причина відвідування спеціаліста в приблизно половині пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) – запаморочення», – зазначив доцент кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Євген Володимирович Андрєєв.



Є.В. Андрєєв

Під час науково-практичної конференції «Здоров'я нації у XXI столітті», що відбулася 8 грудня 2021 року, доповідач проаналізував дані світової статистики щодо поширеності запаморочення, розглянув особливості ведення таких хворих сімейним лікарем, порівняв результативність сучасних лікарських засобів відповідно до висновків клінічних досліджень.

– У 90 млн американців (42% населення) щонайменше раз у житті спостерігався епізод запаморочення. В категорії пацієнтів віком >75 років цей стан є основною причиною візиту до лікаря, а серед осіб віком >65 років – фактором ризику падіння, серйозних травм і смерті. Річні прямі та непрямі витрати, пов'язані з травмами внаслідок падіння, складають майже 68 млрд доларів. У хворих із симптоматичною вестибулярною дисфункцією імовірність падіння зростає у 12 разів. В Україні, на жаль, статистичні дані щодо поширеності запаморочення відсутні.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, запамороченням називають порушення, при якому в людини з'являється суб'єктивне відчуття руху в просторі чи пересування об'єктів, що її оточують, зазвичай поєднане із втратою рівноваги. Запаморочення – це синдром, що може супроводжувати різні патології.

Наприклад, запаморочення периферичного генезу спостерігається при ураженні рецепторного апарату присінка та півколових каналів, що характеризується:

- системністю;
- нудотою та блюванням;
- латеропульсією (відхиленням під час ходьби);
- нестійкістю пози чи ходи;
- порушенням слуху (дзвін, глухота);
- болем у вусі.

В пацієнтів змінюється сприйняття простору, руху та часу. Часто прослідковуються відчуття близької втрати свідомості, потемніння в очах.

Запаморочення периферичного генезу може з'являтися на тлі вестибулярного невриту (в т. ч. COVID-асоційованого), доброякісного пароксизмального позиційного запаморочення, хвороби Меньєра, отосклерозу, герпетичної інфекції, депресії, стресу, перетому, внаслідок травм і застосування ототоксичних препаратів.

До ототоксичних засобів належать аміноглікозиди (стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин, гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетилміцин, сизоміцин, ізепаміцин); діуретик фуросемід (досить часто позапротокольно застосовується в лікуванні хронічної серцевої недостатності, але доцільніше віддавати перевагу торасеміду); моксифлоксацин (частота ускладнень серед пролікованих – до 1%); цефтріаксон (частота ускладнень серед пролікованих – до 1%).

Центральне запаморочення з'являється за ураження центральної частини вестибулярного аналізатора (вестибулярні ядра стовбура мозку та центральні вестибулярні шляхи, інші відділи головного мозку). Цьому стану притаманні такі прояви:

- патологічний ністагм;
- відчуття втрати рівноваги;
- супутній неврологічний дефіцит (диплопія, порушення мови, окуломоторні розлади).

Центральне запаморочення характерне для багатьох нозологій, а саме для дисциркуляторної енцефалопатії, інсульту (стовбурового/мозочкового), пухлин мозку, множинного склерозу, базиллярної мієрені, вестибулярної епілепсії, травм мозку. Досить часто з огляду на обмежені часові та діагностичні ресурси лікаря первинної ланки, а також фінансові – пацієнта дисциркуляторна енцефалопатія стає компромісним неврологічним діагнозом, а також водночас маскує тяжчі стани, зокрема перенесений інсульт, новоутворення.

Близько 80% запаморочень центрального генезу – судинна патологія, провідне місце в структурі якої займає АГ. Основні її симптоми – головний біль, запаморочення, синкопе, погіршення зору. Практично неможливо знайти пацієнта, котрий переніс гіпертензивний криз, однак не мав запаморочення. Досить часто саме запаморочення змушує хворого звернутися по допомогу.

Хочу зауважити, що судини головного мозку мають складну будову; їхня кількість величезна. Найважливішим колатеральним колектором є артеріальне коло великого мозку (вілізієве коло). Якщо в пацієнта воно замкнуте, ймовірність проблем із кровопостачанням ділянок головного мозку є практично нульовою.

Що стосується церебропротекції, то неможливо залишити поза увагою блокатори ренін-ангіотензинової системи, а саме блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) й інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Деколи складається хибне враження, що ангіотензин II (АТ II) – речовина, котра реалізує винятково шкідливу дію, провокує підвищення тиску шляхом впливу на АТ₁-рецептори (саме їхня активація опосередковує основні серцево-судинні та нейроморальні ефекти ренін-ангіотензинової системи). Сьогодні відомо і про інші типи АТ-рецепторів, фізіологічна роль яких остаточно не з'ясована. Припускають, що шляхом взаємодії з ними АТ допомагає виробляти специфічні пептиди, сприяє вазодилатації, забезпечує інші позитивні ефекти.

Доведено, що застосування селективного блокатора АТ₁-рецепторів олмесартану допомагає пришвидшити реабілітацію пацієнтів після ішемічних інсультів, відновити функцію головного мозку (Matsumoto S. et al., 2009). Зокрема, прийом олмесартану в дозі 10-20 мг щодня курсом 8 тиж супроводжувався покращенням мозкового кровотоку на 11,2% на ураженому боці та на 8,9% на неураженому боці мозку, а також позитивною динамікою за Brunnstrom, індексом Barthel, оцінкою за MMSE.

Японські науковці J. Liu та співавт. (2014) повідомили, що деякі БРА здатні знизити ризик виникнення хвороби Альцгеймера та деменції. Однак регуляторні властивості цієї групи препаратів потребують уточнення, тобто БРА – дієва терапевтична стратегія, що паралельно зі зниженням артеріального тиску забезпечує церебропротекцію. Саме тому БРА увійшли до авторитетних світових настанов як перша лінія терапії (у т. ч. до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, ESC, 2018).

Що стосується симптоматичної терапії запаморочень в Україні, то спостерігається цікава тенденція: незважаючи на те що у 80% випадків запаморочення пов'язані з судинною патологією, більшість фахівців призначають для лікування бетагістин – препарат вибору для лікування хвороби Меньєра (тоді як її поширеність



Рис. 1. Ефективність терапії запаморочень різного генезу комбінацією дименгідринату/цинаризину, цинаризином, дименгідринатом і плацебо

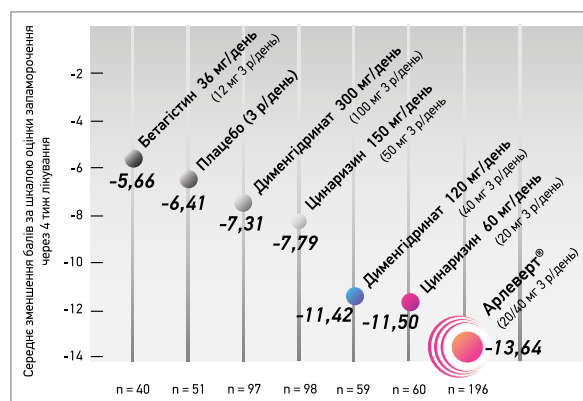


Рис. 2. Ефективність різних схем лікування запаморочення центрального, периферичного та змішаного генезу

у популяції зберігається на рівні 0,5%). Установлено, що бетагістин проявляє слабку агоністичну активність щодо Н₁-рецепторів, стимулює обмін і вивільнення гістаміну шляхом блокування

пресинаптичних Н₃-рецепторів, покращує кровопостачання у вертебробазиллярному басейні та внутрішньому вусі, регулює збудливість вестибулярних ядер.

На мою думку, кращою альтернативою є дименгідринат (блокатор Н₁-рецепторів центральної нервової системи із властивостями М-холіноблокатора). Цей засіб має дві точки прикладання: ефективно усуває запаморочення центрального генезу та чинить протиблювальну й протинудотну дію.

В разі запаморочення периферичного генезу показаний цинаризин (антагоніст кальцію й вестибулолітик). Він впливає на сенсорні клітини вестибулярного апарату: блокує надходження кальцію до клітин при збудженні, пригнічує вивільнення глутамату в синапсах, за рахунок чого препарат гальмує передачу імпульсу від Perezбуджених сенсорних клітин до вестибулярних ядер.

Інноваційним лікарським засобом є Арлеверт® (компанія «Берлін-Хемі») – комбінація цинаризину (20 мг), а також дименгідринату (40 мг), що діє одночасно як на запаморочення центрального, так і периферичного генезу.

Метааналіз 5 рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень довів, що зменшення дози кожного з компонентів у 2,5 раза, а також їхнє поєднання в препараті Арлеверт® майже вдвічі збільшує ефективність лікування запаморочення (Schremmer et al., 1999), що свідчить про принципову відмінність дії низьких доз компонентів оригінального засобу (цинаризину, дименгідринату) як терапії центрального, периферичного та поєданого вестибулярного запаморочення (рис. 1, 2).

Низька ефективність бетагістину пояснюється незначною поширеністю в популяції хвороби Меньєра, для лікування якої він призначений.

У спостереженні V. Otto та співавт. (2008) при запамороченні центрального генезу ефективність препарату Арлеверт® (по 1 таблетці 3 рази на день) у 3,8 раза перевищувала таку бетагістину (36 мг/день). Комбінований засіб значно результативніше й швидше усував клінічні симптоми запаморочення, краще переносився пацієнтами.

Результативність симптоматичної терапії цинаризином/дименгідринатом (Арлеверт®) у 85% випадків оцінили як високу чи дуже високу (Scholtz A.W., Ilgner J. et al., 2015); вона допомогла досягти клінічного успіху, покращила самопочуття 9 із 10 пацієнтів.

Препарат Арлеверт® внесено до рекомендацій щодо лікування вестибулярних порушень – International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness), розроблених K.F. Trinus, C.-F. Claussen (2017).

Арлеверт® – перша лінія лікування запаморочення, препарат № 1 у Німеччині за рівнем продажів серед засобів проти запаморочення (в грошовому еквіваленті). Він у 2,4-3,8 раза ефективніший за бетагістин, при цьому не поступається йому за переносимістю. Рекомендований режим застосування: по 1 таблетці 3 рази на день курсом 4 тиж.

Про важливість препарату Арлеверт® для клініцистів і пацієнтів свідчить коментар президента та головного менеджера з наукових питань компанії Castle Creek Pharmaceuticals Грега Лічолая (Greg Licholay) з нагоди появи засобу на ринку США: «Це велика честь – зареєструвати Арлеверт® у США... Наше завдання – використовувати Арлеверт® у США з огляду на європейський досвід, отриманий більше ніж на 11 млн пацієнтів, що досліджував ефективність, безпечність та переносимість. Арлеверт® задовольняє важливу потребу в лікуванні пацієнтів, які страждають від руйнівних для здоров'я ефектів вертиго».

Отже, зазначу, що запаморочення – розповсюджений клінічний синдром у пацієнтів із АГ, що звертаються по допомогу до лікарів загальної практики – сімейної медицини та кардіологів. Украй важливою є терапія основного захворювання відповідно до чинних стандартів, зокрема з використанням БРА. Нормалізація артеріального тиску – понад усе!

З метою покращення клінічної симптоматики в хворих зі скаргами на запаморочення раджу застосовувати препарат Арлеверт®. Завдяки синергічній дії компонентів засіб забезпечує виражений терапевтичний ефект при запамороченні, усуває супутні вегетативні симптоми – нудоту та блювання, а також сприяє зниженню інтенсивності шуму у вухах. На тлі його прийому спостерігається швидка нормалізація самопочуття, що підвищує прихильність хворих до терапії загалом.

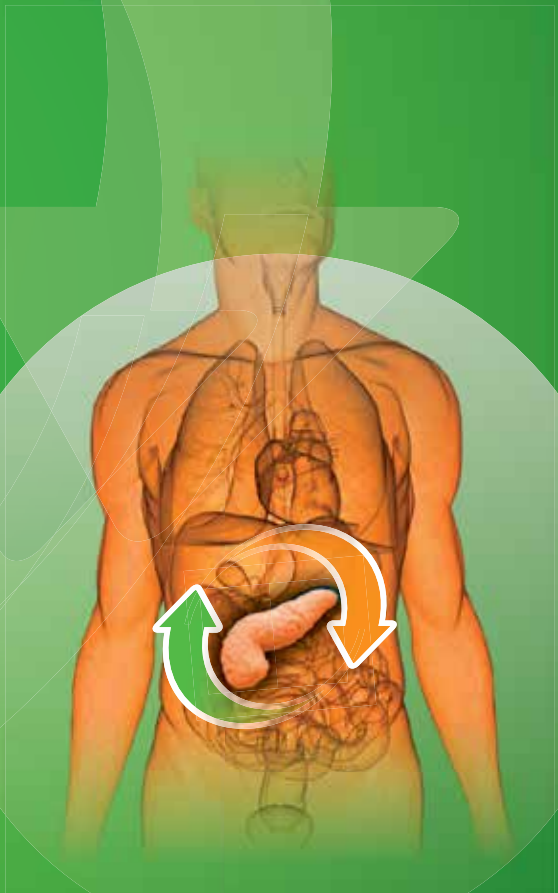
За відсутності позитивної динаміки на тлі лікування Арлевертом пацієнта слід скерувати до невролога для подальшого всебічного обстеження.



Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_01_2022_V1_Print.
Затверджено до друку: 16.06.2022.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг² / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні лікарські засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ А10В В12. **Показання.** Цукровий діабет II типу, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла недостатньо. Олтар показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добовою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добовою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Вагітність:** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. **Діти:** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.

За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №318 від 17.02.2022 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонилмочевини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Вплив глімепіриду на зниження показників серцево-судинної смертності в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та хронічною серцевою недостатністю

Пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу мають високу частоту коморбідної клінічно вираженої серцевої недостатності та субклінічної дисфункції лівого шлуночка. Відомо, що ЦД 2 типу підвищує ризики захворюваності та смертності серед хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). ЦД 2 типу та ХСН мають спільні патофізіологічні механізми, тому важливо контролювати їхні синергічні несприятливі ефекти, що спричиняють кінцеві події серцево-судинного континууму. Хоча стабільний і безперервний контроль глікемії може покращити прогноз пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН, не всі цукрознижувальні препарати мають доведений вплив на перебіг серцево-судинних захворювань.

Похідні сульфонілсечовини (ПС) III покоління, як-от глімепірид, широко використовують для лікування ЦД 2 типу через їхню безпечну гіпоглікемічну ефективність, відносно низький ризик гіпоглікемії, зручність щоденного використання та низьку ціну. За даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), глімепірид продемонстрував високу серцево-судинну безпеку. Хоча результати деяких випробувань продемонстрували, що ПС є нейтральними щодо частоти госпіталізацій та несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ХСН, стандартне РКД глімепіриду не проводилося для вивчення його впливу на прогноз у хворих на ЦД 2 типу й підтвержену ХСН.

Проспективне когортне дослідження W. Не та співавт. мало на меті оцінити вплив глімепіриду на клінічні результати пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН, а також надати теоретичні докази для клінічного застосування глімепіриду в таких хворих.

Дизайн дослідження та інформація про пацієнтів

Збір інформації про госпіталізованих хворих із клінічним діагнозом ЦД 2 типу та ХСН проводили з 1 квітня 2012 р. по 1 квітня 2022 р.

ХСН визначали за такими критеріями:

- фракція викиду лівого шлуночка <50%;
- рівень N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) >125 пг/мл та/або діаметр лівого шлуночка \geq 50 мм.

Популяція випробування – 21 451 стаціонарний пацієнт віком >18 років із підтвердженими діагнозами ЦД 2 типу та ХСН. Після виписки зі стаціонару хворих розподілили на групу, яким призначили глімепірид для постійного прийому, та на групу, що не отримувала його. Аналіз за відповідністю балів схильності (propensity score matching, PSM) у співвідношенні 1:1 використовувався, щоб збалансувати різні фактори, які могли вплинути на клінічні результати лікування глімепіридом. Так, було сформовано когорту PSM, яку склали дві попарно підібрані групи пацієнтів (509:509). Їх проспективно спостерігали за допомогою телефонного опитування або безпосередньо на візитах до амбулаторної клініки кардіологічного центру до 1 липня 2022 р. За результатами спостереження групу глімепіриду додатково розподілили на підгрупи високої (2-4 мг/добу) та низької дози (1 мг/добу).

Основними клінічними наслідками, які оцінювали в дослідженні, були смертність від серцево-судинних захворювань, а також госпіталізація та невідтерміновані візити щодо серцевої недостатності. Вторинні кінцеві точки – смертність від усіх причин і госпіталізація щодо гострого інфаркту міокарда чи інсульту.

Результати

Із 21 451 пацієнта, яких було включено до загальної когорти на етапі стаціонарного лікування, 638 осіб отримали призначення глімепіриду, решта (20 813 хворих) не отримувала його. Після попарного підбору за коефіцієнтом схильності до двох груп для подальшого спостереження

і порівняння залучили по 509 пацієнтів, котрі отримували глімепірид і не отримували його. В кожній групі по 66,8% становили чоловіки, середній вік груп із глімепіридом і без його застосування склав 67 і 66 років відповідно. Не спостерігалося суттєвих відмінностей у будь-яких інших початкових характеристиках між групами.

Оскільки пацієнти отримували численні призначення препаратів різних класів (цукрознижувальні, інгібітори АПФ, β -блокатори, діуретики, препарати наперстянки, антиромбоцитарні засоби, антикоагулянти, статини тощо), з метою вивчення впливу глімепіриду було проведено PSM-аналіз за всіма препаратами. В результаті всі медикаментозні методи лікування були добре збалансованими між групами хворих, котрі отримували та не отримували глімепірид.

Клінічні наслідки під час госпіталізації

У загальній когорті (21 451 пацієнт до проведення PSM) аналізували тривалість госпіталізації, госпітальну смертність, частоту гіпоглікемії. З усієї когорти 738 хворих померли під час госпіталізації (3,4%), з них 7 (0,9%) були в групі глімепіриду та 731 (3,5%) – у групі без його застосування ($p=0,001$). Загалом у 2118 пацієнтів (9,9%) розвинулася гіпоглікемія під час госпіталізації (рівень глюкози в крові <70 мг/дл), зокрема у 66 (10,3%) у групі глімепіриду та в 2052 (9,9%) у групі без його застосування ($p=0,685$). Медіана часу перебування в лікарні становила по 9 днів у групах глімепіриду та без його застосування ($p=0,482$).

Після проведення PSM-аналізу між попарно збалансованими групами (509:509) не спостерігалося суттєвої різниці за показниками госпітальної серцево-судинної смертності ($p=0,087$), частотою госпітальної гіпоглікемії ($p=0,597$) або тривалістю перебування в лікарні ($p=0,242$).

Результати подальшого спостереження когорти PSM

Первинні та вторинні кінцеві результати оцінювали під час амбулаторного спостереження в двох попарно збалансованих групах пацієнтів (509:509). Медіана спостереження склала 34,1 міс. Загалом за цей час відбулося 150 серцево-судинних смертей, з них 46 – у групі глімепіриду та 104 – в групі без його застосування. Також було зареєстровано 586 госпіталізацій або невідтермінованих візитів щодо серцевої недостатності: 238 і 348 у двох групах відповідно.

Крива виживання Каплана – Мейера та пропорційний регресійний аналіз Кокса показали, що в групі глімепіриду порівняно із групою без його застосування були значно нижчими такі показники:

- серцево-судинна смертність (некориговане відношення ризиків (ВР) 0,37; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,26 до 0,53; $p<0,001$);
- кількість госпіталізацій та невідтермінованих візитів щодо серцевої недостатності (некориговане ВР 0,44; 95% ДІ від 0,37 до 0,52; $p<0,001$).

Коли багатофакторну модель Кокса застосували для коригування незбалансованих факторів, що могли вплинути на результат, група глімепіриду все ще мала нижчу серцево-судинну смертність (скоригований ВР 0,34; 95% ДІ від 0,24 до 0,48; $p<0,001$), а також менше госпіталізацій,

екстрених візитів щодо серцевої недостатності (скориговане ВР 0,42; 95% ДІ від 0,36 до 0,50; $p<0,001$), ніж у групі без застосування глімепіриду (рис.).

Крім того, тривале застосування глімепіриду зменшило частоту вторинних кінцевих подій:

- смертність від усіх причин (скориговане ВР 0,47; 95% ДІ від 0,35 до 0,63; $p<0,001$);
- кількість госпіталізацій щодо гострого інфаркту міокарда чи інсульту (скориговане ВР 0,53; 95% ДІ від 0,38 до 0,73; $p<0,001$).

Аналіз первинних кінцевих точок у підгрупах пацієнтів довів стійкий ефект глімепіриду незалежно від статі, статусу куріння, наявності ішемічної хвороби серця, віку (< або >65 років), фракції викиду лівого шлуночка (<40 чи \geq 40%), дилатації лівого шлуночка, функціонального класу ХСН за NYHA, рівня HbA_{1c} та функції нирок. Лікування глімепіридом було дещо ефективнішим стосовно зниження показників серцево-судинної смертності та кількості госпіталізацій і невідтермінованих візитів щодо серцевої недостатності в пацієнтів із діаметром лівого шлуночка >50 мм, рівнем глікованого гемоглобіну HbA_{1c} <8%.

Додатковий аналіз виживаності за первинними та вторинними клінічними кінцевими точками проводили в групах, які отримували високі чи низькі дози глімепіриду. Крива виживання Каплана – Мейера й аналіз у багатофакторній моделі Кокса показали, що смертність від усіх причин (скориговане ВР 0,54; 95% ДІ від 0,34 до 0,87; $p=0,010$) та серцево-судинна смертність (скориговане ВР 0,55; 95% ДІ від 0,31 до 0,99; $p=0,047$) були значно нижчими в групі високої дози, ніж у групі низької.

Можливі механізми, що лежать в основі захисту серцево-судинної системи: глімепірид підвищує рівень епоксиейкозатрієнової кислоти

Нещодавно під час вивчення шляхів арахідонової кислоти були виявлені її альтернативні метаболіти – епоксиейкозатрієнові кислоти (EET), які згодом під дією розчинної епоксидгідроксилази (sEH) перетворюються на дигідроксиейкозатрієнові кислоти (DHET). Також було встановлено, що глімепірид може пригнічувати фермент sEH, а це зумовлює накопичення EET і зниження продукції DHET. Саме збільшення концентрації EET має захисну дію на серце. Як ендегенний кардіопротекторний фактор EET може ефективно пригнічувати запалення, запобігати ендотеліальній дисфункції, ремодельованню серця та фіброзу, що може бути основним механізмом серцево-судинного захисного ефекту глімепіриду. Глімепірид пригнічує активацію інфламасоми NLRP3/7, що може бути пов'язано з підвищенням рівня EET. Окрім того, він може відігравати кардіопротекторну роль у діабетичному серці, сприяючи ішемічному прекодиціонуванню. Традиційні ПС зв'язуються з рецептором SUR2 кардіоміоцитів, закриваючи канал КАТФ на мітохондріях і в такий спосіб впливаючи на механізм ішемічного прекодиціонування міокарда. Натомість глімепірид специфічно зв'язується з рецепторами SUR1, але не впливає на КАТФ-канал мітохондрій кардіоміоцитів. Глімепірид також може впливати на судинні ендотеліальні клітини, посилюючи регуляцію активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) через P13K-Akt-залежний шлях і пригнічуючи індуквану цитокінами активацію ядерного фактора транскрипції NF- κ B, внаслідок чого відбувається зменшення окислювального стресу та клітинної дисфункції.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Через зміни в концепції лікування та нагальну потребу дослідження коморбідності ЦД 2 типу із ХСН відбувається переоцінка ефектів класу ПС як потенційно кардіопротекторних засобів, з яких глімепірид, безсумнівно, є найперспективнішим. У цьому проспективному когортному дослідженні оцінювали вплив лікування глімепіридом на клінічну картину та прогноз хворих із ЦД 2 типу і ХСН. Неупереджене рішення призначити глімепірид ухвалювали лікарі. Через відносно низьку вартість і високе співвідношення клінічної ефективності та безпеки у 638 учасників випробування було вирішено використовувати глімепірид протягом тривалого часу.

Отже, результати дослідження свідчать про те, що тривале безперервне лікування глімепіридом пов'язане зі зниженням серцево-судинної смертності та частоти госпіталізацій і екстрених візитів у зв'язку із серцевою недостатністю в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН. Особливо відчутний позитивний вплив на прогноз відзначено в хворих із збільшеним >50 мм лівим шлуночком і попередньо досягнутим контролем рівня глюкози в крові (HbA_{1c} <8%). Окрім того, високі дози глімепіриду (2-4 мг/добу) мають більші серцево-судинні захисні переваги, ніж низькі (1 мг/добу), тому для тривалого застосування і покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН рекомендується вища доза глімепіриду – 2-4 мг/добу.

Wu He, Gang Yuan, Yu Han et al. Glimperide use is associated with reduced cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a prospective cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022; zwac312. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac312>.

Переклад з англ. Ігор Петеренко

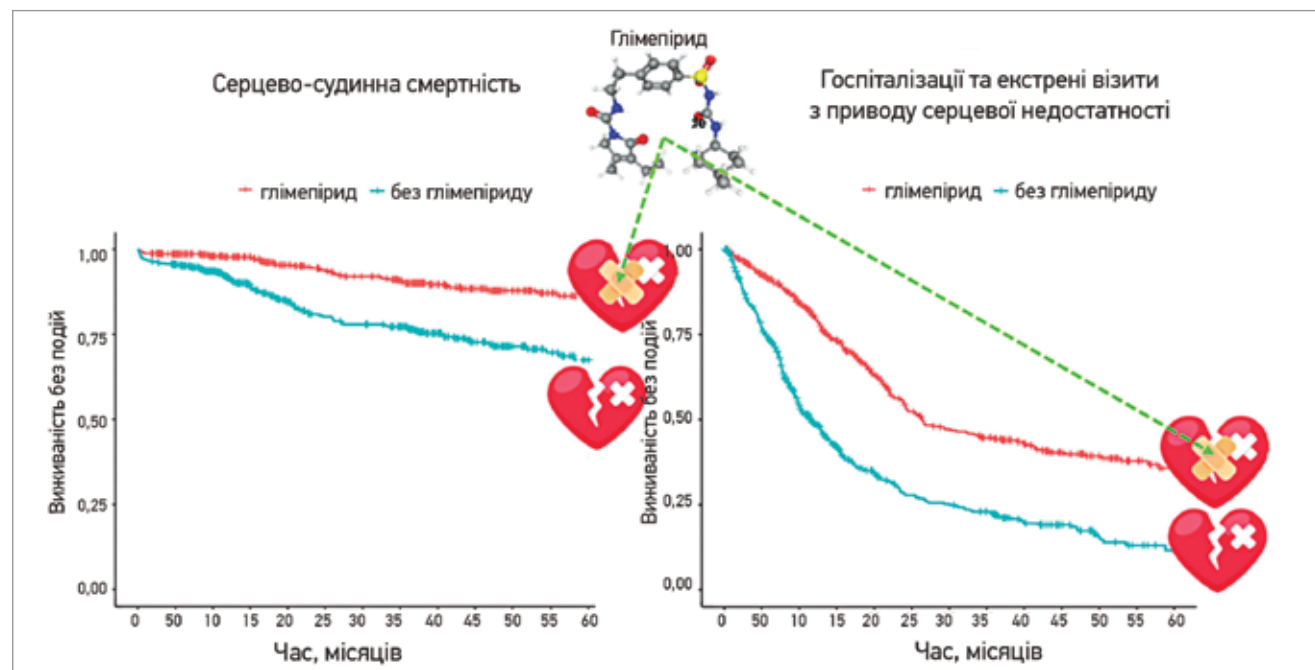


Рис. Вплив глімепіриду на смертність від серцево-судинних захворювань, госпіталізацій та екстрені візити щодо серцевої недостатності в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН (криві виживаності Каплана – Мейера)

Ю.В. Дєєва, д.м.н., професор, завідувачка кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Швидке й ефективне полегшення болю в пацієнтів із риногенним болем: очевидні та приховані переваги

Своєчасне та ефективне лікування гострого болю є одним із найважливіших завдань сучасної медицини. Сьогодні чимало пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу, страждають через неконтрольований біль. Добре відомо, що некупіруваний (або несвоєчасно купіруваний) гострий біль не лише значно погіршує якість життя пацієнтів, а й зумовлює зростання ризику низки ускладнень. Одним із найпоширеніших видів інтенсивного болю, з яким доводиться мати справу лікарю загальної практики, є головний біль за гострого риносинуситу (РС). Саме тому клініцисти повинні добре розуміти основні підходи до лікування цього типу болю, а також прогностичне значення швидкого й ефективного знеболення.

Значення ефективного контролю болю в лікарській практиці

Успішне лікування будь-якого захворювання складається із чималої кількості аспектів, які можуть дещо відрізнитися залежно від нозології. Утім, з-поміж них можна виокремити один надзвичайно важливий та універсальний – довіра пацієнта до лікаря. Щоб її заслужити, доводиться прикладати чимало зусиль та досконало розуміти психічні особливості пацієнта. Однак у випадку захворювань, які супроводжуються гострим болем, усе значно простіше – що швидше й що ефективніше лікарю вдається купірувати біль, то вищим є ступінь довіри пацієнта. Про це переконливо свідчать результати анкетування хворих із гострим болем, проведеного американськими співробітниками служби лікування гострого болю (Acute pain management service, APMS). Виявилось, що 95% пацієнтів, у яких біль вдалося купірувати протягом 1-2 год після звернення, характеризували лікаря як професіонала своєї справи та повністю довіряли йому, а 81,4% зазначили про намір рекомендувати його за потреби своїм друзям/сім'ї [1].

Зв'язок між тривалим болем, депресією та тривожними розладами є добре відомим. Про це свідчать результати тестування за допомогою таких інструментів для оцінки тяжкості депресії, як шкала самооцінки Цунга (SDS), шкала депресії Бека (BDI), шкала депресії, тривоги та стресу (DASS), які переконливо доводять, що пацієнти із тривалим болем мають вищий рівень депресії, ніж особи без болю. Своєю чергою, депресія спричиняє зниження соціального функціонування, працездатності, фізичної активності, що зумовлює економічні збитки. Крім того, депресія зменшує мотивацію до одужання та прихильність до терапії, а також є одним із важливих факторів ризику хронізації болю. Також відомо, що біль та депресія сприяють дефіциту сну, який також вважається одним із значущих чинників хронізації болю. Отже, спроба лікувати біль, незважаючи на депресію, може виявитися марним задумом [2]. Тривожні розлади в хворих із тривалим болем за поширеністю посідають друге місце після депресії. Загалом короткочасна тривога – нормальна фізіологічна реакція на небезпеку, втім, хронічна тривога, яка є проявом катастрофізації болю, може спричинити значні порушення функціонування пацієнта [3].

Неефективне лікування болю асоціюється зі значним зростанням економічних витрат на медичну допомогу. Лівова частка цих витрат пов'язана з повторними зверненнями до лікаря та загальним збільшенням кількості візитів [4].

Нескінченний та недостатньо лікований біль є одним з основних факторів ризику формування хронічного болювого синдрому. Останній потребує тривалого додаткового призначення анальгетиків із різним механізмом дії, що значно підвищує вартість лікування. Окремо постає проблема зниження якості життя пацієнтів із хронічним болем і втрати функціональної активності [5].

Наведені дані підкреслюють важливість швидкого й ефективного лікування болю, однак не менш важливим є адекватний вибір знеболювальних засобів.

Вибір знеболювальної терапії

Ще не так давно основними анальгетиками для лікування гострого болю вважалися опіати. Вони дійсно мають потужну знеболювальну ефективність, однак унаслідок вузького терапевтичного інтервалу й високого ризику побічних ефектів (дихальної депресії, тривалої седації, нудоти, блювання, свербіж, затримки сечі, порушень кишкової перистальтики тощо) їх застосування сьогодні рекомендують обмежувати. Також не слід забувати про ризик розвитку наркотичної залежності на тлі прийому опіатів.

Як альтернатива опіодам широкого поширення набуло безконтрольне призначення (часто невибірково) габапентиніоїдів. Переходу габапентиніоїдів до класу знеболювальних препаратів і ряду навмисно сприяла маркетингова стратегія фармацевтичної промисловості, що ґрунтувалася на результатах низькоякісних досліджень, які явно перебільшували

знеболювальний ефект цих препаратів [6]. Думка про те, що ці препарати є високоефективними лікарськими засобами I лінії для будь-якого нейропатичного болю, виявилася хибною. Рекомендації та оглядові статті, які екстраполюють переваги габапентиніоїдів у пацієнтів із постгерпетичною невралгією та больовою діабетичною нейропатією, застосовують щодо хворих з іншими типами нейропатичного болю [7].

Незважаючи на репутацію габапентиніоїдів як безпечних препаратів, слід пам'ятати про такі їхні поширені побічні ефекти з боку центральної нервової системи, які виражена седація, запаморочення, нестабільність ходи. Варто зважати і на ризик потенційної залежності від габапентиніоїдів (особливо в осіб, котрі вживають інші психоактивні речовини), а також на можливість розвитку синдрому відміни.

З огляду на недоліки зазначених анальгетиків Всесвітньою організацією охорони здоров'я рекомендовано застосовувати ступінчатий підхід у лікуванні гострого болю відповідно до інтенсивності больових відчуттів (відоміший як «анальгетичні сходи»). Він передбачає стартове призначення пероральних ненаркотичних анальгетиків (насамперед нестероїдних протизапальних препаратів, НПЗП) із подальшим додаванням потужніших знеболювальних засобів.

Переведення пацієнта з одного рівня знеболення на інший здійснюється за відсутності відповіді на препарат, призначений навіть у максимальних дозах. Якщо на тлі монотерапії НПЗП біль усувається недостатньо, анальгетичний ефект спочатку підсилюють додаванням парацетамолу, габапентиніоїдів, кетаміну й тільки після цього – опіатів. На всіх щаблях анальгетичних сходів наявні НПЗП – із монотерапії за болю малої інтенсивності до комбінації з опіатами в разі дуже вираженого болю. Категорично забороняється одночасний прийом декількох НПЗП, оскільки при цьому ризик виникнення побічних ефектів стрімко зростає [8].

Головний біль за гострого риносинуситу

Зазвичай з гострим болем найчастіше мають справу лікарі хірургічних спеціальностей. Утім, у випадку вираженого головного болю при гострому РС пацієнти найчастіше звертаються до отоларингологів або лікарів загальної практики.

Цей тип головного болю розвивається одночасно з початком або загостренням РС і зазвичай зникає після його ремісії чи успішного лікування. Про зв'язок болю з гострим РС свідчить значне його посилення при наростанні тяжкості перебігу РС, а зменшення – про одужання [9].

Зазвичай інтенсивнішим, тривалішим і схильнішим до хронізації є головний біль, спричинений запальним ураженням та набряком слизової оболонки приносової пазухи. Набряк зумовлює розвиток обструкції устя пазухи, що внаслідок резорбції повітря супроводжується створенням негативного атмосферного тиску в її порожнині та розвитком т. зв. вакуумного болю [10].

Зазначені зміни викликають подразнення аферентних С-волокон трійчастого нерва з подальшим вивільненням нейропептидів (здебільшого субстанції Р) його периферичними закінченнями, що спричиняє запуск тригемінального рефлексу. В такий спосіб розвивається нейрогенне запалення, яке за рахунок рефлекторних механізмів має здатність до самопідтримання та сприяє хронізації болю [11].

Вибір знеболювального засобу при гострому РС

Відповідно до чинних європейських настанов EPOS (2020), у дорослих пацієнтів із вірусним та поствірусним гострим РС (тобто в переважній більшості випадків РС) для зменшення інтенсивності головного болю і дискомфорту рекомендовані анальгетики й НПЗП – клас рекомендації А, рівень доказовості Ib [13].

Серед НПЗП у хворих із головним болем у разі гострого РС особливе місце посідає німесулід (здебільшого є інгібітором ЦОГ-2), який характеризується потужною анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною дією.



Ю.В. Дєєва

Слід зазначити, що анальгетичний ефект німесуліду може посилюватися опосередкованими центральними механізмами за рахунок інгібування ЦОГ-2 до центральної нервової системи та взаємодії з ендоканабіноїдною системою [13, 14]. Поряд із потужною анальгетичною дією клінічно значимими перевагами німесуліду при РС є його здатність пригнічувати вивільнення з мастоцитів медіаторів запалення – гістаміну і лейкотрієну С4, що зменшує ексудацію та набряк [18]. Це сприяє розблокуванню устя залученого до патологічного процесу параназального синусу, відновленню його вентиляції та нормалізації тиску. Отже, німесулід забезпечує не лише симптоматичну, а й патогенетичну дію.

Слід зазначити, що німесулід ефективно купірує не лише головний біль, пов'язаний із запаленням приносових пазух, а й інші типи головного болю. Це має важливе значення в разі хибного визначення етіології головного болю [22].

Безпека німесуліду

На відміну від більшості НПЗП, які є кислотними сполуками, німесулід являє собою слабкокисло речовину (рН дорівнює 6,5), що ускладнює її проникнення до слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, знижуючи до мінімуму ризик контактного ушкодження. Із цієї властивістю пов'язують його нижчий потенціал виразкоутворення [23]. Так, відносний ризик (ВР) побічних ефектів із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для німесуліду становить 1,53 порівняно із плацебо (з поправкою на стать, вік, анамнез шлунково-кишкових захворювань, використання інших препаратів тощо), що є найнижчим показником серед НПЗП (наприклад, ВР <2 має лише целококсиб) [24].

Серцево-судинна безпека німесуліду загалом є зівставною з іншими НПЗП (ризик серцево-судинних подій переважно асоціюється з коксибами), однак усе ж такі існують певні внутрішньокласові відмінності. Так, частота серцево-судинних ускладнень у разі застосування таких НПЗП, як німесулід, напроксен, ібупрофен, диклофенак, становить 0,01 випадку / 10 млн доз, що є кращим показником порівняно з піроксикамом, мелоксикамом, кетопрофеном, індометацином і целококсибом [25].

Швидкість розвитку анальгетичного ефекту

Максимальна концентрація німесуліду в крові спостерігається вже через 20 хв після перорального прийому, що пояснює високу швидкість настання анальгетичного ефекту. Початок знеболювальної дії спостерігається вже через 15 хв після прийому німесуліду в дозі 100 мг. Швидшого ефекту можна досягти за застосування лікарської форми німесуліду у вигляді гранул для приготування суспензії (препарат Німесил®). Дорослим Німесил® рекомендують призначати в дозі 100 мг – 1 саше) 2 р/добу. Пік концентрації Німесилу, отже, й максимальна анальгетична дія досягаються через 1-3 год. 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 не забезпечує адекватного протизапального та знеболювального ефекту, необхідного для успішного лікування [26].

Висновки

Головний біль при гострому РС часто зустрічається в клінічній практиці, суттєво погіршуючи якість життя пацієнта та підвищуючи ризик формування хронічного больового синдрому. Больові відчуття за РС мають складну природу й зумовлені порушенням відтоку із приносових пазух і подразненням нервових закінчень. Ці фактори обов'язково слід урахувати перед призначенням відповідної знеболювальної терапії. Завдяки особливостям механізму дії німесулід здатен впливати на всі зазначені чинники, тому може забезпечити адекватне знеболення, попереджаючи розвиток численних, пов'язаних із тривалим болем, порушень, а також хронізацію болю.

ЗМІСТ



РЕВМАТОЛОГІЯ

Остеоартрит у коморбідних пацієнтів: особливості вибору НПЗП І.Ю. Головач.....	12
Гіперурикемія та нирки: сучасний підхід до вирішення проблеми Є.Д. Єгудіна.....	14-15
Подагра: сьогодні і майбутнє Ф. Сівера, М. Андрес, Н. Дальбет.....	17
Сучасний підхід до профілактики та лікування остеопорозу: що нового?.....	18-19
Вплив адекватного забезпечення кальцієм на здоров'я людини.....	21-22

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Вплив глімепіриду на зниження показників серцево-судинної смертності в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та хронічною серцевою недостатністю.....	5
---	---

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Швидке й ефективне полегшення болю в пацієнтів із риногенним болем: очевидні та приховані переваги Ю.В. Деєва.....	6
--	---

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Запаморочення та артеріальна гіпертензія: дві сторони однієї проблеми Є.В. Андреев.....	3
Коксо-вертебральний синдром – діагностична пастка в пацієнтів із болем у нижній ділянці спини С.Г. Сова.....	24
Біль після інсульту в умовах сьогоднішнього: особливості діагностики та лікування Т.М. Черенько.....	25
Діагностика та лікування персистувального ідіопатичного болю обличчя М.М. Орос.....	26
Стандарти надання кваліфікованої медичної допомоги при бойових ураженнях головного мозку І.І. Черненко.....	27
Клінічні настанови з лікування інсульту: оновлення, сучасні можливості та виклики.....	31
Захист мозку з посттравматичними бойовими ушкодженнями Л.А. Дзяк, К.В. Мізякіна, О.О. Шульга та ін.....	32-33
Засоби нейропротекції та захисту від окисного стресу в пацієнтів із кризовим перебігом артеріальної гіпертензії.....	34-35
Діагностика та лікування розладів сну, спричинених стресом: результати нового дослідження О.Ю. Губська.....	36
Ефекти β-блокаторів на вуглеводний та ліпідний метаболізм О.М. Радченко.....	39
Ефективність розчину повідон-йоду проти резистентних мікроорганізмів, які формують біоплівки К. Capriotti, J. Pelletier, S. Barone та ін.....	40-41

ЗМІСТ



НЕВРОЛОГІЯ

Коксо-вертебральний синдром – діагностична пастка в пацієнтів із болем у нижній ділянці спини С.Г. Сова.....	24
Біль після інсульту в умовах сьогоднішнього: особливості діагностики та лікування Т.М. Черенько.....	25
Діагностика та лікування персистувального ідіопатичного болю обличчя М.М. Орос.....	26
Стандарти надання кваліфікованої медичної допомоги при бойових ураженнях головного мозку І.І. Черненко.....	27
Захист мозку з посттравматичними бойовими ушкодженнями Л.А. Дзяк, К.В. Мізякіна, О.О. Шульга та ін.....	32-33
Засоби нейропротекції та захисту від окисного стресу в пацієнтів із кризовим перебігом артеріальної гіпертензії.....	34-35
Діагностика та лікування розладів сну, спричинених стресом: результати нового дослідження О.Ю. Губська.....	36

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Нові можливості лікування запальних захворювань шкіри зі свербіжем: у центрі уваги – ІРИКАР Т.Л. Можина.....	8-9
--	-----

АЛЕРГОЛОГІЯ

Дезлоратадин: у фокусі – алергічне запалення.....	11
---	----

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Роль тромбоцитів у запаленні й інфекції О.О. Мельник.....	13
--	----

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протокол відкритого, зі сліпою оцінкою кінцевого результату, IV фази проспективного рандомізованого «випадок – контроль» дослідження безпеки, переносимості та ефективності супровідної терапії гострого періоду ішемічного інсульту Ксавроном у пацієнтів з оклюзією великих судин, яким проводилася чи які були відібрані для ревазуляризаційної терапії (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія) С.П. Московко, Д.В. Лебединець, М.Д. Тончев.....	29-30
--	-------

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Медикаментозна терапія ендометріозу: ефективно, безпечно, доступно.....	38
--	----

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ.....	37
-----------------	----

інгібітори кальциневрину, інгібітори янус-кінази), так і системних (циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, мікофенолату мофетил) імуносупресантів (Saeki H. et al., 2022; Wollenberg A. et al., 2018). Незважаючи на те що топічні кортикостероїди вважають препаратами першої лінії терапії АД (Saeki H. et al., 2022), допускається місцеве застосування нестероїдних протизапальних засобів, особливо тих, що мають додаткову антигістамінну активність та можуть сприяти зменшенню свербіжності. Перевагою таких препаратів вважають відсутність топічних (активація локальної умовно-патогенної флори з виникненням вторинних стрепто-, стафілодермій, кандидозу, розвиток стероїдних еритем, телеангіектазій, акне, атрофії шкіри, гіпертрихозу, гіпопигментації, фотосенсибілізації, повільне загоєння ран) і системних (інгібування активності осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, затримка росту в дітей, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, гіпокальціємія, остеопороз, ожиріння, глаукома, катаракта) побічних ефектів, притаманних кортикостероїдам.

Протягом останніх десятиліть значно зріс інтерес до використання топічних фітопрепаратів як альтернативного й додаткового способу місцевої терапії АД, який не має тяжких локальних та системних побічних дій. Особливу увагу приділяють засобам на основі рослини *Cardiospermum halicacabum* – трав'янистої ліани сімейства сапіндових, яка зустрічається в тропічних і субтропічних регіонах Африки, Америки, Індії, Пакистану (Gaziano R. et al., 2019). Назва виду *Cardiospermum* описує чорно-коричневий колір її насіння, яке має невеликий розмір і білу пляму в формі серця; *halicacabum* у перекладі з грецької означає «бочка з сіллю». Зовнішній вигляд плоду *Cardiospermum halicacabum* нагадує роздутий шар, тому його іноді називають повітряною кулькою.

Корені, листя та насіння *Cardiospermum halicacabum* містять значну кількість корисних речовин: β-арахідонова кислота, апігенін, апігенін-7-О-глюкуронід, жирні кислоти, алкалоїди, сапоніни, лігнін, стероїди, флавоноїди, терпеноїди та глікозиди (Gaziano R. et al., 2019). Завдяки такому багатогранному складу *Cardiospermum halicacabum* притаманні різноманітні дії, що дозволяють ефективно застосовувати його в лікуванні АД: протизапальну, протисвербіжну, антимікробну, протицукрову, протицукрову (Raza et al., 2013; Gaziano R. et al., 2019). Протизапальну дію *Cardiospermum halicacabum*, яка обумовлена наявністю фітостеролів, що мають спорідненість до епідермальних ліпідів, вважають схожою на таку кортизону. Така кортизоноподібна дія обумовлена здатністю цієї рослини інгібувати активацію фосфоліпази А2 на тлі збереження стабільності клітинних мембран (Fai D. et al., 2020). Вважають, що завдяки протизапальній активності *Cardiospermum halicacabum* інгібує прозапальні медіатори (ІЛ-2, інтерферон-γ, гранулоцитарно-макрофагально-колоніестимулювальний фактор); у такий спосіб *Cardiospermum halicacabum* не лише знижує активність запального процесу в дермі, а й зменшує вираженість свербіжності (Cheng H. et al., 2013) та дозволяє розірвати вищезазначене хибне коло. Існують роботи, в яких описується здатність *Cardiospermum halicacabum* інгібувати вивільнення гістаміну, тобто наявність у нього деякого антигістамінного ефекту. Помірна антимікробна активність проти значної кількості грам-позитивних та грам-негативних патогенів (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhi*, *Shigella boydii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*) (Gaziano R. et al., 2019) дозволяє попередити вторинні інфекції на шкірі внаслідок розчухування. Додаткова антифунгальна дія проти *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Micosporillium gypsicus*, *Trichophyton mentagrophytes* (Gaziano R. et al., 2019) робить неможливим виникнення кандидозних ускладнень. Отже, *Cardiospermum halicacabum* чинить комплексну протизапальну, протисвербіжну, антигістамінну, антибактеріальну та протицукрову дію, які впливають на більшість патогенетичних ланок АД.

Ірикар: доказова база

Нині на фармацевтичному ринку України *Cardiospermum halicacabum* представлений під ТМ Ірикар від швейцарської фармацевтичної компанії Alpen Pharma. Ефективність і безпека мазі Ірикар у лікуванні АД доведена в численних закордонних і вітчизняних клінічних дослідженнях. Додаткове застосування Ірикару протягом 15 діб у дітей з легким, помірним та тяжким перебігом захворювання, які отримували стандартну терапію АД, сприяло зменшенню активності запального процесу (Fai D. et al., 2020). Автори відзначили хорошу переносимість фітопрепарату та підкреслили, що ефективність лікування зростала зі збільшенням тривалості використання лікарського засобу Ірикар (Fai D. et al., 2020).

Топічне застосування Ірикару сприяє швидкій нормалізації стану хворих на АД віком 1-18 років, що проявляється зниженням індексу SCORAD і нормалізацією мікробіоценозу шкіри зі зменшенням мікробного обсіменіння неуразених ділянок шкіри коагулазонегативними та коагулазопозитивними стафілококами, значним зниженням інтенсивності свербіжності (Резниченко Н.Ю., 2016). Триразове нанесення мазі Ірикар протягом доби на шкіру хворих на АД, екзему, нейродерміт (n=47) сприяє зниженню інтенсивності свербіжності, а також еритеми, лущення та сухості шкіри вже на 3-4-ту добу лікування (Дюдю А.Д. і співавт., 2008).

Ірикар може застосовуватися для тривалого лікування АД як монотерапія, а також у комбінації з іншими топічними засобами; його можна рекомендувати не лише дорослим, а й вагітним, жінкам, що годують грудьми, дітям віком >1 рік без загрози розвитку атрофії шкіри чи інших побічних ефектів, характерних для топічних кортикостероїдів (Компендіум, 2023; Дюдю А.Д. і співавт., 2008). Додатковою перевагою мазі Ірикар є можливість її застосування на чутливих і ніжних ділянках шкіри: обличчі, шкірних складках та статевих органах (Дюдю А.Д. і співавт., 2008).

Топічний фітопрепарат Ірикар на основі *Cardiospermum halicacabum* – ефективний та безпечний засіб для лікування запальних захворювань шкіри, перебіг яких супроводжується появою свербіжності (екзема, нейродерміт), у т. ч. АД. Раннє використання мазі Ірикар одразу за появи перших симптомів АД запобігає прогресуванню та загостренню захворювання (Дюдю А.Д. і співавт., 2008).

Список літератури знаходиться в редакції.

«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»
- 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. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії 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: квітень 2023 р.

Замовлення № 985561 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).

Едем

Відчуй життя без алергії!



Антигістамінний засіб для усунення симптомів алергії³

- ✓ Ефективний контроль симптомів алергічного риніту протягом 24 годин¹
- ✓ Чинить виражену деконгестивну дію²
- ✓ Володіє додатковими протизапальними властивостями³

¹ «Роль комплексного застосування назальної іригаційної та антигістамінної терапії в лікуванні алергічного риніту у дітей» Крючко Т.О., Ткаченко О.Я., Щербак В.В., Климко Д.О., Олійніченко М.О., Клиштя В.В. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №2, м. Полтава, Україна. ² Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis, Bacher L. 2001. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Едем сироп, Едем таблетки. Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП. № UA/7746/01/01, від «12» вересня 2018 р. (наказ МОЗ України від «12» вересня 2018 р. № 1664.). РП. № UA/8360/01/01, від «19» березня 2018 р. (наказ МОЗ України від «25» листопада 2022 р. № 2131.). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua / УКР/ПРОМО/04/2023/ЕДЕ/ДМ/002

Дезлоратадин: у фокусі — алергічне запалення

Сучасний погляд на алергічні захворювання як на системну патологію потребує застосування ефективних та безпечних засобів для лікування та профілактики, що дозволяють впливати на основні механізми розвитку алергічного запалення – т. зв. алергічний каскад. Останнім часом з'являється все більше даних, що таким засобом є дезлоратадин – антигістамінний препарат II покоління, який, крім блокади H_1 -гістамінових рецепторів, має потужну протиалергічну та протизапальну дію.

Гістамін як медіатор запалення

Як відомо, гістамін є ключовим медіатором розвитку алергічних реакцій і захворювань, а також потужною вазоактивною речовиною; міститься в більшості тканин організму, як-от гранули опасистих клітин, базофілів, еозинофілів тощо. Під час взаємодії з гістаміновими рецепторами він контролює низку клітинних процесів, пов'язаних із розвитком алергічних реакцій та імунної відповіді. Спричинене гістаміном порушення проникності капілярів із виходом рідини із плазми крові до тканин клінічно проявляється сльозотечею та ринореєю, при цьому вираженість цих процесів залежить від характеру впливу гістаміну (місцевий або системний), локалізації його дії (наприклад, дихальні шляхи чи шкіра), концентрації алергену та рівня попередньої сенсibilізації до нього.

Клінічні симптоми вивільнення гістаміну варіюють від зумовлених ним пухирів і висипу до потенційно летальних анафілактичних реакцій. Численні симптоми алергічної реакції є наслідком впливу гістаміну на кровеносні судини, що спричиняє підвищення їхньої проникності, вазодилатацію та збільшення кровотоку.

Основні механізми дії гістаміну залежать як від типів клітин, котрі він активує, так і від типів гістамінових рецепторів. Наразі відомо про 4 типи гістамінових рецепторів: H_1 -рецептори, активація яких викликає міграцію клітин до ділянки запалення, ноцицепцію, вазодилатацію та бронхоконстрикцію; H_2 -рецептори, що беруть участь у регуляції секреції шлункової кислоти, утворенні слизу в дихальних шляхах і проникності судин; H_3 -рецептори, котрі відіграють важливу роль у розвитку запальних захворювань нервової системи, та H_4 -рецептори, які сьогодні розглядаються в контексті розвитку запальних та алергічних реакцій.

У відповідь на контакт з алергеном на клітинній мембрані мастоцитів і базофілів синтезується специфічний IgE, який прикріплюється на внутрішній поверхні кровеносних судин майбутніх органів-мішеней. У разі подальшого контакту та зв'язування алергену з IgE на поверхні сенсibilізованих базофілів чи опасистих клітин відбувається їхня дегрануляція з вивільненням медіаторів запалення, зокрема гістаміну.

Антигістамінні препарати

Антагоністи рецепторів гістаміну H_1 , також відомі як АГП, використовуються для лікування алергії уже протягом тривалого часу. Вважається, що вони діють шляхом пригнічення запальних реакцій, спричинених вивільненням гістаміну. На відміну від АГП I покоління (ципрогептадин, дексхлорфенірамін, фенірамін, прометазин, алімемазин), які демонструють низьку специфічність і високу частоту побічних ефектів та одним із яких є центральна седативна дія, для більшості АГП II покоління (цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин) ці побічні прояви не є характерними.

АГП зв'язуються з рецепторами гістаміну на поверхні клітин. Варто зауважити, що ці рецептори демонструють незалежне від агоніста передання сигналів, яке працює навіть тоді, коли гістамін не взаємодіє з поверхнею

клітини, при цьому існує баланс між активною та неактивною структурами рецептора: активна форма стабілізується наявністю гістаміну, тоді як АГП стабілізують неактивну форму рецептора й діють як зворотні антагоністи.

Дезлоратадин

Дезлоратадин – активний метаболіт лоратадину, пероральний АГП II покоління, висока ефективність та зів'язані із плацебо профілі безпеки і переносимості якого були доведені в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

З-поміж АГП II покоління дезлоратадин має найвищий ступінь спорідненості з H_1 -рецепторами. Дезлоратадин характеризується швидкістю дії, тривалим періодом напіввиведення (близько 27 год) і відсутністю взаємодій з іншими лікарськими засобами та їжею. Метаболізм дезлоратадину представлено на рисунку.

У Європі дезлоратадин застосовують для лікування сезонного та цілорічного алергічного риніту й кропив'янки в дорослих і дітей віком >1 рік. Окрім того, препарат схвалено в США для лікування цілорічного алергічного риніту та хронічної ідіопатичної кропив'янки в дорослих і дітей віком від 6 міс, а також для лікування сезонного алергічного риніту в дорослих і дітей віком від 2 років.

Антигістамінні й протизапальні властивості дезлоратадину

Дезлоратадин є потужним неседативним антагоністом H_1 -рецепторів з антиалергічними та протизапальними властивостями. В дослідженнях in vitro показано, що дезлоратадин інгібує хімічні медіатори, які беруть участь в алергічних реакціях на ранній і пізній стадіях. Було встановлено, що дезлоратадин значно покращує носове дихання в пацієнтів з алергічним ринітом. Доведена здатність дезлоратадину запобігати виділенню цитокінів, хемокінів і молекул клітинної адгезії, зв'язаних із пізньою фазою алергічної відповіді, що обумовлює його деконгестантні властивості.

Окрім H_1 -антигістамінної дії, дезлоратадин (як і деякі інші АГП) пригнічує вивільнення низки прозапальних медіаторів та має антигістамінні, протизапальні, протиалергічні властивості.

Дезлоратадин ефективніше взаємодіє з H_1 -рецепторами порівняно із цетиризином, ебастином, фексофенадином і лоратадином. Препарат інгібує підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію забезпеченням мембраностабілізуючого ефекту. Дезлоратадин діє як зворотний агоніст H_1 -гістамінового рецептора. Зокрема, через 6 год після застосування лише 37% препарату залишається зв'язаним, що сприяє більшій тривалості терапевтичного ефекту. Порівняно з відповідною дозою цетиризину, фексофенадину, лоратадину чи піриламину дезлоратадин ефективно знижує конституційне (незалежне від агоніста) передання сигналів H_1 -рецептором людини шляхом пригнічення активації ядерного фактора транскрипції NF-каппа-B (NF-kB). Окрім того, дезлоратадин виявився ефективнішим за свої аналоги щодо пригнічення утворення NF-kB після активації рецептора гістаміном.

Клінічні переваги дезлоратадину

• Дезлоратадин ефективно контролює як назальні симптоми алергічного риніту, включаючи закладеність носа, що не пригнічується іншими сучасними H_1 -антагоністами, так і неназальні (свербіж і почервоніння очей, сльозотеча, свербіж піднебіння, пирхота в горлі, кашель та ін.).

• Дезлоратадин має виражений деконгестантний ефект – зменшує закладеність носа, що мінімізує вплив алергенів на нижні дихальні шляхи і поліпшує дію інтраназальних препаратів.

• Дезлоратадин ефективний також у разі поєднання бронхіальної астми з алергічним ринітом. У таких пацієнтів препарат позитивно впливає не тільки на симптоми риніту, а й на клінічний перебіг астми – покращує показники функції зовнішнього дихання та зменшує потребу в інгаляційних засобах.

• Дезлоратадин є високоефективним у лікуванні гострої та хронічної кропив'янки. Вже після першої дози суттєво зменшується симптоматика, покращується нічний сон та підвищується якість життя пацієнтів.

• Дезлоратадин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не чинить седативної дії і не пригнічує психомоторні функції, не потенціює дії алкоголю.

• Дезлоратадин дуже добре переноситься, частота небажаних проявів за його застосування порівнянна або навіть нижча за таку плацебо.

ВИСНОВКИ

Завдяки зв'язуванню з H_1 - та H_4 -гістаміновими рецепторами гістамін відіграє ключову роль у патогенезі алергічного запалення. Хоча в більшості досліджень щодо лікування різноманітних алергічних захворювань вивчаються блокатори H_1 -гістамінових рецепторів, вони не завжди демонструють достатню клінічну ефективність. Натомість сьогодні надходять нові дані щодо здатності дезлоратадину впливати на різні елементи запалення через механізми, відмінні від інгібування H_1 -гістамінових рецепторів, і в такий спосіб переривати алергічний каскад. Ці властивості разом із клінічно доведеними ефективністю і безпекою дозволяють вважати дезлоратадин АГП першого вибору для лікування алергічного риніту й кропив'янки у дорослих і дітей.

За матеріалами: Nisha et al. Desloratadine: An Insight On Acute Inflammation / Journal of Pharmaceutical Negative Results, Vol. 14, Regular Issue 02, 2023.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України дезлоратадин представлений вітчизняним препаратом Едем від АТ «Фармак». Едем зареєстровано в двох лікарських формах: таблетки по 5 мг і сироп (0,5 мг в 1 мл). Препарат показаний для усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, як-от чхання, виділення з носа, свербіж, набряк і закладеність носа, свербіж та почервоніння очей, сльозотеча, свербіж піднебіння й кашель, а також для усунення симптомів, пов'язаних із кропив'янкою, як-от свербіж, висипи.

Варто відзначити, що Едем у вигляді сиропу не містить ароматизаторів, які можуть зумовлювати чи посилювати алергію, і може призначатися дітям із 6-місячного віку, а частота прийому 1 р/день дозволяє досягти хорошого комплаєнсу. Рекомендовані дози в дитячому віці становлять 2 мл; 1-5 років – 2,5 мл; 6-11 років – 5 мл. У пацієнтів віком понад 12 років раціональним є прийом як 10 мл сиропу (еквівалентно 5 мг дезлоратадину), так і препарату в таблетованій формі, що містить 5 мг дезлоратадину, 1 р/добу. Важливою перевагою препарату Едем є його доступна вартість, що для багатьох українців має особливе значення в нинішніх умовах.

Підготувала Ольга Гуйванюк

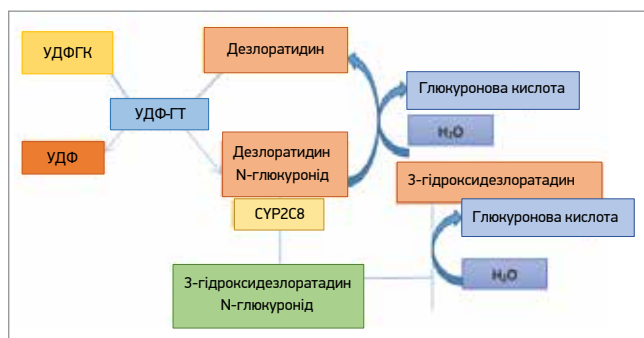


Рис. Метаболізм дезлоратадину

Примітки: УДФГК – уридиндифосфоглюкуронова кислота; УДФ – уридиндифосфат; УДФ-ГТ – уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза; СУР2С8 – цитохром 2С8.

Остеоартрит у коморбідних пацієнтів: особливості вибору НПЗП

У медичній практиці клініцистам часто доводиться лікувати хворих із поєднанням декількох захворювань та синдромів, що становить певні труднощі, при цьому коморбідні захворювання й досі залишаються недостатньо вивченою галуззю медицини і потребують посиленої уваги науковців та фахівців. У березні відбулася науково-практична онлайн-конференція «Наукові та практичні аспекти розвитку внутрішньої медицини. Фокус на поліморбідність і коморбідність у терапевтичній практиці», під час проведення якої слово мала заслужений лікар України, керівник Центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), член президії Асоціації ревматологів України, член Європейської протиревматичної ліги (EULAR), лікар-ревматолог, доктор медичних наук, професор Ірина Юрївна Головач із доповіддю «Вибір НПЗП при остеоартриті за умов коморбідності».

Наявність коморбідності в пацієнтів завжди є викликом під час обрання оптимальної терапії, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для корекції болю у хворих на остеоартрит (ОА).

Коморбідність – це численні захворювання, пов'язані зазвичай доведеним єдиним патогенетичним механізмом. Термін «мультиморбідність» означає множинні захворювання, не пов'язані між собою доведеним на поточний час патогенетичним механізмом. Водночас поліморбідність – це наявність кількох захворювань в одного хворого (як пов'язаних, так і не пов'язаних між собою генетично чи патогенетично).

У 2016 році Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) визнано ОА як серйозне захворювання, що супроводжується постійним хронічним боєм і значною коморбідністю, а також ускладнює лікування таких пацієнтів.

ОА являє собою неухильно прогресувальне захворювання. Якщо лікування розпочато невчасно, швидко розвиваються III і IV стадії ОА, які потребують ортопедичного лікування. ОА – найчастіша причина ендопротезування колінних і кульшових суглобів.

Яку б стадію ОА не мав хворий, основною скаргою, з якою він звертається до лікаря, є біль.

Варіанти больового синдрому за ОА

• Механічний біль – біль, що з'являється при навантаженні на суглоб. Біль турбує пацієнта ввечері та в першу половину ночі, зменшується після нічного відпочинку. Він пов'язаний із поступовим зростанням навантаження на кістку, при цьому кісткові балки прогинаються і чинять тиск на рецептори глибокої кістки, подразнюючи їх.

• Стартовий біль виникає за наявності реактивного синовіту на початку ходьби, потім швидко зникає і відновлюється після тривалого фізичного навантаження. Стартовий біль може з'являтися внаслідок тертя суглобових поверхонь, між які потрапляє детрит (уламки некротизованого хряща).

• Біль, пов'язаний з наявністю тендобурситу чи тендовагініту, виникає лише при певних рухах, у яких задіяні ці структури.

• Рефлекторні болі спостерігаються внаслідок реактивного синовіту, який спричиняє рефлекторний спазм прилеглих м'язів та їхню гіпоксію.

• Болі, пов'язані з венозною гіперемією і стазом крові в субхондральній кістці на тлі внутрішньокісткової гіпертензії, зазвичай виникають уночі, мають тупий характер, а при рухах (уранці) зникають.

• «Блокадний біль» виникає при періодичному «заклинюванні» суглоба внаслідок защемлення секвестру хряща («суглобова миша») між суглобовими поверхнями. Цей раптовий різкий сильний біль, який повністю блокує рух у суглобі, так само зникає за певного положення епіфізів, що створює умови для зісковзування «миші» із суглобової поверхні.

• Біль, пов'язаний з подразненням остефітами синовіальної оболонки та прилеглих тканин.

У пацієнтів із хронічним боєм і синдромом запалення, які супроводжують ОА, існує проблема коморбідності; $\approx 50\%$ хворих на ОА мають до 6 супутніх хвороб, 27% – до 9. Лише 1% хворих на ОА не мають інших захворювань (Van Dijk G.M. et al., 2008). За ОА зростає частота такої супутньої патології, як серцево-судинні хвороби, інші суглобово-м'язові захворювання, хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ), розлади центральної нервової системи тощо (Kadam U.E. et al., 2004).

Результати нещодавнього дослідження продемонстрували, що ключовими супутніми захворюваннями, пов'язаними з ОА, виявилися інсульт, пептична виразка та метаболічний синдром. Серед усіх супутніх захворювань найчастіше зустрічаються кардіоаскулярні, м'язово-скелетні та неврологічні (Swain S. et al., 2020).

Наявність асоційованих станів, як-от ожиріння, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет, остеопороз із переломами, не лише збільшує ризик виникнення і прогресії ОА, а й суттєво впливає на підвищення ризику виникнення хронічного тривалого больового синдрому.

Ключовим фактором коморбідності загалом і ОА зокрема є хронічне системне запалення. Саме воно зумовлює розвиток таких патологічних станів, як метаболічний синдром, цукровий діабет, коронарна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ожиріння, а також численні ускладнення з боку ШКТ.

Можливими причинами високої коморбідності при ОА є схожість механізмів розвитку запальних і деструктивних процесів у сполучній тканині за ОА й інших захворювань, системне / локальне низькорівневе запалення (мета запалення), фактор віку, вимушене обмеження фізичної активності, хронічний больовий синдром, поліпрагмазія.

При веденні пацієнтів з ОА і коморбідністю виникають певні труднощі. Зазвичай ОА поєднується з різними захворюваннями внутрішніх органів; ця залежність зростає у жінок і пацієнтів старших вікових груп. Супутні захворювання накладають істотний відбиток на клінічні прояви та рентгенологічну прогресію ОА.

Під час призначення лікування пацієнтам з ОА слід урахувати всі супутні захворювання і призначити необхідні препарати. Коморбідні стани значно знижують прихильність пацієнтів до лікування, що в результаті знижує ефективність лікування окремих захворювань.

Через часте поєднання ОА із цукровим діабетом, ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією препарати для його лікування мають бути метаболічно нейтральними та добре поєднуватися з антигіпертензивними, ліпідокорегувальними, цукрознижувальними лікарськими засобами.

Тактика ведення мультиморбідного пацієнта передбачає такі кроки:

- забезпечення максимально оптимальної у цьому стані якості життя з урахуванням індивідуальних потреб людини, переваг у лікуванні, пріоритетів способу життя і цілей, зниження тягаря лікування, несприятливих явищ, незапланованих госпіталізацій;
- оцінка переваг і ризиків лікування окремих захворювань на підставі чинних рекомендацій за окремими патологіями;
- покращення якості за рахунок координації діяльності окремих служб (ревматолога, кардіолога, гастроентеролога, ендокринолога тощо) (Cullinan S. et al., 2017).

До основних принципів медикаментозної терапії мультиморбідного пацієнта належать індивідуальний підбір препаратів, мінімізація лікарського навантаження на пацієнта, суворе обґрунтування поєданого використання препаратів, контроль за разовою і добовою дозами, запобігання розвитку толерантності до препаратів та феномену відміни. Важливим принципом є застосування необхідних препаратів із найбільшою ефективністю за мінімального спектра побічних ефектів.

У сучасних рекомендаціях щодо менеджменту пацієнтів з ОА основний акцент поставлено на больовий синдром як на провідний клінічний симптом і основний фактор, що негативно впливає на якість життя та прогресування ОА.

НПЗП – облігатний компонент комплексної терапії ОА та основний представник симптомомодифікуювальних препаратів швидкої дії. НПЗП активно втручаються в патогенетичні механізми ОА. Рекомендовано призначити інтермітувальний або постійний (тривалі цикли) прийом НПЗП, використовувати мінімальну ефективну дозу й уникати одночасного прийому декількох НПЗП. Під час лікування важливо оцінювати ефективність препарату через 1 міс і замінювати на інший за відсутності ефекту.

Робоча група ESCO наполегливо рекомендує використовувати пероральні НПЗП (селективні чи неселективні) як терапію 2 етапу, якщо вони застосовуються лише періодично або для триваліших циклів. Використання пероральних НПЗП має ґрунтуватися на профілі ризику пацієнта.

Важливо пам'ятати про такі проблеми вибору НПЗП, як вплив на ШКТ, серцево-судинну систему та суглобовий хрящ, а також вікові обмеження, необхідність тривалого прийому і можливість покращення ефективності й переносимості.

Існують такі форми перебігу ОА, коли не можна відмінити прийом НПЗП, оскільки наявний постійний больовий синдром. Постійна терапія НПЗП показана пацієнтам із запальним фенотипом ОА (тривале персистувальне запалення), фенотипом ОА з ознаками хронічного болю (больовий фенотип) і за будь-якої форми ОА із частими загостреннями (з метою профілактики загострень).



I.Ю. Головач

Ознаками ідеального НПЗП є хороша біодоступність (швидке досягнення пікової концентрації у плазмі та стрімкий знеболювальний ефект) при пероральному прийомі, тривала дія і стабільна фармакодинаміка (прийом 1 р/добу), доведена ефективність як за гострого, так і за хронічного болю, селективність при ЦОГ-2 (зниження ризику ускладнень щодо ШКТ і післяопераційних кровотеч), відсутність значного підвищення ризику кардіоаскулярних ускладнень, а також взаємодії з іншими препаратами. Побічні ефекти НПЗП – пептична виразка, шлункова кровотеча, затримка Na та води, гіпертензія, гостре гемодинамічне ушкодження нирок, порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, дестабілізація артеріального тиску тощо.

У практиці клініциста менеджмент запалення – це вміння керувати ризиками НПЗП.

Новим ефективним засобом у лікуванні ОА є еторикоксиб. В Україні його представлено препаратом Форсанек компанії «Кусум». Він має найбільше серед усіх коксибів співвідношення активної інгібувальної концентрації ЦОГ-1/ЦОГ-2 (IC50=344). Таблетки не поступаються парентеральним формам: біодоступність еторикоксибу наближається до 100%. Зв'язування з білками – 92%. Досягнення максимального ефекту спостерігається впродовж 1-3 год. Період напіввиведення – 22 год (тобто препарат можна застосовувати 1 р/добу, що підвищує комплаєнс).

Властивості еторикоксибу:

- зменшує біль і запалення;
- потужно пригнічує активність ЦОГ-2;
- знижує індекс центральної сенситизації та больовий поріг;
- зменшує вироблення простагландину E2 на периферії та в задніх рогах спинного мозку, що перешкоджає хронізації больового синдрому;

• впливає на медіатори запалення та фактор росту нервів. Великий метааналіз, під час проведення якого порівнювали 90 різних активних препаратів або доз щодо впливу на больовий синдром, виокремив 5 найефективніших препаратів і доз, серед яких був і еторикоксиб у дозі 60 і 90 мг/добу (Da Costa B.R. et al., 2021).

Порівняно з неселективними НПЗП препарат має низьку гастротоксичність.

Отже, еторикоксиб (Форсанек, компанія «Кусум») може з успіхом використовуватися як для ургентного знеболювання, так і для лікування хронічного болю в пацієнтів зі скелетно-м'язовим боєм. Важливими перевагами препарату є зручна схема використання – 1 р/добу та широкий діапазон ефективних доз (від 30 до 120 мг/добу). Не викликає сумніву, що еторикоксиб є безпечнішим за неселективні НПЗП щодо розвитку патології ШКТ, ураження печінки, шкірних і респіраторних реакцій, що визначає доцільність його призначення за наявності відповідних факторів ризику.

Еторикоксиб здатний спричинити клас-специфічні ускладнення з боку кардіоаскулярної системи, зокрема, потрібна особлива увага за використання в хворих з артеріальною гіпертензією. Проте суттєвого підвищення ризику кардіоаскулярних катастроф порівняно з іншими НПЗП при застосуванні цього препарату не виявлено.

Для профілактики клас-специфічних ускладнень перед призначенням НПЗП слід визначити наявність факторів ризику. Вибір НПЗП має базуватися на оцінці безпеки застосування конкретного препарату залежно від імовірності розвитку побічних ефектів.

З огляду на можливий ризик розвитку побічних ефектів НПЗП слід призначати в мінімально ефективних дозах. Тривалість використання НПЗП визначається необхідністю контролю симптомів захворювання.

Хворі, які приймають НПЗП, повинні бути проінформовані про можливі ускладнення і необхідність контролю власного стану. Їм слід відмовитися від куріння, чітко дотримуватися розпорядження лікаря щодо профілактичних заходів, уникати безконтрольного збільшення дози препаратів і їхнього комбінованого прийому.

На тлі тривалого прийому НПЗП не рідше ніж 1 р/3 міс слід контролювати загальний і біохімічний аналіз крові (гемоглобін, тромбоцити, АЛТ, АСТ). При кожному візиті слід оцінювати стан хворого, а також визначати артеріальний тиск. За наявності показань необхідно призначити фіброезофагогастродуоденоскопію.

Підготував Олександр Соловійов

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Роль тромбоцитів у запаленні й інфекції

Продовження. Початок у № 3 (539), 2023 р.

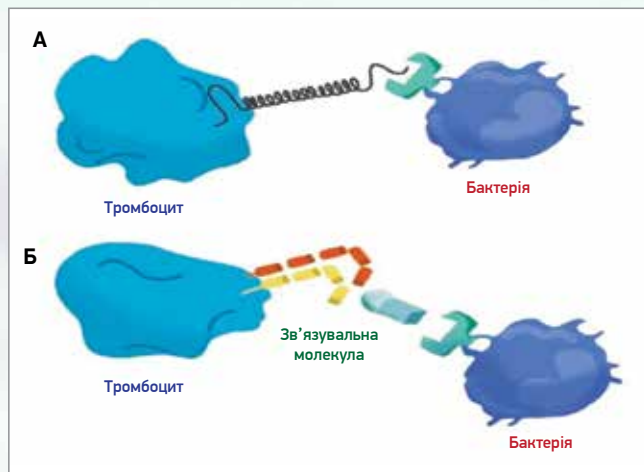


Рис. 4. Загальні механізми, які спостерігаються за взаємодією тромбоцитів із бактеріями: пряма (А) та непряма (Б) взаємодія

Причиною активації тромбоцитів може бути зв'язування секреторних бактеріальних продуктів, особливо токсинів. Такий механізм описаний *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *P. gingivalis* тощо. Одна й та сама бактерія може використовувати всі зазначені шляхи активації тромбоцитів. У 2004 році на тромбоцитах уперше було виявлено Toll-подібні рецептори (TLR), що суттєво просунуло уявлення про них як про клітини, залучені до розпізнавання патогенів та пов'язаного з ними запалення. Показано наявність функціональних TLR2, TLR4, TLR7 та TLR9 [46, 47]. Активация тромбоцитів через усі перелічені TLR призводить до вивільнення імуномодулювальних агентів, активації інших клітин та представлення їм патогенів для фагоцитозу, при цьому стимуляція тромбоцитів через TLR2 і TLR9 викликає їхню агрегацію.

Токсини бактерій здатні до активації тромбоцитів різними механізмами. Наприклад, α -токсин деяких штамів *S. aureus* зв'язується з ліпідним бішаром мембрани тромбоцитів, формуючи пору, що зумовлює приплив іонів кальцію та активацію тромбоциту. Стрептолизин О, токсини *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* формують пори в мембрані тромбоциту. Властивість ушкоджувати мембрану має також гемолізін, який продукується *E. coli*, що порушує мембранний потенціал мітохондрій. Це призводить до деградації антиапоптозного білка BclxL у тромбоцитах, викликаючи їхній апоптоз [48]. Стафілококовий β -токсин має ферментативну активність сфінгомієлінази і розщеплює сфінгомієлін на церамід і фосфорилолін, змінюючи склад ліпідів клітинної мембрани, що порушує функції тромбоцитів та ендотеліальних клітин. Коклюшний токсин, вироблений *B. pertussis*, містить субодиницю А, що має ферментативну активність АДФ-рибозилтрансферази і субодиницю В, яка зв'язується з поверхнею клітин-мішеней, у т. ч. і тромбоцитів, спричиняючи їхню активацію.

Отже, існує декілька груп бактеріальних токсинів, які активують тромбоцити, руйнуючи електрохімічний градієнт плазматичної мембрани шляхом перфорації. Інші, які є секреторними молекулами на бактеріальній поверхні, зумовлюють взаємодію та активацію тромбоцитів і клітин імунної системи.

Оскільки бактерії зв'язуються з тромбоцитами через рецептори, залучені до гемостазу, вони можуть індукувати агрегацію тромбоцитів. Бактерії, які зв'язуються з GPIIb/IIIa через фібриноген або фібрoneктин, викликають агрегацію, схожу на інші об'єкти, покриті фібриногеном. Коли зв'язування бактерій не призводить до агрегації (наприклад, зв'язування *S. sanguinis* із GPIb), тромбоцити активуються і вивільнюють уміст своїх щільних гранул, де наявні вазоактивні речовини (АДФ та АДФ).

Тромбоцити та віруси

Тромбоцити активуються в разі контакту з вірусами [49]. Вірусне зараження клітин розпочинається зі зв'язування вірусу з поверхневим рецептором, який

опосередковує його інтерналізацію, а тромбоцити експресують різні рецептори розпізнавання патерну (PRR або рецептори, що упізнають патоген), здатні опосередковувати зв'язування для проникнення різних вірусів [50].

Незалежно від прикріплення вірусу до поверхневих рецепторів або розпізнавання PRR у тромбоцитах активації тромбоцитів може сприяти імунна відповідь проти вірусів за допомогою різноманітних механізмів, у т. ч. вивільнення хемокинів, які сприяють ендотеліальній передачі сигналів і міграції лейкоцитів. Наприклад, тромбоцитарний фактор 4 (PF4/CXCL4), хемокин, секретований винятково тромбоцитами і мегакаріоцитами, був ідентифікований як есенціальний медіатор рекрутування нейтрофілів та елімінації вірусу за інфекції грипу А.

Імунна відповідь проти вірусів здійснюється послідовною активацією тромбоцитів і проявляється через різні механізми, як-от вивільнення хемокинів, що сприяють ендотеліальній передачі сигналів та міграції лейкоцитів, або фізично взаємодіючи з лейкоцитами. Крім того, тоді як традиційна активація тромбоцитів, пов'язана з G-білком, зазвичай відбувається швидко, активація PRR тромбоцитів у відповідь на інфекції та імунні стимули може бути відтермінованою, зберігаючись через декілька годин після початкової агрегації, а також секреції.

Вірус-опосередкована тромбоцитопенія, що з'являється в результаті, зазвичай є багатофакторною. Віруси використовують різні стратегії зниження рівня циркулювальних тромбоцитів, продукування чи посилення руйнації тромбоцитів. Тромбоцити утворюються в кістковому мозку мегакаріоцитами. Віруси можуть порушувати продукцію тромбоцитів на різних етапах розвитку. Деякі віруси, як-от вірус імунодефіциту мавп (SIV) і вірус герпесу людини, можуть впливати на цитокіновий профіль господаря, що спричиняє зміну продукції тромбопоєтину (ТПО) в печінці; деякі інші, в т. ч. вірус гепатиту С (HCV), безпосередньо перешкоджають виробленню ТПО руйнуванням тканини печінки. Крім того, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), цитомегаловірус (ЦМВ) і ВГС реплікуються в мегакаріоцитах, модулюючи їхню проліферацію та функцію [53-55]. Найшвидший шлях руйнування тромбоцитів відбувається за прямої їхньої взаємодії з вірусами через різні рецептори; здебільшого опосередковується поверхневими лектинами, інтегринами і TLR [56]. Ротавірус використовує рецептор колагену GPIa/IIa для зв'язування із тромбоцитами, тоді як хантавіруси та аденовіруси взаємодіють із тромбоцитами через рецептор фібриногену GPIIb/IIIa – найпоширеніший інтегрин тромбоцитів. Взаємодія вірусу Епштейна – Барр (ВЕБ) із тромбоцитами відбувається через рецептор комплементу 2 (CR2). ВІЛ та вірус денге активують тромбоцити, зв'язуючись з лектиновими рецепторами та клітинно-специфічною молекулою

міжклітинної адгезії [57-60]. Ці прямі взаємодії часто спричиняють активацію тромбоцитів та адгезію активованих тромбоцитів до лейкоцитів.

Захисні механізми господаря у відповідь на вірусні інфекції можуть призводити до активації тромбоцитів і зменшують тривалість їхнього життя. Крім того, В-лімфоцити виробляють антитіла проти деяких вірусів, що також перешкоджає виживанню тромбоцитів. Ці антитіла, зазвичай спрямовані на поверхневі глікопротеїни вірусів, виявляють перехресну реактивність з поверхневими інтегринами тромбоцитів, як-от GPIIb/IIIa. Це захворювання (імунна тромбоцитопенія), індуковане автоантитілами тромбоцитів, є характерним для ВГС, ВІЛ, ЦМВ, ВЕБ, хантавірусу, вірусу вітряної віспи, вірусів герпесу [61, 62]. Взаємодія між тромбоцитами та вірусами має вирішальне значення в патогенезі COVID-19.

Клітинні зміни в структурі та функції тромбоцитів при інфекції

Взаємодія між тромбоцитами та бактеріями чи вірусами може вплинути на структуру і функцію тромбоцитів декількома способами. Найвідомішим наслідком інфекції є зниження кількості тромбоцитів, яке може мати різний ступінь тяжкості. Виникнення тромбоцитопенії давно відоме як незалежний фактор ризику найгірших результатів інфекції, а ступінь тромбоцитопенії використовується як маркер тяжкості сепсису. Дійсно, кількість тромбоцитів включено до динамічної оцінки органної недостатності (SOFA) [63], зміна якої має вирішальне значення в діагностиці сепсису. Крім прогностичної ознаки тромбоцитопенії, що добре зарекомендувала себе, існують й інші менш відомі характеристики тромбоцитів, які можна оцінити під час інфекції. Так, два індекси морфології тромбоцитів доступні в більшості лабораторій. Цими показниками є ширина розподілу тромбоцитів (PDW) та середній обсяг тромбоцитів (MPV). PDW – показник гетерогенності тромбоцитів, тоді як MPV характеризує середній розмір тромбоцитів. Розмір тромбоцитів зазвичай становить від 1,5 до 3 мкм, великі тромбоцити або макротромбоцити мають розмір 3-7 мкм, тоді як тромбоцити, що досягають розмірів еритроцитів або лімфоцитів (від 7 до 20 мкм), вважаються гігантськими. Здорові люди зазвичай мають <5% великих тромбоцитів, але за їхньої активації, зумовленої інфекцією, спостерігається значна зміна форми через порушення цитоскелету тромбоцитів. Показники MPV і PDW нещодавно були запропоновані як маркер активації тромбоцитів [64-66]. Наприклад, високі значення PDW та MPV були пов'язані з 90-денною смертністю в пацієнтів із септичним шоком, тому як PDW, так і MPV можуть використовуватися як маркер тяжкості інфекції і є незалежними предикторами смертності при інфекціях.

Висновки

Тромбоцити відомі як первинні медіатори гемостазу. Однак наукові дані підтверджують, що вони є ключовими гравцями при запаленні та імунних реакціях. На сьогодні опубліковано численні випробування, під час яких детально досліджено запальний та регуляторний потенціал тромбоцитів. Показано, що тромбоцити індукують секрецію біологічно активних речовин та експресують значну кількість рецепторів, розчинних молекул і сигнальних факторів, що дозволяють їм забезпечувати масштабну участь в імунній системі організму. Хоча першим повідомленням про агрегацію тромбоцитів навколо бактерій понад 100 років, лише нещодавно дослідники почали розуміти складну взаємодію між тромбоцитами та клітинами вродженого імунітету у відповідь на запалення та інфекції. Здебільшого тромбоцити поведуться як різноплановий актор. Вони можуть формувати комплекси з нейтрофілами і посилюють їхній фагоцитоз, продукують ROS та утворення NET тощо. В результаті взаємодії з клітинами крові з імунної системи видаляють бактерії та віруси різними способами (як безпосередньо, так і опосередковано).

Отже, тромбоцити беруть участь в імунній відповіді через різні механізми та відіграють важливу роль у боротьбі з інфекцією. Нині тромбоцити дедалі частіше визнаються імунними клітинами, оскільки встановлено їхню роль як чинника, що впливає на імунну систему.

Список літератури знаходиться в редакції.

Гіперурикемія та нирки: сучасний підхід до вирішення проблеми



Є.Д. Єгудіна

Зростання захворюваності на подагру, метаболічний синдром, хронічну хворобу нирок (ХХН), а також кардіальні та нефрологічні патології, що спричиняють погіршення якості життя, ранню інвалідизацію пацієнтів і смертність, сьогодні зумовлюють особливу актуальність проблеми підвищення рівня сечової кислоти (СК) у крові (гіперурикемії). Істотний науковий і практичний інтерес є причиною розгляду питання впливу гіперурикемії на нирки. Ці та інші важливі нефрологічні теми були висвітлені в межах заходу Ukrainian Nephrology Week, що відбувався 10 березня на платформі Assemedin за підтримки Української асоціації нефрологів і фахівців із трансплантації нирки (м. Київ) та Української асоціації дитячих нефрологів (м. Київ). Було представлено безліч лекцій та кейсів від топових спікерів, під час проведення яких розглядалися питання профілактики, діагностики й лікування захворювань нирок із погляду фахівців різних спеціальностей. Увагу глядачів привернув семінар керівника навчального центру ТОВ «Інститут ревматології» (м. Київ), лікаря-ревматолога Клініки сучасної ревматології, члена Американської колегії ревматологів (ACR), доктора медичних наук, професора Єлизавети Давидівни Єгудіної щодо впливу гіперурикемії на функціонування і стан нирок, розвиток подагричного артриту й інших коморбідних патологій.

Гіперурикемія – патологічний стан, що характеризується підвищеним рівнем СК у крові >360 мкмоль/л (>6 мг/дл) і з'являється внаслідок надмірного продукування уратів, абсолютного чи відносного порушення кліренсу СК у нирках, зниження кишкової секреції або комбінації цих механізмів. СК має 4-етапний механізм ниркової екскреції та наявна переважно в проксимальному звивистому каналці нефрона. За порушення будь-якого із цих етапів створюються умови для неконтрольованої гіперурикемії, кристалізації СК у кислій каналцевій рідині й ушкодження самих каналців, їхнього запалення, а також може спостерігатися інтерстиціальний фіброз, згодом – інтерстиціальний нефрит.

Підвищення рівня СК у крові є патофізіологічним підґрунтям для появи такого метаболічного захворювання, як подагра, що характеризується прогресувальною виснажливою формою артриту на тлі підвищення рівня уратів у сироватці. Надлишок СК може накопичуватися в суглобах, нирках і зумовлювати хворобливе запалення, опосередковане інтерлейкіном-1 (IL-1). У клінічній практиці подагру розподіляють на первинну та вторинну. Первинна пов'язана із екскрецією або гіперпродукцією СК, неправильним дотриманням дієти чи надмірним вживанням алкоголю. Вторинна зумовлена лікарськими препаратами або станом, що спричиняють гіперурикемію: мієлопроліферативні патології або їхнє лікування, ниркова недостатність, захворювання ниркових каналців, отруєння свинцем, гіперпроліферативні шкірні захворювання, ферментативні дефекти (хвороби накопичення глікогену, дефіцит гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази). Особливості клінічного перебігу подагри є досить відомими: нападopodobний і прогресувальний перебіг, максимальне запалення суглоба в 1-й день захворювання, відсутність симптомів у період між загостреннями, моноартрит у дебюті, наявність усіх ознак запалення, біль (частіше у першому) плеснофаланговому суглобі, асиметричний характер залучення, наявність вищезазначених провокувальних факторів.

Дослідження NHANES (2015-2016) свідчать про те, що поширеність подагри та гіперурикемії значно зростає

у країнах, що розвиваються. В цей період розповсюдженість подагри становила 3,9% серед дорослого населення США (9,2 млн осіб): 5,2% (5,9 млн) у чоловіків і 2,7% (3,3 млн) у жінок. Поширеність гіперурикемії складала 20,2 та 20,0% відповідно. Відомо, що тенденція до зростання випадків виявлення хвороби збільшується з віком, особливо в чоловіків (3-4:1) віком >70 років (7-8%) (Kou C.F. et al., 2015). Епідемія ожиріння в усьому світі, зміна раціону харчування,

неконтрольоване споживання фруктози, оброблених харчових продуктів, збагачених пурином, зловживання алкоголем і широке застосування діуретиків стали рушійними факторами для формування цієї статистики.

Підвищення СК і подагра – часті супутники ХХН, артеріальної гіпертензії, застійної серцевої недостатності, рідше – онкопатологій, анемії різного генезу тощо. Правильне визначення етіопатологічного механізму розвитку

подагричного артриту за наявності гіперурикемії є ключовим для встановлення діагнозу.

Дані останніх років продемонстрували, що генетична схильність, чоловіча стать, деякі препарати (діуретики, циклоспорин, такролімус, β-блокатори, ритонавір) і продукти харчування є основними предикторами розвитку гіперурикемії, отже, й подагри. Люди, котрі регулярно споживають значну кількість червоного м'яса, морепродуктів, пива, алкоголю, цукровмісних напоїв, є схильнішими до прогресування подагри. Пиво – найнебезпечніший продукт, оскільки через його вживання до організму потрапляє значна кількість гуанозину, а також спостерігається естрогеноподібний вплив, а це зумовлює ожиріння в чоловіків. Психоемоційний стрес, інтенсивна м'язова робота на тлі поганого

Таблиця. Класифікаційні критерії подагри (ACR, EULAR, 2015)

Критерії класифікації подагри	Категорії	
Крок 1: вхідні критерії (застосовуються нижчезазначені критерії за наявності вхідних критеріїв)	Щонайменше 1 епізод набряку, болю та підвищеної чутливості в периферичних суглобах або синовіальній оболонці	
Крок 2: достовірні критерії (у разі їхнього виявлення можна класифікувати як подагру, без нижчезазначених критеріїв)	Наявність кристалів моноурату натрію в суглобі, що турбують, або в синовіальній оболонці (синовіальній рідині), або тофусах	
Крок 3: критерії слід використовувати, якщо достовірних критеріїв не виявлено		
Клінічно		Бали
Типова картина ураження суглоба / синовіальної оболонки під час нападу*	Гомілковостопний суглоб або суглоби склепіння стопи (як частина епізоду моно- чи олігоартриту без залучення першого плеснофалангового суглоба). Залучення першого плеснофалангового суглоба (як частина епізоду моно- або олігоартриту)	1 2
Характеристики нападу: – еритема шкіри навколо ураженого суглоба (зі слів хворого чи під час огляду лікарем); – біль під час пальпації ураженого суглоба; – значні труднощі під час ходьби чи неможливість рухів в ураженому суглобі	Одна характеристика Дві характеристики Три характеристики	1 2 3
Тривалість нападу: Наявність >2 незалежно від протизапального лікування: – максимальна вираженість болю <24 год; – зникнення симптомів за ≤14 діб; – повністю зникають симптоми між нападами	Один типовий епізод Повторний типовий епізод	1 2
Наявність тофусів Проривання чи крейдоподібні підшкірні вузлики, що просвічуються під шкірою та локалізуються в типових місцях (навколо суглобів, на вушних раковинах, подушечках пальців і в ділянці сухожил'я)	Наявність	4
Лабораторно		
Рівень СК: визначається уриказним методом. В ідеалі визначати необхідно в пацієнтів, які ще не отримували уратознижувальної терапії, та через >4 тиж від початку нападу	<4 мг/дл (<240 мкмоль/л)** 6-8 мг/дл (360-480 мкмоль/л) 8-10 мг/дл (480-600 мкмоль/л) ≥10 мг/дл (≥600 мкмоль/л)	-4 2 3 4
Аналіз синовіальної рідини на виявлення кристалів моноурату натрію ураженого суглоба чи синовіальної рідини (бажано, щоб дослідження проводив лаборант із досвідом)	Відсутність кристалів моноурату натрію	-2
Інструментально		
Наявність депозитів кристалів моноурату натрію при ультразвуковому дослідженні суглоба чи синовії (ультразвуковий критерій «подвійний контур») або виявлення кристалів моноурату натрію при дослідженні за допомогою сканера двоенергетичної комп'ютерної томографії***	Наявність	4
Рентгенологічні ознаки ураження суглобів при рентгенографії суглобів кистей та/або стоп (на яких є хоча б одна ерозія)	Наявність	4

Примітки. * Напад, який включає симптоми набряку, болючості та/чи підвищеної чутливості в периферичних суглобах і сумах.

** Якщо рівень СК <4 мг/дл (<240 мкмоль/л), потрібно відняти 4 бали; якщо рівень СК ≥4-6 мг/дл (≥240 - <360 мкмоль/л), потрібно оцінити в 0 балів.

Якщо в синовіальній рідині кристалів моноурату натрію не виявлено, потрібно відняти 2 бали; якщо дослідження синовіальної рідини не проводили, потрібно оцінити в 0 балів.

Якщо інструментальних досліджень не проводили, потрібно оцінити в 0 балів.

Гіперехогенні гетерогенні пошкодження гіалінового хряща, що не залежать від кута ультразвукового променя (псевдопозитивний «подвійний контур» (артефакт); мають зникнути при зміні кута ультразвукового променя).

*** Зображення мають бути виявлені за допомогою сканера ДЕКТ при 80 та 140 кВт і бути проаналізованими спеціальною програмою для подагри з виявленням «колірних нодів» уратів. Сканування вважається позитивним, якщо виявлено «колірні ноди» уратів у суглобах і навколосуглобових тканинах.

Ерозії характеризуються кортикальним розривом зі склеротичним обідком і нависаючими краями, за винятком дистальних міжфалангових суглобів.

Діагноз вважається достовірним, якщо за наведеними критеріями набрано ≥8 балів (максимум – 23).

харчування, травми/опіки/інфекції та інші стани, що супроводжуються катаболізмом тканин, також пов'язані з ризиком розвитку подагри й гіперурикемії. Механізм їхньої дії зумовлений тим, що вони руйнують слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та клітини імунної системи.

У 2015 році ACR спільно з Європейською антиревматичною лігою (EULAR) розроблено оновлені класифікаційні критерії діагностики подагри (табл.).

Нововведення – в двох показниках із трьох категорій за відсутності певного показника віднімають бали від загальної суми балів:

- 1 відсутність кристалів моноурату натрію (МУН) (2 бали) в ураженому суглобі чи синовіальній оболонці;
- 2 якщо рівень СК у крові становить <4 мг/дл (<0,24 ммоль/л) (4 бали).

Якщо наявні такі показники, це значно знижує імовірність наявності подагри в пацієнта. Найнижчим балом у кожній групі є 0: рівень СК 4-6 мг/дл (0,24-0,36 ммоль/л) відповідає 0; якщо немає рентгенологічної картини, характерної для подагричного артриту, також рахуємо як 0 балів. Сума балів >8 дозволяє встановити достовірний діагноз подагри.

На жаль, концентрація СК не завжди відображає реальності тяжкості перебігу захворювання; для гострого нападу зазвичай характерним є нормальний її рівень. Рентгенологічні ознаки подагри, зокрема типовий симптом «пробійника», – пізні прояви захворювання; свідчать про те, що пацієнт хворіє уже >7 років. Що стосується визначення зон для рентгенологічного обстеження, то найчастіше це перший плеснофаланговий суглоб стопи чи кисті, рідше – гомілковостопний або середній відділ стопи. Для ранньої діагностики успішно використовують ультразвук, адже він надає змогу визначити типові доклінічні прояви, наприклад, «подвійний контур» у синовіальній рідині, а також обрати подальшу тактику лікування. Залежно від стадії перебігу подагри існує нефармакологічне лікування, показане за безсимптомної гіперурикемії, а також фармакологічне. Останнє доречно, коли атаки гострого нападу подагри стають тривалішими, а міжнападіві періоди скорочуються.

Загальновідомо, що гіперурикемія – незалежний фактор виникнення не лише подагри, а й ХХН, ниркової дисфункції, уратного нефролітіазу (2-30/20-56% хворих), хронічного тубулоінтерстиціального нефриту (54-57%, 77-80% хворих), гострої сечокиислої нефропатії (гостра подагрична нирка) як наслідок обструкції ниркових каналців кристалами уратів, а також кардіоваскулярних ускладнень (Gibson T., Hyperuricemia, gout and the kidney. Curr Opin Rheumatol, 2012). П'ятирічне проспективне дослідження за участю чоловіків без захворювання нирок показало, що підвищений рівень СК пов'язаний з мікроальбумінурією, розвитком ХХН (Eur J Clin Invest, 2014; BMC Nephrol, 2014). Інше 10-річне випробування за участю пацієнтів із ХХН ¼ стадії довело, що гіперурикемія – незалежний предиктор ризику смерті від усіх причин і прогресування термінальної стадії ХХН; зниження рівня уратів у сироватці до рівня <6,5 мг/дл знижує ризик ТТН (Am J Kidney Dis, 2009; PLoS ONE, 2015). У доклінічних дослідженнях установили, що гіперурикемія спричиняє ушкодження нирок шляхом множинних кристалонезалежних механізмів.

Вони включають вазоконстрикцію ниркових артерій унаслідок ендотеліальної та мітохондріальної дисфункції. Крім депозиції кристалів, механізм прогресування ХХН спричинений гіперурикемією, запуском оксидативного стресу, розвитком проліферації гладком'язових клітин, активацією ренін-ангіотензинової системи, що зумовлює як системну, так і клубочкову гіпертензію. Це спричиняє ішемію та інфільтрацію макрофагів, що зумовлює інтерстиціальні ушкодження, тубулоінтерстиціальний некроз, артеріолосклероз і гостре ушкодження нирок.

Нефролітіаз – ще одне поширене, асоційоване з гіперурикемією, захворювання нирок. Виокремлюють гостру уратну нефропатію і хронічну. В разі першої відбувається підвищена екскреція СК із сечею, що супроводжується осадженням кристалів СК у дистальних каналцях нирок та збірних протоках, а також спричиняє розвиток олігоануричної ниркової недостатності. Гостре ушкодження нирок за надмірного виведення СК зустрічається найчастіше в пацієнтів зі швидким злюксісним поділом клітин, як-от лімфома, лейкоз або мієлопроліферативна хвороба, після хіміотерапії або опромінення. Цьому сприяє швидкий лізис клітин, оскільки нуклеїнові кислоти, що утворюються, здатні до швидкої трансформації у СК. Хронічна уратна нефропатія – це форма хронічного захворювання нирок, зумовлена відкладенням кристалів уратів у медулярному інтерстиції нирок. Кристали індукують хронічну запальну реакцію, схожу на таку, що спостерігається за утворення тофусів в інших місцях тіла, та потенційно зумовлюють інтерстиціальний фіброз, ХХН. Клінічні особливості є неспецифічними: ниркова дисфункція, сечовий осад і протеїнурія.

Ниркова дисфункція внаслідок гіперурикемії визначається як сироватковий креатинін >1,4 мг/дл для чоловіків і 1,2 мг/дл для жінок. У результаті великого американського дослідження за участю 50 тис. пацієнтів виявлено, що початкова гіперурикемія (СК ≥8 мг/дл) асоціювалася із 2,9-кратним збільшенням ниркової дисфункції серед чоловіків і в 10,4 разу серед жінок порівняно з вихідною концентрацією СК у сироватці крові <5,0 мг/дл та після корекції за віком, курінням, вживанням алкоголю, фізичними вправами, глюкозою натще, вихідною протеїнурією, артеріальним тиском, ожирінням. Розрахункові показники захворюваності на термінальну хронічну ниркову недостатність (ХНН) на 1000 обстежених склали 1,22 для чоловіків без гіперурикемії та 4,64 для чоловіків із нею і 0,87 для жінок без гіперурикемії та 9,03 для жінок за її наявності.

Гіперурикемія також розглядається як маркер або незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а саме артеріальної гіпертензії. В American Journal of Medicine проведено масштабні дослідження з метою встановити фактори, які обумовлюють підвищення артеріального тиску в пацієнтів із гіперурикемією. Як відомо, ними виявилися дієта, збагачена пуринами чи фруктозою, генетичні фактори, чинники навколишнього середовища або навіть затримка внутрішньоутробного розвитку, низька кількість нефронів. Вплив на судини опосередкований підвищенням активних форм кисню, зниженням NO, що викликають васкулярне запалення та проліферацію гладком'язових клітин судин з інгібіцією

ендотеліального фактора росту. Ці патологічні зміни неодмінно спричиняють формування ранньої стадії СК-індукованої вазоренальної гіпертензії, а згодом – пізню стадію сіль-чутливої нирковозалежної гіпертензії (N Engl J Med., 2008).

Лікування подагри за гіперурикемії та інших захворювань нирок має бути комплексним і базуватися на визначенні факторів ризику, вихідного рівня СК у крові. Лікарям слід намагатися розірвати хибне коло: гіперурикемія та ендотеліальна дисфункція – зниження ШКФ, системна й гломерулярна гіпертензія – зниження ниркової екскреції СК. Так, для пригнічення прогресування до термінальної стадії захворювання нирок СК сироватки має бути ≤6,0 мг/дл. На міждисциплінарному консенсусі (2020) було представлено основні кроки ведення пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією (СК ≤6,8 мг/дл, або ≥400 мкмоль/л). Сьогодні більшість ревматологів схиляються до думки, що при безсимптомній гіперурикемії варто надати перевагу немедикаментозному лікуванню: дієта, помірна фізична активність, зниження маси тіла, відміна препаратів, що підвищують рівень СК у крові. Уратознижувальна терапія (УЗТ) не показана, якщо рівень СК становить 6,8-8,9 мг/дл (400-529 мкмоль/л) за нормальної ШКФ без супутньої хвороби нирок. Але в разі показників СК 6,8-8,9 мг/дл (400-529 мкмоль/л) або СК ≥9 мг/дл (≥530 мкмоль/л) та за наявності в пацієнта ХХН 3 чи 4 стадії УЗТ є обов'язковою (Management of asymptomatic Hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement, 2020).

На сьогодні протигіперурикемічні препарати, до яких належать інгібітори ксантиноксидази (ІКО) алопуринол і фебуксостат, урикозуричні засоби, беззаперечно рекомендуються пацієнтам із гіперурикемією, асоційованою із подагричним артритом або подагричною нефропатією. Багато даних свідчать про те, що фебуксостат (80 мг) знижує рівень СК значно краще, ніж алопуринол (300 мг), у пацієнтів із сечокам'яною хворобою (СКХ) і підвищеною екскрецією СК після 6 міс лікування. За допомогою великого дослідження (2019), у якому брали участь пацієнти віком ≈62 роки з вихідною ШКФ 42,1±8,8 та СК у сироватці 8,6±1,5 мг/дл, було виявлено, що протягом періоду спостереження (55,9±31,8 міс) група фебуксостату порівняно з алопуринолом і контрольною групою мала значно нижчий середній рівень СК (5,7±1,0 проти 7,1±1,2 та 8,0±0,8 мг/дл; p<0,001) й підтримувала значно вищі значення ШКФ постійно протягом 4 років. Група фебуксостату мала значно більший час виживання нирок без прогресування ХХН, ніж алопуринол і контрольна група (87,7 (95% довірчий інтервал (ДІ) 71,2-104,2) проти 77,6 (95% ДІ 60,2-94,9) проти 48,7 (95% ДІ 39,3-58,1) міс відповідно; p<0,001). Найважливішим є те, що фебуксостат значно знижував ризик прогресування ниркової хвороби на 74,3%, тоді як алопуринол продемонстрував незначний результат.

Ведення подагри (за рекомендаціями ACR/EULAR) містить такі групи препаратів, як нестероїдні протизапальні (НПЗП), колхіцин, ГК (за потреби), місцевий холод як ад'ювантна терапія за гострої атаки. Вибір препарату слід робити на основі індивідуальних чинників і переваг для хворого. Ціль – досягти рівня СК ≤6 мг/дл,

а за наявності тяжкого захворювання з тофусами, нефролітіаз чи ерозії СК має складати ≤5 мг/дл. ІКО належать до засобів першої лінії, а урикозуричні – до другої. Супутня протизапальна терапія на початку УЗТ проводиться за допомогою НПЗП у половинній або повній дозі, колхіцину 0,5 чи 0,6 мг 1-2 р/день щодня або преднізолону ≤10 мг щодня протягом 3-6 міс. Згідно з ACR (2020), для пацієнтів із першим нападом подагри не слід розпочинати лікування з УЗТ (за винятком наявності таких факторів, як супутня ХХН ≥3 стадії, СК сироватки >9 мг/дл чи СКХ). Тривалість УЗТ визначається як умовно довільна, але це залежить від багатьох факторів. Наприклад, для хворих із клінічною ремісією, яким проводять УЗТ (без загострень протягом ≥1 року та тофусів), слід розглянути припинення або зниження дози УЗТ. Деякі джерела свідчать про те, що лише в 13% пацієнтів (27 зі 211) без лікування концентрація СК залишається на рівні <7 мг/дл. У людей із вищими концентраціями СК після відміни терапії спостерігалися частіші загострення, пов'язані з вищими рівнями СК. Якщо терапія добре переносилася та не провокувала ускладнень, група хворих продовжувала її (Hoboken, 2020). Є випадки, коли пацієнти приймають препарати ІКО, але при цьому в них постійно зберігаються високі концентрації СК (>6 мг/дл), незважаючи на максимальну дозу, що добре переноситься або зазначену Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) дозу ІКО, мають часті загострення подагри (>2 атак/рік) чи підшкірні тофуси. Таким хворим слід рекомендувати перейти на інший засіб ІКО, а не додавати як другий препарат урикозуричний агент. Це дозволяє досягти стійкої ремісії хвороби, зупинити стрімке прогресування подагри чи подагричного нефриту.

Отже, накопичені останніми роками дані свідчать, що гіперурикемія сприяє розвитку не лише таких захворювань, як подагра чи метаболічний синдром, а і є предиктором ХХН, інших патологій нирок. Установлення причинно-наслідкових зв'язків і механізму розвитку ниркової дисфункції або ХХН при гіперурикемії є важливою складовою для створення рекомендацій щодо її менеджменту. Скринінг на уратний дисметаболізм слід проводити в осіб, які мають родичів із клінічними проявами порушень обміну СК, із метаболічним синдромом, котрі постійно приймають препарати, що підвищують рівень СК, у молодих пацієнтів з резистентною до лікування артеріальною гіпертензією, осіб з уратною або змішаною уратно-оксалатною кристалурією, ХХН на тлі гломерулонефриту. Також на сьогодні зібрано безліч даних і клінічних протоколів, які демонструють доцільність застосування УЗТ для профілактики розвитку подагри чи прогресування ХХН на тлі гіперурикемії. Фебуксостат усе частіше є препаратом вибору з огляду на його високу ефективність, сприятливий профіль безпеки в пацієнтів із ХХН і наявність нефропротекторного ефекту.

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ*



* Давньоримський політик, великий диктатор
Гай Юлій Цезар хворів на подагру

- **Подафєб є біоеквівалентним оригінальному препарату**
- **Подафєб — єдиний фебуксостат українського виробництва повного циклу^{1,2}**



¹ <http://www.drz.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=8548653E5B7E5244C25882D0069D2A7>
² <http://www.drz.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=5812909DE487BC225882D006C249E>

Регістраційне посвідчення № UA/19325/01/01 та UA/19325/01/02. Наказ МОЗ України від 22.04.2022 р. № 673.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Ф. Сівера, М. Андрес, Іспанія; Н. Дальбет, Нова Зеландія

Подагра: сьогодення і майбутнє

Подагра – це найпоширеніший запальний артрит у світі. Типова форма подагри проявляється періодичними гострими запальними епізодами, відомими як подагричні напади.

Тофуси, що є накопиченнями кристалів сечової кислоти (СК) із навколишнім запаленням, характерні для недостатньо лікованого або тривалого захворювання, але можуть бути і першим клінічним проявом. На пізніх стадіях подагра може призводити до персистувального запалення суглобів, тяжкого болю й обмеження функції. Чітко встановлений зв'язок подагри із захворюваннями нирок, артеріальною гіпертензією і кардіоваскулярними подіями. За останні 30 років глобальна поширеність подагри подвоїлася і сьогодні складає близько 2-3% серед дорослих.

Як розвивається подагра?

Центральною ланкою патогенезу подагри є відкладання кристалів СК. Останні утворюються за рівнів СК вище концентрації насичення, яка залежить зокрема від температури та рН. Клінічні симптоми захворювання є проявом імунної відповіді організму на депозити кристалів. Найважливішим фактором ризику розвитку подагри є гіперурикемія, і що вищі сироваткові рівні СК, то вищим є ризик. Імовірно, безсимптомне відкладання кристалів СК передують симптомній хворобі.

Зазвичай подагру діагностують у разі маніфестації клінічних симптомів, як правило, під час нападу. Однак у деяких випадках першими проявами захворювання можуть бути тофуси або хронічний подагричний артрит.

Чи можна визначити «портрет» пацієнта з подагрою?

Прототипом пацієнта із подагрою вважають чоловіка середнього віку з ожирінням і супутніми захворюваннями, який «любить добре попоїсти». Однак цей опис є далеким від точного. Дійсно, пиво, міцні алкогольні й солодкі газовані напої, червоне м'ясо асоціюються з підвищеними рівнями СК. Однак у загальній популяції дієтичні вподобання пояснюють менше 1% варіабельності рівнів СК, тоді як генетичні особливості відповідають за понад чверть цієї варіабельності.

Загалом подагра частіше вражає чоловіків. До віку 65 років поширеність захворювання в чоловічій популяції приблизно вчетверо вища, ніж у жіночій. У старшому віці ця різниця є менш помітною через підвищення захворюваності серед жінок, імовірно, внаслідок менопаузи. Через те, що багато лікарів сприймають подагру як чоловіче захворювання, і жінок подагра часто не виявляється своєчасно: «якщо ви не очікуєте у жінки подагри, то ніколи її не запідозрите і не діагностуєте».

У жінок на момент встановлення діагнозу подагри часто уражені багато суглобів. Також для жінок характерними є підвищений індекс маси тіла, прийом діуретиків і пов'язані з подагрою супутні захворювання, як-от артеріальна гіпертензія чи ниркова патологія.

Як лікують подагру?

З огляду на те що подагра розвивається внаслідок запалення, викликаного відкладанням кристалів СК, головною метою лікування є розчинення цих кристалів. У фізіологічних умовах кристали СК починають утворюватися за концентрації близько 6,8 мг/дл – т. зв. точка насичення. Якщо рівень СК зменшити за цю межу, кристали будуть повільно, але стабільно розчинятися. Водночас досягнення цільових сироваткових рівнів СК супроводжується покращенням стану пацієнтів, зокрема зменшуються частота і тяжкість загострень. Щоб гарантувати, що рівень СК є нижчим за точку насичення нехай за незначних коливань інших умов розчинності кристалів (як-от температура чи рН), сучасні настанови рекомендують у пацієнтів із подагрою знижувати сироваткові рівні СК <6 мг/дл. Якщо зважити на те, що кристали розчиняються швидше за нижчих рівнів СК, у пацієнтів із ерозіями суглобів, тофусами й супутніми захворюваннями цільові сироваткові рівні СК є <5 мг/дл. Важливо, що навіть після розчинення кристалів уратознижувальну терапію (УЗТ) необхідно продовжувати для профілактики рецидиву.

Отже, запорукою адекватного ведення подагри є застосування УЗТ. Механізм дії наявних уратознижувальних препаратів полягає у зниженні синтезу СК (алопуринол, фебуксостат – застосовуються найчастіше), підвищенні виведення СК нирками (бензбромарон, пробенецид) або за допомогою уролітичних ферментів (пеглотиказа), які перетворюють СК на більш розчинні продукти. Цьогоріч у Японії був схвалений

дотинурад – селективний інгібітор уратного транспортеру URAT1. З іншого боку, препарат тієї ж групи лізенурад нещодавно був відкликаний з ринку через побоювання щодо ниркових побічних ефектів.

Більшість пацієнтів із подагрою, котрі починають УЗТ, із метою профілактики загострень отримують колхіцин принаймні 6 міс. Крім того, для лікування загострень використовують нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди, інгібітори інтерлейкіну-1 (IL-1). У Європі дозволений для застосування канакінумаб, тоді як анакінуру, дешевший інгібітор IL-1, призначають «поза показаннями». Пероральний селективний інгібітор інфламасом NLRP3 дапансутрил продемонстрував безпеку при нападах подагри, наразі очікуються порівняльні дослідження з традиційними препаратами.

Чи може лікування подагри поліпшувати перебіг пов'язаних захворювань?

Величезний обсяг даних свідчить, що подагра на рівні діабету або навіть більше є незалежним фактором ризику атеросклеротичних кардіоваскулярних подій, як-от судинна смерть, ішемічна хвороба серця, інсульт та хвороба периферичних артерій. В осіб із подагрою ризик кардіоваскулярної і коронарної смерті на 30 і 40% відповідно вище, ніж у людей без подагри. У пацієнтів із діагностованими кардіоваскулярними захворюваннями подагра підвищує імовірність нових судинних епізодів незалежно від дотримання сучасних кардіологічних настанов. Отже, ведення подагри передбачає використання стратегій первинної та вторинної кардіоваскулярної профілактики, зокрема з урахуванням того, що, як вважають, ризик судинних подій у пацієнтів із подагрою підвищується внаслідок гіперурикемічного стану і хронічного запалення, обумовленого утворенням кристалів СК.

Слід зважати на те, що уратознижувальні препарати можуть мати різний профіль кардіоваскулярної безпеки. Після публікації результатів дослідження CARES у 2018 році виникли побоювання щодо гіршої кардіоваскулярної безпеки фебуксостату порівняно з алопуринолом. Утім, це дослідження мало суттєві методологічні недоліки, зокрема лікування достроково припинили 44% його учасників і 85% небажаних подій були зареєстровані вже після відміни досліджуваних препаратів – відтак, ці результати не можна вважати надійними. Натомість у масштабному дослідженні FAST (2020) було продемонстровано, що в разі довготривалого лікування – спостереження тривало близько 7 років – фебуксостат знижує загальну і кардіоваскулярну смертність, як порівняти з алопуринолом. Нещодавнє дослідження CSP594 (Comparative Effectiveness in Gout: Allopurinol versus Febuxostat, 2022) також показало сприятливий кардіоваскулярний профіль фебуксостату.

Іншою патологією, пов'язаною із подагрою, є хронічна хвороба нирок (ХХН). Розвиток і тяжкий перебіг ХХН, імовірно, спричинений відкладанням кристалів СК у мозковій речовині нирок як при подагрі, так і в пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією. Фіброзу й прогресивному зниженню ниркової функції сприяють запалення, асоційоване із відкладаннями кристалів СК; до цього додаються підвищення артеріального тиску внаслідок гіперурикемії і використання під час загострень подагри нестероїдних протизапальних засобів, котрі, як відомо, несприятливо діють на нирки. Усе це свідчить, що подагра може призводити до розвитку ХХН та її прогресування до термінальної стадії.

У дослідженнях за участю пацієнтів із ХХН і підвищеними сироватковими рівнями СК застосування алопуринолу не попереджувало зниження ниркової функції. На противагу цьому в дослідженні FREED була доведена здатність фебуксостату сповільнювати прогресування ниркової дисфункції у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією.

Як можна покращити ведення подагри?

Попри доступність традиційних (алопуринол) і сучасних (фебуксостат) препаратів для лікування подагри і наявність чітких рекомендацій щодо їхнього застосування, ведення захворювання все ще залишається непростим завданням. Нещодавній глобальний метааналіз виявив, що лише приблизно половина пацієнтів із подагрою отримує УЗТ, серед них тільки половина приймає препарати регулярно і лише третина досягає цільових рівнів СК.

На додаток до відомих проблем, пов'язаних із веденням будь-яких хронічних захворювань, як-от довготривала прихильність до призначеної терапії, під час лікування подагри пацієнт і лікар стикаються зі специфічними викликами. По-перше, переваги УЗТ реалізуються протягом місяців чи навіть років, але не днів. На початку лікування, якщо уратознижувальні препарати призначають без профілактичного «прикриття» протизапальними засобами, можливі тяжкі гострі напади, які своєю чергою можуть призводити до переривання УЗТ. По-друге, типовий перебіг подагри із безсимптомними проміжками і періодичними нападами може створювати хибне відчуття, що загострення є невідворотними. Пацієнти можуть припинити УЗТ, щоб перевірити дієвість лікування («щоб побачити, чи справді це мені потрібно») або, так би мовити, протистояти хворобі («тому що я знову хочу вважати себе здоровою людиною», «тому що я знову хочу вести звичний спосіб життя»). По-третє, сприйняття подагри як жартівливого стану, підкріплене історичними карикатурами про переїдання, може применшити вплив хвороби. Зрештою, сучасні культурні наративи про роль надмірного харчування і зловживання алкоголем як причини подагри призводять до стигматизації пацієнтів, а також до того, що надмірна увага приділяється дієтичним рекомендаціям як головному підходу до лікування.

Натомість у численних дослідженнях доведено, що довготривала УЗТ із періодичним визначенням СК сироватки і титруванням уратознижувальних препаратів до досягнення цільових рівнів СК забезпечує визначні клінічні переваги. У цьому контексті важливими завданнями лікаря є пояснити пацієнтові хронічну природу хвороби, побудувати з ним стійкі довірливі стосунки, залучити його до процесу лікування (приміром, пояснюючи простою мовою результати аналізів, демонструючи рентгенівські знімки чи мікрофотографії кристалів СК тощо) і постійно підбадьорювати.

ДОВІДКА «ЗУ»

Фебуксостат – потужний пероральний селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази, схвалений для застосування у хворих на подагру, а також у пацієнтів із хронічною гіперурикемією з відкладанням кристалів СК. У британських рекомендаціях NICE 2022 року фебуксостат уперше рекомендований як препарат першої лінії терапії подагри.

На відміну від алопуринолу, який зв'язується тільки з редукованою формою ксантиноксидази, фебуксостат формує комплекс з обома формами ензиму – відновленою та окисленою, що зумовлює стійке й тривале пригнічення активності ферменту і, відповідно, рівнів СК. Завдяки високій селективності фебуксостат практично не впливає на інші ферменти пуринового і піримідинового метаболізму, що зумовлює сприятливий профіль безпеки і переносимості. Крім того, порівняно з алопуринолом фебуксостат значно легше титрувати із досягненням цільових рівнів СК.

На вітчизняному фармацевтичному ринку фебуксостат представлений препаратом Подафеб, який виробляє АТ «Київський вітамінний завод». Випускається у таблетках з двома варіантами дозування – по 80 та 120 мг, що полегшує титрування. Це єдиний фебуксостат українського виробника повного циклу. Подафеб пройшов дослідження біоеквівалентності та відповідає оригінальному фебуксостату. Крім того, вітчизняний препарат має оптимальне співвідношення «ціна/якість», що часто є вирішальним фактором у прихильності пацієнтів до лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Sivera F, Andres M, Dalbeth N. A glance into the future of gout. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022 Jul 28;14:1759720X221114098

Адаптований переклад з англ. Дарини Павленко

Сучасний підхід до профілактики та лікування остеопорозу:

ЩО НОВОГО?

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини набуло практично епідеміологічного характеру. Протягом останніх років це призвело до невинного насунання остеопоротичної кризи. Основою порушення якості кісткової тканини є кальцієвий дисбаланс. Для корекції кальційдефіцитних станів на перший план винесене забезпечення адекватного надходження до організму кальцію та вітамінів, що сприяють його засвоєнню та надходженню в кісткову тканину.

Згідно із сучасними настановами, ключовим заходом профілактики остеопенії, остеопорозу та його ускладнень є підтримка нормального вмісту кальцію та вітаміну D у всіх груп населення. Проте наразі все більше приділяється уваги вітаміну K₂, який, згідно з багатьма дослідженнями, відіграє важливу роль у покращенні мінералізації кісткової тканини за рахунок активації спеціальних білків, що транспортують кальцій із крові до кістки. Тож для запобігання остеопенії, остеопорозу та його ускладнень доцільно додавати вітамін K₂ до кальцію та вітаміну D. У даному контексті привертають до себе увагу нові засоби, які нещодавно з'явилися на фармацевтичному ринку України: **ОСТЕОЦИТРАТ – посилений вітаміном K₂ комплекс цитрату кальцію, вітаміну D₃ та колагенутворюючих мінералів для профілактики остеопорозу, а також ОСТЕОЦИТРАТ МАКС – для лікування остеопорозу та при переломах без ризику для нирок і судин.**

Остеопороз – це системне метаболічне кальційзалежне захворювання скелета, що характеризується зменшенням його кісткової маси та порушенням мікроархітектури кісткової тканини. Як відомо, міцність кісткової тканини визначається двома основними параметрами: елементарним складом кістки – її масою та її архітектурою, що залежить від організації колагенових волокон та їхньої мінералізації.

Важливу роль у формуванні кісткової тканини в період росту організму, його зрілості та інволюції відіграє кальцій. Близько 75% кальцію, який людиною отримує з харчуванням, надходить із молока та молочних продуктів. Але яким би багатим за вмістом кальцію не був раціон, лише близько 20-40% мінералу здатні засвоюватися.

Біодоступність кальцію дуже варіабельна й залежить від особливостей раціону, стану здоров'я / наявних захворювань, індивідуальних характеристик травлення та всмоктування, тому деякі люди можуть не досягати рекомендованого рівня щоденного вживання. Недостатність цього елемента значно збільшує ризик розвитку остеопорозу.

Поповнити дефіцит допоможе регулярний прийом комплексів, що містять не тільки кальцій, а й необхідний набір вітамінів та мінералів. Велику роль у підтримці потрібної кісткової щільності відіграють вітаміни D та K, а саме його форма K₂ – менахінон. При недостатності в організмі вітамінів D та K₂ кальцій недостатньо засвоюється та не фіксується у кістковій тканині, що призводить до втрати її маси та порушення мікроархітектури. Тож для покращення еластичності та міцності кісткової тканини доцільно регулярно приймати кальцій разом з вітамінами D₃, K₂ та мінералами.

У даному контексті привертають до себе увагу нові найсучасніші засоби, які нещодавно з'явилися на фармацевтичному ринку України від компанії «Мові Хелс», – **ОСТЕОЦИТРАТ та ОСТЕОЦИТРАТ МАКС – посилений вітаміном K₂ комплекс цитрату кальцію, вітаміну D₃ та колагенутворюючих мінералів у цитратній формі!** До складу 1 саше **ОСТЕОЦИТРАТУ** входить кальцій цитрату 2400 мг (еквівалентно 500 мг елементарного кальцію), вітамін K₂ (менахінон-7 50 мкг), вітамін D₃ (400 МО), магнію цитрат (25 мг), цинку цитрат (3,75 мг). **ОСТЕОЦИТРАТ МАКС** відрізняється за вмістом вітаміну D₃ 1000 МО і може бути рекомендований при переломах, а також в осінньо-зимовий період, коли сонце не таке активне і світловий день стає коротшим, унаслідок чого виникає підвищена потреба у вітаміні D.

Відмінність у ефективності та переносимості препаратів кальцію та мінералів залежить насамперед від того, в якій формі містяться кальцій та мінерали. Ступінь засвоєння цитрату кальцію становить 44%, що в 2,5 рази більше, ніж у карбонаті. Це робить цитратну форму оптимальним для застосування видом кальцієвмісних препаратів (Доброхотова Ю.Э., 2017).

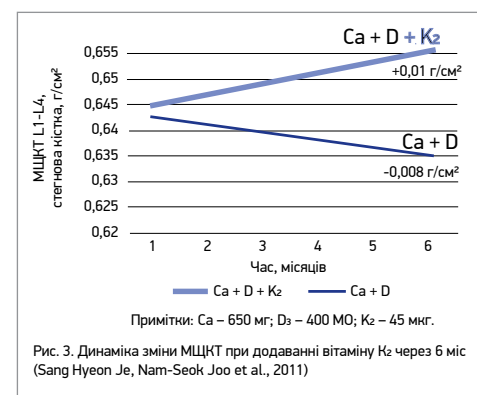
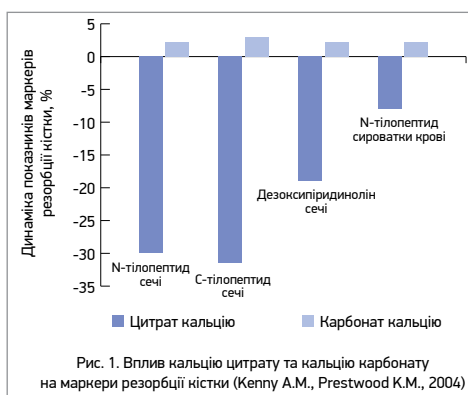
Високу концентрацію цитрат-іонів у складі кісткової тканини було виявлено ще в 1941 р., що поклато початок дослідженням щодо важливості

цитратних форм мікроелементів. Виявилося, що вміст цитратів у плазмі крові прямо корелює з мінеральною щільністю кісткової тканини. Цитрати утворюють у кістці неорганічно-органічні місточки, забезпечуючи такі її біомеханічні властивості, як стабільність, міцність і стійкість до переломів (Chen H. et al., 2018).

Цитрат кальцію можна приймати на тлі кислотно-знижувальної терапії та незалежно від прийому їжі, на відміну від карбонату кальцію, який для всмоктування потребує кислого середовища й, відповідно, вживання разом з їжею (Corliss J., 2020). **Цитрат кальцію має високу біодоступність, що забезпечує відмінну ефективність і безпеку для нирок і судин, оскільки цитрат кальцію легко всмоктується та використовується для потреб кісткової тканини, не відкладаючись у судинах і нирках.** Для пацієнтів із чинниками ризику утворення ниркових каменів доцільно застосовувати саме цитрат кальцію, оскільки при екскреції цитрат-іонів із сечею вона залужнюється, зменшуючи ризик камнеутворення (Frassetto L., Kohlstadt I., 2011).

Якість кісткової тканини залежить від організації колагенових волокон та їхньої мінералізації. Утворення колагенової сітки сприяє підвищенню мінеральної щільності кістки за рахунок кращого утримання кальцію в кістковій тканині. Мінерали, такі як магній, цинк, стимулюють синтез колагену. Магній відіграє величезну роль у ферментативному та енергетичному обміні, побудові скелетних м'язів і кісток. Магній бере участь у біосинтезі колагену, допомагає «утримувати» кальцій у кістках, перешкоджає демінералізації кісток, а також відіграє важливу роль в активації вітаміну D, у поєднанні з кальцієм бере участь у регулюванні тону кровеносних судин і скорочення м'язів. Цинк бере участь у регенерації кісткової тканини за рахунок стимуляції процесів синтезу, впливає на синтез колагену, статевих гормонів і бере участь у підтриманні здорової мікрофлори кишечника, тобто тих чинників, які є ключовими в запинці розвитку остеопорозу. Відмінність в ефективності та переносимості кальцієвих комплексів, що містять мінерали, залежить від того, в якій формі містяться мінерали. Магній та цинк у формі цитрату мають найбільшу біодоступність. На відміну від більшості кальцієвих комплексів, присутніх на нашому ринку, **ОСТЕОЦИТРАТ та ОСТЕОЦИТРАТ МАКС** містять колагенутворюючі мінерали у найбільш біодоступній формі – цитрат. Кальцій у формі цитрату, що входить до складу **ОСТЕОЦИТРАТУ** та **ОСТЕОЦИТРАТУ МАКС**, забезпечує високу ефективність, покращуючи мінеральну щільність кісткової тканини, без ризику для нирок та судин.

Таким чином, кальцій і мінерали тільки у формі цитрату, що входить до складу комплексів **ОСТЕОЦИТРАТ та ОСТЕОЦИТРАТ МАКС**, забезпечують високу ефективність, покращуючи мінеральну щільність кісткової тканини, без ризику для нирок і судин (табл., рис. 1).



Таблиця. Засвоєння кальцію та мінералів різних форм

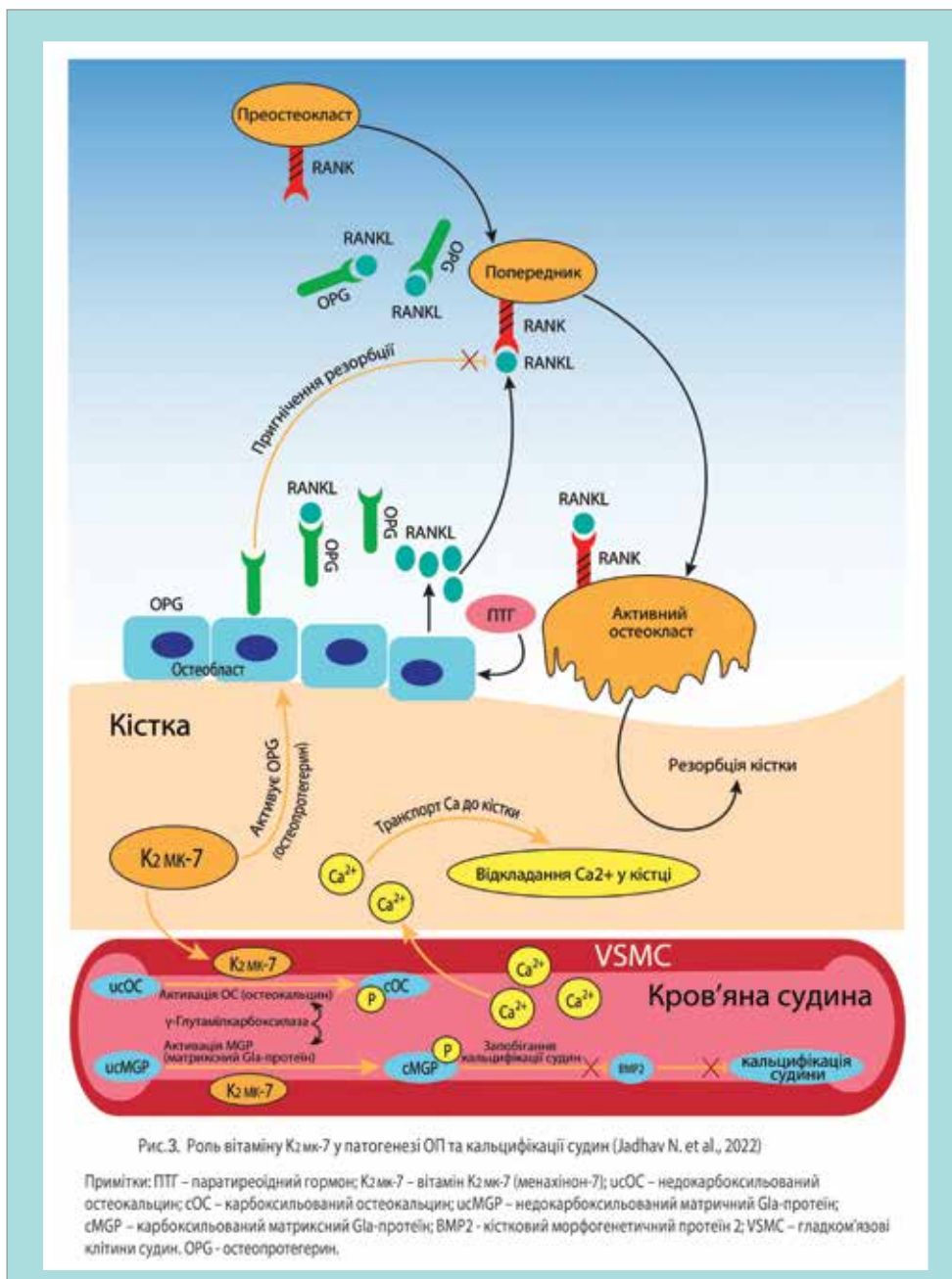
Форма	Біодоступність, %
Кальцію цитрат	35
Кальцію карбонат	27
Кальцію лактат	29
Кальцію глюконат	20
Кальцію трифосфат	25
Магнію цитрат	37
Магнію оксид	4,7
Магнію гідроксид	5
Магнію карбонат	3
Магнію сульфат	5
Цинк цитрат	61,3
Цинк оксид	49,9
Цинк хелат	51
Цинк сульфат	44

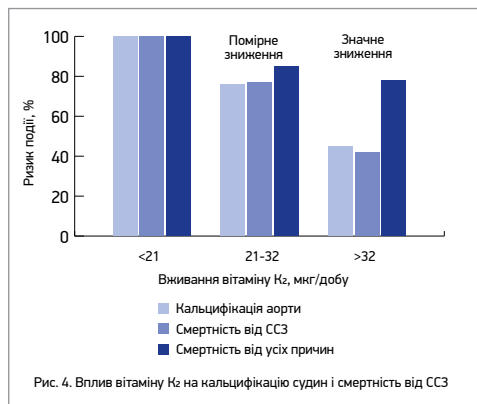
Відомо, що для ефективного засвоєння кальцію з кишечника необхідний жиророзчинний вітамін D. Вітамін D посилює всмоктування кальцію в тонкому кишечнику шляхом індукції синтезу ентероцитами кальційзв'язуючого протеїну,

а також підвищує реабсорбцію кальцію у ниркових каналцях. При дефіциті вітаміну D у кишечнику адсорбується лише 10-15% кальцію (Древал А.В., 2017). Тому присутність вітаміну D₃ необхідна для засвоєння кальцію з кишечника. Проте, крім вітаміну D₃, необхідні й інші компоненти, що забезпечують найкраще засвоєння кальцію.

Надійшовши в кров, кальцій повинен потрапити за своїм призначенням – у кісткову тканину. Але самостійно кальцій зробити цього не може. Йому потрібний переносник, ним є вітамін K-залежний білок. Тож **вирішальна роль для правильного розподілу кальцію в організмі належить саме вітаміну K₂ – менахінону.**

Вітамін K існує у двох природних формах – K₁ (філохінон) та K₂ (менахінон). Вітамін K₁ знаходиться у рослинній їжі, головним чином у зелені листових овочах, переважно використовується в печінці для активації кальційзв'язуючих властивостей білків, що беруть участь у процесі згортання крові. Вітамін K₂ (менахінон) в основному синтезується нормальною мікрофлорою (кишковою паличкою) товстого кишечника, а також надходить до організму із жирною їжею тваринного походження.





Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, прийом антибіотиків, непрямих антикоагулянтів та інших ліків негативно впливає на стан нормальної мікрофлори. Тож виникає дефіцит вітаміну К₂, який корегується за рахунок додаткового надходження в складі кальцієвих комплексів (ОСТЕОЦИТРАТ, ОСТЕОЦИТРАТ МАКС).

Саме вітамін К₂ використовується для активації білків (остеокальцин, матриксний GLA-білок), що транспортують кальцій до кісткової тканини та перешкоджають відкладенню кальцію в судинах, суглобах та м'яких тканинах.

Остеокальцин – це важливий у формуванні кісткової тканини білок, який сприяє відкладенню кальцію в кістковій тканині. Вітамін К₂ (МК-7) забезпечує карбоксилювання (активування) остеокальцину. Уповільнення карбоксилювання цього білка негативно позначається на його здатності зв'язуватися з кістковою тканиною та знижує мінералізацію кісток. При вираженому дефіциті вітаміну К₂ частина остеокальцину залишається некарбоксилюваною повністю. Ці форми мають меншу спорідненість до кісткової тканини. Таким чином, що більше у крові некарбоксилюваного остеокальцину, то меншою є мінеральна щільність кісткової тканини.

Так, в одному із досліджень було виявлено, що додавання вітаміну К₂ до кальцію та вітаміну D₃ достовірно зменшує кількість некарбоксилюваного остеокальцину в крові; також покращується мінеральна щільність кісткової тканини на відміну від прийому кальцію та D₃ без вітаміну К₂ (Sang Hyeon Je et. al., 2011) (рис. 2).

Систематичний огляд (рівень доказовості ІА) показав, що вітамін К₂ запобігає переломам хребців на 60%, переломам стегна на 77% та позахребцевим переломам на 81% у японських пацієнтів (Schwalfenberg G.K., 2017).

Згідно з даними численних досліджень, вітамін К₂ суттєво уповільнює втрату кісткової маси, а в деяких випадках навіть збільшує кісткову масу у популяціях з остеопорозом.

Вітамін К₂ (менахінон, МК) має декілька природних форм. Менахінон (МК) включає 10 різних підтипів залежно від довжини їхнього бічного ланцюга – від МК-4 до МК-13.

Довжина бічного ланцюга впливає на біодоступність і транспорт К₂ до різних тканин. Найбільш розповсюдженими є форми МК-4 та МК-7. МК-7 легше засвоюється та довше залишається біологічно активним на відміну від МК-4. Багатьма дослідженнями доведена роль саме вітаміну К₂ МК-7 у стимуляції остеобластичного утворення кістки та пригніченні резорбції кістки остеокластами (Jadhav N. et al., 2022).

Саме вітамін К₂ МК-7, активуючи остеопротегерин, рецептор-приманку для RANKL, запобігає резорбції кістки. В іншому випадку RANKL зв'язується з активатором рецептора NF-κB (RANK) та активує ядерний фактор каппа-бі (NF-κB). Активізація NF-κB необхідна для проліферації остеокластів, що призводить до остеопорозу через резорбцію кістки. Таким чином, рецептор RANK блокується за допомогою К₂ МК-7, запобігаючи крокам, що ведуть до остеопорозу (рис. 3) (Jadhav N. et al., 2022).

Хоча високий рівень споживання кальцію допомагає зміцнити кістки скелета, він водночас здатен збільшувати ймовірність серцево-судинних хвороб у зв'язку з кальцифікацією артерій (Bolland M.J. et al., 2011; Li K. et al., 2012; Xiao Q. et al., 2013). Незважаючи на те що вітамін D₃ регулює поглинання кальцію, він не здатний запобігти відкладенню мінералу в артеріях без участі вітаміну К₂.

Вітамін К₂ знижує ризик кальцифікації судин і підвищення їхньої жорсткості, а також камінеутворення (Maresz K., 2015). Це пояснюється тим, що вітамін К₂ активує вітамін К-залежний матриксний GLA-білок, який є головним інгібітором кальцифікації артерій, що запобігає

потенційно фатальному накопиченню кальцію в судинах (Theuvsissen E. et al., 2012). Роттердамське дослідження, що включало 4807 здорових учасників віком понад 55 років і вивчало зв'язок між рівнем вживання вітаміну К, кальцифікацією аорти, серцево-судинними захворюваннями та смертністю від усіх причин, виявило, що вживання вітаміну К₂ у дозі щонайменше 32 мкг/добу асоціювалося зі зменшенням кальцифікації аорти на 52% (Geleijnse J.M. et al., 2004) (рис. 4).

Слід зауважити, що ОСТЕОЦИТРАТ та ОСТЕОЦИТРАТ МАКС містять більш біодоступний та високоактивний вітамін К₂ у природній формі МК-7 і в дозі 50 мкг в 1 саше. Тобто додатковий прийом вітаміну К₂ (МК-7), по-перше, потенціює процес побудови кісткової тканини, забезпечуючи транспорт кальцію з крові до кістки, по-друге, пригнічує резорбцію кістки через дезактивацію ядерного фактора каппа В (NF-κB), тим самим інгібує резорбцію кістки. По-третє, вітамін К₂ активує матриксний GLA-білок – один із вітамін К₂-залежних білків, сприяючи виведенню із судин кристалів кальцію, які осідають на їхніх стінках.

Отже, необхідною передумовою здоров'я кісткової тканини є регулярний прийом кальцію з вітамінами D₃, К₂ та колагенутворюючими мінералами. Асоційований із прийомом препаратів кальцію ризик кальцифікації судин і посиленого камінеутворення в нирках можна подолати за допомогою включення до складу цитратних форм кальцію та мінералів, а також вітаміну К₂, який запобігає накопиченню кальцію в стінці артерій на 52%. Додавання вітаміну К₂ дає змогу покращити мінеральну щільність кісткової тканини за рахунок транспортування кальцію з крові до кістки та на 81% знизити ризики переломів.

Зазначеним вище вимогам відповідають ОСТЕОЦИТРАТ та ОСТЕОЦИТРАТ МАКС від компанії «Мові Хелс». Вони можуть бути рекомендовані для профілактики та лікування остеопорозу, для зміцнення кісток, суглобів, зубів і пародонту, а також для забезпечення оптимального рівня кальцію в організмі, в тому числі при підвищеній потребі в ньому, а саме при остеопорозі та його ускладненнях; у період інтенсивного росту дітей віком від 14 років; у жінок у період менопаузи та після неї; для зниження ризику переломів; під час вагітності та в період годування груддю; для вегетаріанців і веганів. Важливо, що ОСТЕОЦИТРАТ та ОСТЕОЦИТРАТ МАКС не містять цукру, тому їх можна застосовувати при цукровому діабеті й особам, які перебувають на гіпокалорійній дієті. До складу 1 саше ОСТЕОЦИТРАТУ входить кальцію цитрату 2400 мг (еквівалентно 500 мг елементарного кальцію), вітамін К₂ (менахінон-7 50 мкг), вітамін D₃ (400 МО), магній цитрат (25 мг), цинку цитрат (3,75 мг). ОСТЕОЦИТРАТ МАКС відрізняється за вмістом вітаміну D₃ 1000 МО і може бути рекомендований як при переломах, так і в осінньо-зимовий період, коли виникає підвищена потреба у вітаміні D. Тож ОСТЕОЦИТРАТ – посилений вітаміном К₂ комплекс цитрату кальцію, D₃ та колагенутворюючих мінералів для профілактики остеопорозу, а ОСТЕОЦИТРАТ МАКС – для лікування остеопорозу та при переломах без ризику для нирок та судин.

Підготувала Лариса Стрільчук

Остеоцитрат

- направить кальцій до кісток і все у тебе буде ОК!

НОВИНКА!!!

Остеоцитрат - посилений вітаміном К₂ комплекс ЦИТРАТУ кальцію, D₃ та мінералів - для профілактики остеопорозу, а Остеоцитрат МАКС при переломах, з більшою безпекою для нирок та судин^{1,2}

Склад на 1 саше (активні інгредієнти):

Остеоцитрат/Остеоцитрат МАКС	
Кальцію ЦИТРАТ	2400 мг еквівалентно кальцію 500 мг
Вітамін К ₂	50 мкг
Вітамін D ₃	10 мкг (400 МО)/25 мкг (1000 МО)
Магній (у вигляді магнію ЦИТРАТУ)	25 мг
Цинк (у вигляді цинку ЦИТРАТУ)	3,75 мг

* Дієтичні добавки

- Кальцій та колагенутворюючі мінерали у формі Цитрату з метою кращого засвоєння³
- Посилений вітаміном К₂, який необхідний для транспортування кальцію з крові в кісткову тканину, що значно покращує щільність та міцність кісток^{3,4}
- Не збільшує ризики відкладання кальцію в сечовивідних шляхах та в стінках судин³
- Без цукру, тому можна застосовувати при цукровому діабеті та особам, які перебувають на гіпокалорійній дієті³

Спосіб застосування: 1 саше розчинити у 100 - 150 мл води або соку, йогурту, молока, перемішати та випити 1-2 саше на добу незалежно від прийому їжі

¹ Дієтична добавка. Звіт №3/28 А-1385-2020 від 29.01.2021. Інформація про дієтичну добавку для медичних та фармацевтичних працівників. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтеся з листком-вкладенням (інформацією для споживача) та інформацією про наявність протипоказань і побічних реакцій. Для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ² Мається на увазі що, кальцій, магній та цинк у вигляді цитрату - для забезпечення високої біодоступності та зменшення ризиків відкладання кальцію в сечовивідних шляхах та стінках судин. ³ Листок вкладення (інформація для споживача) ДД Остеоцитрат, Остеоцитрат МАКС. ⁴ Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Johanna M Geleijnse et al. J Nutr. 2004;134(11):3100-5.*

ТОВ «Мові Хелс» вул. Промислова, 3А, Обухівський р-н, Київська обл., с.Хотів, Україна, 08171. Тел.: (044) 500-71-40

www.movi-health.com.ua



КІСТОЧКИ ТРЕБА НЕ ПЕРЕМИВАТИ, А ЗМІЦНЮВАТИ!

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ** 

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

перші жувальні таблетки¹
зі смаком лимону, які містять

1000 мг кальцію + 800 МО вітаміну D₃



*Приймання ЛЗ 1 таблетка 1 раз на добу. 1. Morion Data Q3 2017 в Україні. 2. Адаптовано з інструкції з медичного застосування лікарського засобу Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт D 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ** (Р.П. № UA/12922/01/01 від 16.08.2018). **Діючі речовини:** 1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D₃) – 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мг. **Форма випуску:** таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ А12А Х. **Показання:** профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у дорослих пацієнтів з виявленим ризиком. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціємією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за даними). З боку імунної системи: невідомо – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. З боку обміну речовин: нечасто – гіперкальціємія, гіперкальціурія. Дуже рідко – молочно-лужний синдром (часті позиви до сечовипускання, постійний головний біль, постійна відсутність апетиту, нудота або блювота, нетипова втома або слабкість, гіперкальціємія, алкалоз, ниркова недостатність) спостерігається тільки при передозуванні. З боку травної системи: рідко – запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін D₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричинене дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (виведення кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом таблеток кальцію по 1000 мг та вітаміну D у дозі 800 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D₃ і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатаз. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

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

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

 **acino**

Вплив адекватного забезпечення кальцієм на здоров'я людини

Аліментарний дефіцит кальцію є досить поширеним явищем. Відсутність стандартних методів оцінки індивідуального кальцієвого статусу заважає об'єктивно оцінити стан проблеми в суспільстві та глобальний тягар відповідних негативних наслідків для здоров'я. Втім, за приблизними оцінками експертів, майже половина населення світу має недостатнє надходження кальцію з харчовими продуктами. Недостатнє споживання кальцію не лише чинить негативний вплив на здоров'я кісток, але й асоціюється зі зростанням ризику розвитку раку, серцево-судинних захворювань, ускладнень вагітності тощо. Низьке споживання кальцію характерне передусім для населення країн із низьким і середнім рівнями доходу, хоча значна частка населення розвинених країн також не отримує рекомендованої кількості цього елемента. Найсерйознішою проблемою, пов'язаною з недостатнім надходженням кальцію до організму, традиційно вважається остеопороз. Це захворювання характеризується зниженням кісткової маси та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищення ризику переломів і пов'язаних із ними віддалених негативних наслідків для здоров'я. Оскільки населення нашої планети старіє, збереження здоров'я скелета стає дедалі важливішим. На жаль, лікарі мало обізнані з проблемою остеопорозу, тому не приділяють належної уваги діагностиці та лікуванню цього стану.

Роль кальцію та його потреба в різні періоди життя людини

Кальцій відіграє важливу роль у забезпеченні функціонування кісткової, серцево-судинної, ендокринної та нервової систем. Із загальної кількості кальцію в організмі людини 99% міститься в кістках, забезпечуючи структуру й міцність скелета та створюючи депо цього елемента. Інша його частина бере участь у низці метаболічних процесів: скороченні м'язів, нервовій передачі, трансмембранному транспорті, ферментативній активності, гормональній функції. Якщо споживання кальцію є низьким або він погано засвоюється, відбуваються резорбція кісток і вивільнення з них накопиченого кальцію для підтримки нормальних біологічних функцій [1].

Окрім здоров'я кісток, однією з найкраще задокументованих переваг адекватного забезпечення кальцієм є значне зниження ризику прееклампсії у вагітних, передчасних пологів і материнської захворюваності [2]. Також відомо, що додаткове призначення кальцію може мати певний позитивний вплив на зниження артеріального тиску, особливо в молодих осіб [3, 4]. Уживання добавок кальцію пов'язано й зі сприятливими змінами в метаболізмі холестерину, включаючи зниження ліпопротеїнів низької щільності та збільшення ліпопротеїнів високої щільності [5]. Кальцій, що не всмоктався й залишився в просвіті кишечника, може зв'язувати оксалати та погіршувати їх засвоєння, знижуючи тим самим ризик утворення каменів у нирках, а також зв'язуватися з тригліцеридами та жовчаними кислотами, що може знизити концентрацію холестерину ліпопротеїнів низької щільності [6]. Вважається, що згадані механізми можуть знижувати ризик рецидиву колоректальних пухлин шляхом зменшення пошкодження слизової оболонки кишечника, спричиненого жовчю [7].

Потреба в надходженні кальцію може змінюватися в різні періоди життя людини. Найбільше кальцію потребує організм у період швидкого росту в підлітковому віці, коли відбувається швидке збільшення маси скелета. Дитинство та підлітковий вік вважаються критичними періодами формування скелета, що особливо важливо для дівчат, які нараджають 40-50% загальної кісткової маси в ранньому підлітковому віці [8].

Під час швидкого росту скелета в дитинстві та підлітковому віці потрібно кілька місяців, щоб достатньо мінералізувати білковий каркас кістки, який називається остеїдом. Таке відставання між формуванням кістки та її мінералізацією призводить до періодів відносно низької щільності скелета й підвищеної схильності до переломів, особливо у віці від 10 до

14 років. У 20-річному віці досягається максимальна кісткова маса, яка зберігається приблизно до 40 років [8, 9].

Нормально сформована кісткова тканина в молодому віці є одним із важливих чинників збереження її щільності в подальшому житті. У старшому віці спостерігається поступове зниження мінеральної щільності кістки, яке значно прискорюється після менопаузи [8, 11].

Жінки після менопаузи, а також особи віком понад 70 років у зв'язку з віковим зниженням біодоступності кальцію потребують значно більшого його надходження [1].

Вікова втрата кісткової тканини з віком стоншує трабекулярну кістку та збільшує її кортикальну пористість, створюючи передумови для майбутньої крихкості й переломів. Значний внесок у цей процес роблять інші численні чинники, зокрема харчування, фізична активність, куріння, хронічні захворювання, певні лікарські препарати, що спричиняють руйнування кістки. Знижена кісткова маса в молодому віці пов'язана з більш ранніми переломами в дорослому віці. Натомість висока пікова кісткова маса в дорослої людини захищає від переломів у подальшому житті [8].

Остеопороз: масштаб проблеми

Остеопороз часто називають «тихою хворобою», оскільки більшість людей тривалий час не знають про його наявність, поки не виникає перелом унаслідок незначного падіння чи удару, що зазвичай не спричинили би такої серйозної травми [22]. Захворювання вражає величезну кількість людей, як чоловіків, так і жінок, будь-якої раси. Серед дорослих європейської раси в США у віці 50 років і старше близько 50% жінок і 20% чоловіків зазнають остеопоротичних переломів протягом подальшого життя [8].

За даними, отриманими в ході Національного діагностичного дослідження, присвяченого здоров'ю та харчуванню (NHANES III), понад 10,2 млн американців мають остеопороз, а ще 43,4 млн – низьку щільність кісткової тканини, піддаючись підвищеному ризику остеопоротичних переломів. Поширеність переломів продовжує зростати в міру старіння населення. Останнім часом у США діагностують близько 2 млн нових випадків остеопоротичних переломів на рік, що перевищує щорічну кількість нових випадків інфаркту міокарда, раку молочної залози та раку простати разом узятих. Очікується, що щорічна частота переломів зросте на 68% (до 3,2 млн) до 2040 року [8].

В Україні при дослідженні структурно-функціонального стану кісткової тканини у жінок віком 50-59 років остеопороз був

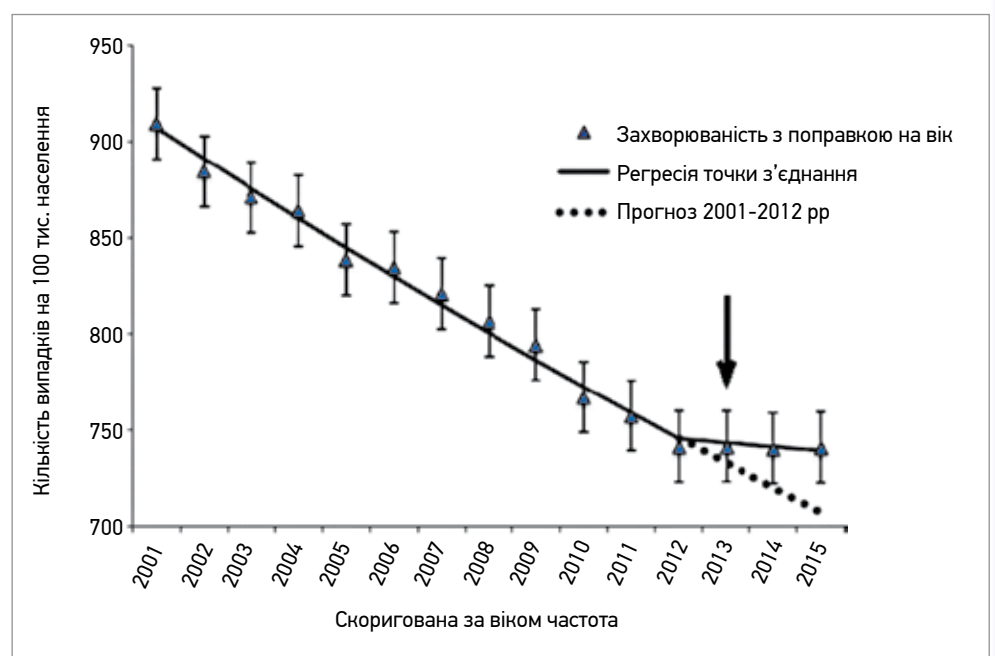


Рис. 1. Частота переломів стегна (з поправкою на вік) між 2002 і 2015 роком [8]

виявлений у 13% осіб, а в групі жінок 60-69 років – у 25% [12].

Незважаючи на потенційно фатальні наслідки переломів, остеопороз залишається захворюванням, яке недостатньо діагностується та лікується. Зокрема, переломи шийки стегна значно підвищують ризик смерті протягом року та є значущим чинником виникнення нових переломів. Утім, близько 80-95% пацієнтів після лікування перелому стегна виписують без відповідних рекомендацій щодо подальшого лікування остеопорозу [8].

Криза у веденні хворих на остеопороз

Переваги своєчасної діагностики та лікування остеопорозу добре відомі. Лікування зменшує частоту переломів, запобігає травмам, інвалідності та надмірній смертності. Це підтверджує аналіз заявок Medicare (США), який продемонстрував значне зниження ризику перелому стегна з поправкою на вік за десять років (між 2002 і 2012 роком), що збіглося в часі з поширенням у клінічній практиці денситометрії (визначення щільності кісткової тканини) й ефективних методів лікування остеопорозу.

Проте з 2013 року показники захворюваності вийшли на плато (рис. 1), а згодом узагалі почали зростати [8]. Це пов'язують зі зменшенням доступу пацієнтів до діагностики та лікування остеопорозу, про що свідчить зниження загальної кількості проведених денситометрій. Сьогодні менша кількість жінок і чоловіків зі встановленим діагнозом остеопорозу отримують адекватне лікування для запобігання

переломам. Не дивно, що ми спостерігаємо зростання кількості переломів [8].

Патогенез остеопорозу

Скелет динамічно реагує на гормональні, механічні та фармакологічні стимули шляхом ремоделювання кістки. Цей процес ініціюється остеокластами, які резорбують і видаляють пошкоджену кістку; паралельно остеобласти утворюють оновлену кісткову тканину. У здорових молодих людей цикл оновлення кісткової тканини збалансований таким чином, що процеси резорбції й утворення нової кістки перебувають у рівновазі. Ремоделювання кісток прискорюється за умови хронічних захворювань, старіння та різноманітних механічних, гормональних і біохімічних впливів (наприклад, дія глюкокортикоїдів), що з часом призводить до дедалі більшого дефіциту мінералізації кістки [8].

Прискорений обмін кісткової тканини дещо по-різному впливає на кортикальну та трабекулярну кістки. Коли темпи ремоделювання кісткової тканини збільшуються, зокрема за умови дефіциту естрогену під час менопаузи, втрата кісткової тканини спочатку спостерігається в ділянках скелета, багатих на трабекулярну кістку, наприклад у хребті. У кістках з ураженим кортикальним шаром (стегнова кістка) клінічно очевидна втрата кісткової тканини розвивається пізніше.

У міру виснаження трабекулярного мінералу окремі кісткові пластини та сполучні гілки втрачаються, залишаючи менш пружну ослаблену кістку, яка руйнуватиметься навіть під дією незначних механічних навантажень (рис. 2) [8].

Продовження на стор. 22.

Вплив адекватного забезпечення кальцієм на здоров'я людини

Продовження. Початок на стор. 21.

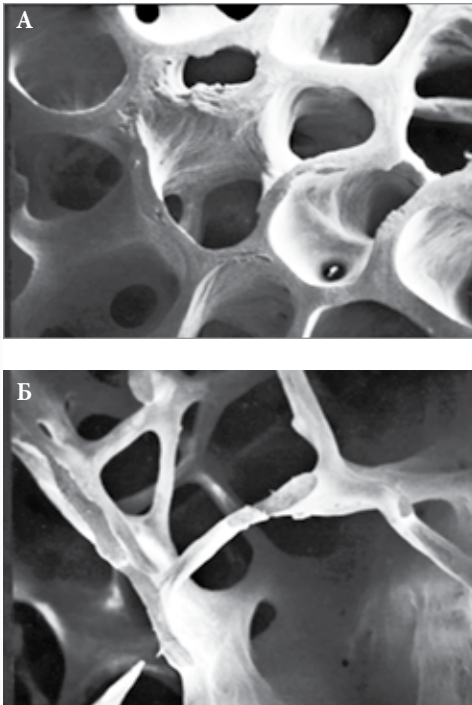


Рис. 2. Мікрофотографії нормальної (А) й остеопорозної (Б) кістки [8, 13]

Медичні наслідки остеопорозу

Клінічними наслідками остеопорозу є переломи та їх ускладнення. Найпоширенішими є переломи хребців (частіше поперекового відділу хребта), проксимального відділу стегнової кістки й дистального відділу передпліччя (зап'ястка). Більшість переломів у людей похилого віку зумовлені зниженням кісткової маси. Усі переломи, пов'язані з певним ступенем зниження мінеральної щільності кісткової тканини, в літніх людей асоціюються з підвищеним ризиком переломів надалі [8].

Нещодавній перелом у будь-якій великій ділянці скелета в дорослої людини віком ≥ 50 років варто вважати контрольною подією, яка вказує на нагальну потребу в подальшому обстеженні та лікуванні. Переломи пальців рук, ніг, кісток обличчя та черепа не вважаються остеопоротичними, оскільки вони зазвичай є травматичними та не пов'язані з крихкістю кісток.

Переломи можуть супроводжуватися повним одужанням або хронічним болем, інвалідністю та передчасною смертю. Переломи стегна, хребця та дистального відділу променевої кістки призводять до суттєвого зниження якості життя, при цьому найбільше страждають пацієнти з переломом стегна [8]. Низькоенергетичні переломи таза та/або плечової кістки часто трапляються в людей з остеопорозом і спричиняють підвищення захворюваності та смертності.

Психосоціальні симптоми, особливо депресія та зниження самооцінки, є поширеними наслідками перелому, оскільки пацієнти борються з болем, фізичними обмеженнями та втратою незалежного функціонування [8].

Переломи стегна

Переломи стегна пов'язані з підвищенням на 8,4-36% річної смертності, при цьому смертність у чоловіків вища, ніж у жінок. Перелом стегна може мати руйнівні наслідки для життя пацієнта. Приблизно 20% пацієнтів із переломом стегна потребують тривалого домашнього догляду, а 60% не повністю відновлюють рівень активності до перелому. Крім того, переломи стегна пов'язані зі збільшенням у 2,5 раза частоти вторинних переломів [8].

Вікова група	Кальцій, мг/добу (рекомендована кількість)	Кальцій, мг/добу (верхня допустима межа)	Вітамін D, Од/добу (рекомендована доза)	Вітамін D, Од/добу (верхня допустима межа)
Жінки 51-70 років	1200	2500	600	4000
Чоловіки 51-70 років	1000	2000	600	4000
Жінки та чоловіки від 71 року	1200	2000	800	4000

Переломи хребців

Хоча більшість переломів хребців є субклінічними, вони здатні спричинити біль, інвалідність, деформацію та передчасну смерть. Біль і постуральні зміни, пов'язані з численними компресійними переломами хребців (кіфоз), можуть обмежувати рухливість і незалежне функціонування, що призводить до значного зниження якості життя. Множинні переломи хребців грудного відділу можуть спричинити рестриктивну патологію легень. Переломи поперекового відділу здатні змінити анатомію черевної порожнини, що може призвести до розвитку запорів, болю в животі, раннього відчуття насичення та втрати ваги. Переломи хребців, незалежно від того, клінічно очевидні чи ні, пов'язані з 5-разовим підвищенням ризику додаткових переломів хребців і 2-3-разовим збільшенням ризику переломів інших кісток [8].

Переломи зап'ястка

У жінок переломи зап'ястя трапляються в 10 разів частіше, ніж у чоловіків. Вони зазвичай виникають у більш ранньому віці, ніж інші переломи (тобто від 50 до 60 років). Коли переломи зап'ястка визнано доказом остеопорозу, своєчасне призначення відповідного лікування може допомогти уникнути переломів у майбутньому. Переломи зап'ястка можуть значно знижувати якість життя, спричиняючи біль і обмежуючи функціональність, потрібну для самостійного життя.

Переломи зап'ястя є сильним прогностичним чинником майбутніх переломів, що підтверджують результати дослідження за участю жінок у рамках Ініціативи жіночого здоров'я (WHI) та чоловіків у дослідженні Osteoporotic Fractures in Men Study [8].

Оскільки населення старіє, клініцистам украї важливо вчасно втручатися після першого (дозорного) перелому. Відповідне своєчасне втручання пропонує найкращу можливість запобігти циклу повторних переломів, інвалідності та передчасної смерті в цих пацієнтів [8].

Економічні збитки

Особисті й економічні витрати від переломів величезні. Переломи призводять до понад 432 тис. госпіталізацій, майже 2,5 млн візитів до медичних установ і близько 180 тис. госпіталізацій у будинки престарілих у США. Очікується, що до 2040 року щорічні витрати, пов'язані з руйнуваннями, зростуть із 57 млрд доларів США до понад 95 млрд доларів. Цю значну суму можна було би значно зменшити завдяки регулярному використанню ефективних методів лікування та скринінгу в жінок віком 65 років і старше з остеопенією [8].

Адекватне споживання кальцію

Для отримання пікової кісткової маси та підтримки здоров'я кісток протягом усього життя достатньо прийому кальцію в адекватній кількості. Фонд здоров'я кісток і остеопорозу (ВНОФ) встановив такі норми споживання кальцію залежно

від віку: 1000 мг/добу для чоловіків віком 19-70 років і жінок віком 19-50 років; 1200 мг/добу для жінок від 51 року та чоловіків від 71 року. Немає жодних доказів того, що споживання кальцію, яке перевищує рекомендовану кількість, дає додаткову користь для кісток [8].

Варто врахувати, що засвоєння кальцію суттєво зростає за його одночасного вживання з вітаміном D₃. ВНОФ рекомендує щоденне споживання від 800 до 1000 Од вітаміну D для дорослих віком від 50 років. У датському національному дослідженні було переконливо показано, що тривале призначення препарату Кальцій-Д₃ Нікомед (1000 мг елементарного кальцію та 400 МО холекальциферолу) жінкам віком понад 66 років з остеопорозом супроводжується достовірним зниженням ризику повторних остеопоротичних переломів, що призводять до госпіталізації (ВР 0,78; 95% ДІ 0,63-0,96), порівняно з відсутністю його призначення [19]. Верхня межа споживання вітаміну D становить 4000 Од/день для дорослих, за її перевищення зростає ризик несприятливих наслідків (табл.). Нормальний діапазон концентрації 25(OH)D у сироватці крові має становити від 20 до 50 нг/мл. ВНОФ вказує, що показник сироваткового 25(OH) D на рівні близько 30 нг/мл асоціюється з оптимальним поглинанням кальцію й тому є кращим орієнтиром адекватності забезпечення вітаміном D [8].

Збалансована дієта, багата на молочні продукти, з низьким вмістом жиру, риба з кістками, фрукти й овочі здатні забезпечити потребу в кальції. Проте в реальному житті більшість людей отримують з їжею значно менше цього елемента. За даними дослідників, середній щоденний рівень харчового споживання кальцію в дорослих віком ≥ 50 років становить від 600 до 700 мг/добу. У разі неможливості забезпечити адекватне надходження харчового кальцію рекомендується додатково приймати добавки кальцію [8].

Вибір добавки кальцію

Для забезпечення щоденної потреби в елементарному кальцію з метою профілактики та лікування остеопорозу найчастіше застосовують засоби на основі солей кальцію. Їх також призначають як базисну терапію остеопорозу. Є чимало лікарських засобів на основі солей кальцію з різним відносним вмістом елементарного кальцію та різною його біодоступністю [16].

Найбільше елементарного кальцію (близько 40%) містить сіль карбонату кальцію. Для порівняння цитрат кальцію містить 20% елементарного кальцію, лактат кальцію – 13%, глюконат кальцію – 9% [17], що потребує прийому більшої кількості таблеток на добу. Добре відомо, що зі збільшенням частоти застосування препарату зменшується прихильність до лікування, оскільки пацієнти нерідко пропускають прийом ліків [16].

Варто зазначити, що засвоєнню кальцію з карбонату сприяє кисле середовище шлункового соку. Тому препарати карбонату кальцію рекомендують вживати

під час прийому їжі, коли значення рН-кислотності шлункового соку є нижчим [17].

Для профілактики та лікування остеопорозу найдоцільніше призначити комбіновані препарати солі кальцію з вітаміном D, що дає змогу покращити засвоєння елементарного кальцію [8]. На вітчизняному фармацевтичному ринку комбінація карбонату кальцію з вітаміном D представлена компанією «Асіно» у вигляді лінійки препаратів, які випускаються у формі жувальних таблеток із різними смаками [21]:

- Кальцій-Д₃ Нікомед зі смаком апельсина чи м'яти (1 таблетка містить кальцію карбонату 1250 мг, що еквівалентно 500 мг кальцію, холекальциферолу 200 МО);
- Кальцій-Д₃ Нікомед Форте зі смаком лимона (1 таблетка містить кальцію карбонату 1250 мг, що еквівалентно 500 мг кальцію, холекальциферолу 400 МО);
- Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте зі смаком лимона (1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу 800 МО). Рекомендований для профілактики та лікування дефіциту кальцію й вітаміну D у дорослих, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорозу в пацієнтів із ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D.

Відмова від тютюну та надмірного вживання алкоголю

Уживання тютюнових виробів шкодить як скелету, так і загальному здоров'ю. ВНОФ наполегливо рекомендує відмову від куріння для підтримки первинної та вторинної профілактики остеопорозу. Помірне споживання алкоголю не має відомого негативного впливу на скелет і навіть може бути пов'язане з дещо більшою щільністю кісткової тканини та меншим ризиком переломів у жінок у постменопаузі. Проте вживання понад двох порцій алкоголю на день для жінок або трьох порцій на день для чоловіків може бути шкідливим для здоров'я кісток. Це пов'язано зі зниженням засвоєнням кальцію та підвищеним ризиком падінь [8].

Регулярна фізична активність, пов'язана з навантаженням і зміцненням м'язів

ВНОФ рішуче схвалює фізичну активність у будь-якому віці, як для профілактики переломів, так і для покращення загальної фізичної форми. У дитинстві та підлітковому віці регулярні фізичні навантаження сприяють набуттю оптимальної пікової кісткової маси. Вправи з навантаженнями включають ходьбу, біг підтюпцем, підйом сходами, танці й теніс. Вправи для зміцнення м'язів включають тренування з обтяженнями та силові вправи, як-от йога, пілатес і художня гімнастика.

Людам з остеопорозом рекомендується багатокомпонентна програма: така, що включає прогресивне тренування з опором, тренування рівноваги, зміцнення розгиначів спини, стабілізаторів кора, кардіонавантаження [8, 20]. Із міркувань безпеки будь-яка програма фізичної активності має розроблятися та контролюватися сертифікованим фітнес-персоналом, який має досвід роботи з крихкістю скелета в літніх пацієнтів [8].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував В'ячеслав Килимчук

UA-CALC-PUB-042023-066

Коксо-вертебральний синдром – діагностична пастка в пацієнтів із болем у нижній ділянці спини

16 лютого відбулася III науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини: діагностика та лікування», під час проведення якої свою доповідь «Коксо-вертебральний синдром – діагностична пастка в пацієнтів із болем у нижній ділянці спини» представив професор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Геннадійович Сова.



С.Г. Сова

На початку доповіді професор зауважив, що коксо-вертебральний синдром (КВС), дійсно, є справжньою діагностичною пасткою, оскільки в разі скарг на біль у нижній ділянці спини чи в ділянці таза потрібно лікувати не окремо спину, крижі або внутрішні органи. Слід аналізувати загалом анатомо-функціональний попереково-тазово-стегновий комплекс, у якому зміни можуть відбуватися в співвідношенні окремих елементів, що спричиняє зміщення центру ваги з перерозподілом м'язового тону і навантаженням на залучені суглоби, м'язово-зв'язковий апарат та хребцево-рухомі сегменти.

КВС: етіологія, епідеміологія та різновиди

Загалом КВС – це симптомокомплекс, спричинений вертебральними та спінальними конкурентними порушеннями. Поліетіологічна сукупність порушень у системі стегно-таз-хребет зумовлює перерозподіл навантажень на складові цієї системи та зрештою реалізується біомеханічними порушеннями з больовою симптоматикою в зазначених регіонах (Offierski С.М. et al., 1983). Відомо, що 15-20% хворих з остеоартритом, 50-70% хворих із болем у нижній ділянці спини мають ознаки КВС; ≈20% із них призначається хірургічне лікування.

До основних етіологічних чинників КВС належать (Rivière С. et al., 2017):

- патології кульшового суглоба: остеоартрит, фемороацетабулярний конфлікт, асептичний остеонекроз голівки стегна, дисплазії/деформації та ураження періартикулярних тканин;
- патології крижово-клубового сполучення: сакроіліїти, дегенеративні зміни;
- м'язові патології: міозити, міопатії, дистрофії/атрофії;
- патології хребта: стеноз, спондиліт, спондилоартрит, фасетковий поперековий синдром, спадкові та набуті деформації, захворювання паравертебральних тканин;
- патології внутрішніх органів: гінекологічні, урологічні, гастроентерологічні та проктологічні;
- захворювання нервової системи: радикуло-, нерво-, плексопатії, енцефаліти, мієліти, міастенічний синдром, конверсійні розлади ходи.

Розповідаючи про КВС, Сергій Геннадійович окремо зупинився на його варіантах.

- ✓ **Гіперлордитичний варіант**, за якого згинальна контрактура кульшового суглоба (коксартроз) спричиняє збільшення нахилу таза вперед у сагітальній та/або фронтальній площині з компенсаторним збільшенням поперекового лордозу для збереження центру ваги.

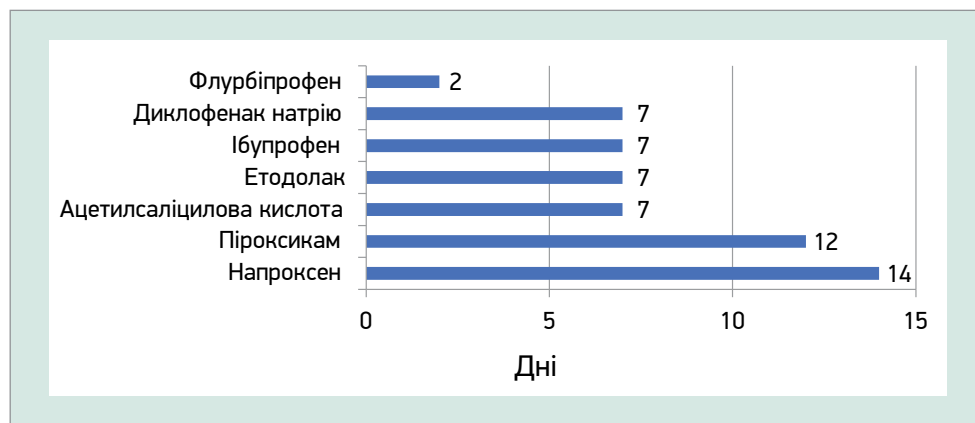


Рис. Швидкість розвитку протизапального ефекту на тлі прийому різних НПЗП (адаптовано за Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995)

При такому патологічному процесі зв'язково-м'язовий апарат попереково-крижового відділу зазнає підвищеного навантаження, що проявляється болем у нижній ділянці спини: крижі перекошуються, що провокує больову дисфункцію, а внаслідок гіперлордозу зростає навантаження на задній опорний комплекс хребцево-рухових сегментів із подальшим їх блокуванням та розвитком спондилоартриту, форамінального чи центрального стенозу. Цей варіант частіше зустрічається в клінічній практиці, ніж наступний.

✓ **Гіполордитичний варіант**, за якого сплюснення поперекового лордозу зумовлює ретроверсію таза із прогресуванням дегенеративних змін у передніх відділах хребцево-рухових сегментів та недостатнє покриття головки стгенової кістки вертлюжною западиною із формуванням заднього фемороацетабулярного конфлікту.

Флурбіпрофен у лікуванні м'язово-скелетного болю

Розповідаючи про управління болем, спікер зазначив, що після топічної діагностики та етіопатогенетичного діагнозу пацієнтам у гострий період потрібно призначати протизапальну й анальгетичну терапію (нестероїдні протизапальні препарати, НПЗП), кортикостероїди та ад'ювантні препарати (міорелаксанти, антиконвульсанти, нуклеотиди тощо).

«Не настільки важлива селективність НПЗП до циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), – наголосив Сергій Геннадійович, – скільки має значення молекулоспецифічність. Сьогодні є досить багато старих препаратів, ми користуємося ними».

Представником таких препаратів є **Мажезик-сановель** (флурбіпрофен), який має потужний анальгетичний та протизапальний потенціал, оскільки:

- потужно блокує ЦОГ-2, швидко зменшуючи біль, запалення та набряк;
- блокує амідгідролазу жирних кислот – фермент, що руйнує анандамід (AEA – ендогенний ліганд канабіноїдних рецепторів) і сприяє підвищенню рівня ендоканабіноїдів у синапсах больових шляхів (Fowler С. J., 1999);
- знижує синтез простагландинів-Е2 в спинному мозку, отже, зменшує сенситизацію центральних і периферійних ноцицепторів і рівень больової імпульсації.

Максимальна протизапальна дія за прийому флурбіпрофену розвивається дуже швидко порівняно з іншими препаратами групи НПЗП (рис.). Знеболювальна дія 100 мг препарату відчувається вже через 30 хв, а пероральний прийом 50 мг флурбіпрофену є зіставним із 10 мг в/м морфіну сульфату (Morrison J.C. et al., 1986).

У плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні (Brochier M.L., 1993) було встановлено, що флурбіпрофен був ефективнішим за ацетилсаліцилову кислоту в профілактиці повторного інфаркту міокарда і потреби в реваскуляризації. Імовірно це обумовлено блокуванням ЦОГ-1, що запобігає надмірному тромбоутворенню в судинах за рахунок зворотного антиагрегантного ефекту.

Професор відзначив, що **Мажезик-сановель** (флурбіпрофен) – це ще один інструмент, який лікарі можуть ефективно використовувати в практиці лікування пацієнтів із ноцицептивним болем, навіть коли такий біль є тривалим і вже розпочинається його сенситизація. З огляду на центральний механізм дії можна говорити, що цей препарат пролонгує можливості діагностичного пошуку до того часу, коли необхідно буде приймати препарати від нейропатичного болю.



Після виступу доповідач отримав від аудиторії запитання про те, чи є флурбіпрофен препаратом короткочасної дії та коли його прийом можна повторювати?

Сергій Геннадійович відповів, що **Мажезик-сановель** (флурбіпрофен) найкраще себе зарекомендував при гострих больових синдромах за рахунок потужного протизапального потенціалу та своїх протекторних властивостей, тобто безпеки для шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Тривалість його прийому, згідно з дослідженнями, може складати до 2 міс, але необхідно зважати на гастроінтестинальні та серцево-судинні ризики, враховувати одночасний прийом антиагрегантних препаратів, а також анамнестичні дані щодо шлунково-кишкових подій.

ДОВІДКА «ЗУ»

Флурбіпрофен у таблетованій формі на фармацевтичному ринку України представлений лише під торговою маркою **Мажезик-сановель** («Асфарма»). Одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить флурбіпрофену 100 мг, рекомендована доза становить 150-200 мг/добу. Мажезик-сановель є високоєфективним препаратом при гострому болі опорно-рухового апарату, ознаках та симптомах ревматоїдного артриту, остеоартриту, анкілозуючого спондиліту, гострого подагричного артриту, а також при дисменорей.

Підготувала **Юлія Котикович**



МАЖЕЗИК - сановель

МАГІЯ ЗНЕБОЛЕННЯ*

Лікування гострого болю¹

- швидкий і потужний знеболювальний ефект²
- протизапальна дія на 2 добу³
- сприятливий профіль безпеки для: ССС, ШКТ, нирок, хрящів⁴
- зменшує потребу в опіоїдах⁵

*Мається на увазі інформація з інструкції за використання лікарського засобу Мажезик-сановель в розділах фармакологічні властивості та показання: «Механізм дії пов'язаний із вираженим інгібуванням синтезу простагландинів за рахунок пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ 1 і 2), що призводить до зменшення запалення, гіперемії, набряку та послаблення болю та лікування гострого болю».¹ Згідно даних «Painoma Research International» від 09.09.2022 р. 1. Інструкція для медичного застосування препарату «Мажезик-сановель».
² Sateesh K. 2015. 2. Comparative study of flurbiprofen and morphine for postsurgical musculoskeletal pain. J. S. Morrison, J. K. White, A. J. Med. 1986 Mar. 3. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. Peter Amadio Jr. 1993. 117016. 4. Клінічна фармакологія та фармакокінетика в ревматології/ М.П. Красько, О.В. Крайцельніч, О.О. Крайцер, В.В. Красько. 2-ге вид., доопрац. та доп. – Запоріжжя. 2015. – с. 317. 5. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Simona Bancos Cell Immunol. 2009.
 Мажезик-сановель: 1 таблетка містить флурбіпрофену 100 мг, № 30. Нестероїдні протизапальні препарати та протирематичні засоби. Інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ 1 і 2). Показання. Гострий біль опорно-рухового апарату, ознаки та симптоми ревматоїдного артриту, остеоартриту, анкілозуючого спондиліту, гострого подагричного артриту. Дисменорей. Приймає внутрішньо по 50-100 мг 2-3 рази на добу. Побічні реакції. Диспепсія, запор, нудота. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Сановель Ілч Санай ве Тіджарет А.Ш. РП ІА/10349/01/01. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я та фармацевтиків. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Липинь, 17, оф. 511, м. Київ, 03038, тел.: (044) 597 14 47; e-mail: uainfo@asfarma.com.

Біль після інсульту в умовах сьогодення: особливості діагностики та лікування

У нинішній складний час особливо актуальними є питання діагностики, лікування і реабілітації таких соціально значущих захворювань, як черепно-мозкова травма та її наслідки, мозковий інсульт, тривожні й депресивні розлади, інсомнії тощо. Всі ці проблеми варто переглянути та оперативно вирішити. В березні відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів із неврологічною патологією в умовах воєнного часу», де виступила професор кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Макарівна Черенько з доповіддю «Проблема болю після інсульту в світлі найгостріших викликів сьогодення».



Т.М. Черенько

Останніми десятиріччями в лікуванні інсультів досягнуто суттєвого прогресу, проте навіть у сприятливі доковідні часи та в довоєнний період реабілітація пацієнтів, що пережили інсульт, відновлення їхньої працездатності та якості життя залишалися проблемою. Через тривалі виклики суспільству (2 роки пандемії COVID-19, 2-й рік повномасштабної воєнної агресії РФ проти України) існує багато негативних наслідків щодо здоров'я населення, зокрема судинного: ≈15 млн українців потребують психологічної підтримки, ≈3 млн може знадобитися допомога психіатра чи психотерапевта. Питання профілактичних оглядів для багатьох не на часі, а доступ до медичної допомоги нерідко є ускладненим. Це створює серйозні труднощі для проблеми діагностики та лікування такої патології, як інсульт.

Одним із розповсюджених наслідків інсульту є хронічний больовий синдром, тобто постійний чи рецидивувальний біль тривалістю >3 міс (ноцицептивний, невропатичний або ноципластичний). Він виявляється в 45-65% пацієнтів з інсультом, із них 70% відчувають біль щодня. Післяінсультний біль супроводжується когнітивним і функціональним зниженням, депресією, втратою, погіршенням якості життя (Finnegun N.B. et al., 2021).

Для оцінки болю при опитуванні хворих використовують різні шкали: рангову 10-бальну, візуальну аналогову, категоріальну, вербальну, а також різні валідовані опитувальники, зокрема візуальні за дескрипторами болю. Однак слід розуміти, що пацієнтам із болем може бути складно заповнювати шкали, тому важливо обирати шкалу відповідно до індивідуального неврологічного дефіциту (наприклад, категоріальна шкала болю буде доцільнішою за інсультів лівої півкулі, ніж правої).

Також для діагностики болю після інсульту використовуються інструментальні методи – стандартна електроміографія, візуалізація головного чи спинного мозку, лабораторне біохімічне тестування, а також біопсія нервів або шкіри. Однак інструментальні методи не вимірюють болю і не підтверджують безпосередньо причинно-наслідковий зв'язок між наявним ураженням і болем. Саме тому діагностика болю, зокрема невропатичного, залежить від судження клініциста та інтерпретації результатів тестів у конкретному клінічному контексті.

Поширеними типами болю після інсульту є:

- ✓ біль у плечі внаслідок спастичності;
- ✓ геміплегічний біль;
- ✓ м'язово-скелетний біль;
- ✓ головний біль;
- ✓ центральний біль після інсульту (ЦБПІ);
- ✓ комплексний регіонарний больовий синдром.

Багато пацієнтів повідомляють про >1 тип болю. Поширеною комбінацією є ЦБПІ та біль у плечі.

Біль у плечі після інсульту – це ноцицептивний больовий синдром після інсульту з поширеністю від 22 до 47%. Захворюваність становить 10-22%. Утім, застосовуються дуже різні критерії включення або визначення болю в плечі, що може впливати на показник захворюваності.

Проявляється біль у плечі такими варіантами клінічних ознак:

- ✓ локалізованим дискомфортом у будь-якій частині ураженого плеча як у стані спокою, так і під час пасивного чи активного руху;
- ✓ біль у ділянці плеча, що потребує знеболення протягом ≥2 днів поспіль;
- ✓ біль, обмежений плечем та/або дерматомом C5 ушкодженого боку та наявністю під час відпочинку чи під час активного / пасивного руху;
- ✓ біль, за якого необхідне фармакологічне лікування або фізіотерапія;
- ✓ будь-яка суб'єктивна скарга на біль у геміплегічному плечі чи на протилежному боці;
- ✓ біль (м'язово-скелетний) щонайменше в одному іпсилатеральному суглобі верхньої кінцівки (Anver S. et al., 2020).

Предикторами болю в печі вважають вік (<70 років), жіночу стать, щастинність м'язів, порушення чутливості, лівобічний геміпарез, геморагічний інсульт, ураження правої півкулі (напівпросторове нехтування), біль у плечі в анамнезі, високий бал за шкалою NIHSS, низький показник за індексом Бартела.

Захворюваність та особливо поширеність болю в плечі суттєво коливаються залежно від географічного регіону. Ці показники залежать від рівня економічного та науково-технічного розвитку, рівня діагностики захворювань, расових і кліматичних особливостей. Наприклад, у країнах Африки (Нігерія) або в Азії (Туреччина) вони є більшими, ніж у країнах Європи (Zhang Q. et al., 2021). Протягом останніх 20 років спостерігається світова тенденція до збільшення захворюваності на біль у плечі після інсульту.

У 16-70% пацієнтів біль у плечі після інсульту асоціюється з геміплегією, причому він є вираженішим у разі лівобічної геміплегії. Такий біль виникає одразу після інсульту, коли верхня кінцівка має вялий тонус і є найуразливішою до нестабільності та підвибуху. Проте найчастіше він стає очевидним за розвитку спастичності протягом 2-3 міс після інсульту. Існує сильний зв'язок між спастичністю (яка з'являється в 25% хворих уже протягом 1 тиж) і болем: у 72% пацієнтів зі спастичністю виникає біль; і лише в 1,5% неспастичних хворих спостерігаються больові синдроми. Біль зменшується у разі стимуляції рухових зон кори, а це підтверджує думку про те, що нейронні мережі, які опосередковують біль і спастичність на спинномозковому та церебральному рівнях, можуть перекриватися (Anver S. et al., 2020).

Біль у плечі після інсульту є поліетіологічним, значною мірою – м'язово-скелетним. Він може бути обумовлений підвищенням плечового суглоба (внаслідок спастичності та обмеження діапазону рухів), імпіджмент-синдромом, розривом ротаторної манжети, біцепітальним тендинітом, контрактурою тканин навколо плеча внаслідок тривалого вимушеного положення, адгезивним капсулітом («заморожене плече»), ушкодженням плечового сплетення.

Основним лікувальним заходом при болю в плечі після інсульту є фізіотерапія. Це найпоширеніший перший вибір (32%). До інших видів лікування належать електростимуляція, кінезіотерапія, фармацевтична терапія, акупунктура, сучасний сестринський патронаж. Для лікування болю в плечі в Нідерландах використовують 54 різні типи втручання, у Британії – 175.

Ще один поширений варіант болю, пов'язаного з інсультом, – хронічний головний біль. Його особливість – завичай триває >3 міс, має стискальний характер, не посилюється під час рухів і нагадує головний біль напруги, рідше – мігрень. Провісником головного болю через 6 міс після інсульту є головний біль на початку інсульту. Інші чинники ризику хронічного головного болю – головний біль напруги та попередній судинний головний біль.

Головний біль найчастіше пов'язаний з інсультом у задньому циркуляторному басейні (79%), частіше корелює з кортикальним інсультом, а не з підкорковим, більше пов'язаний з некардіоартерним інсультом, ніж із лакунарним; скоріше асоціюється з кардіоемболічним інсультом, ніж із некардіоемболічним.

Зв'язок головного болю з інсультом у задньому циркуляторному басейні пов'язаний з тим, що інсульту у вертебрально-базиллярному басейні (ВББ) можуть сильніше стимулювати аферентні волокна гангліїв трійчастого нерва та шийного дорсального корінця, які іннервують мозкові оболонки цієї ділянки. Крім того, кровообіг у судинах має певні відмінності щодо церебральної авторегуляції; структури можуть бути чутливішими до її розладів. Інша причина: значне підвищення тиску у відділах задньої черепної ямки, до якої кров надходить із ВББ. Також можливий зв'язок із мігренню, оскільки в хворих на мігрень з аурую спостерігається підвищений ризик ішемічного інсульту в судинах ВББ.

ЦБПІ – це невропатичний біль, що виникає у гострій або хронічній фазі інсульту та є результатом центрального ураження соматосенсорного тракту. Критерії ЦБПІ: біль на тому боці, що обумовлений осередком інсульту, а також відсутність інших реалістичних причин болю. Загальна поширеність цього типу болю – 11%, при медулярному чи таламічному інсульті – >50%. Терміни виникнення болю: на початку інсульту – 26%, протягом 1 міс – 31%, між 1-м міс і 1-м роком – 41%, через 1 рік – 5%.

Центральний біль має постійний характер, безболісні епізоди не перевищують кількох годин. Характерною є наявність спонтанного періодичного компонента. Також центральному болю властива гіперплазія/алодинія (≈35%).

Біль часто описують як сильний, невгамовний, розриваючий, ниючий, пекучий, заморожуючий тощо. Наявні кількісні розлади чутливості, як-от гіперестезія, гіпестезія, парестезія, дизестезія, гіперпатія та порушення температурного, вібраційного, м'язово-суглобового відчуттів.

Фактори ризику центрального болю – молодий вік, попередня депресія, куріння, більша тяжкість інсульту, постінсультна дизестезія, алодинамія, гіпералгезія, ранній біль тощо.

Приблизно 80% уражень, що спричиняють центральний біль, є півкульними. Інсульти правої півкулі частіше асоціюються з болем. Центральний біль може виникати при кортикальних інсультах, що уражають тім'яну ділянку та, ймовірно, залучають білу речовину. Серед синдромів стовбура мозку, пов'язаних із цим типом болю, найчастішим є латеральний медулярний синдром. Також центральний біль асоціюють з інфарктами дрібних судин (O'Donnell M.J. et al., 2013).

Існують певні топографічні особливості центрального болю залежно від осередку ішемії. Так, у разі капсульно-лентиккулярного ураження спостерігається більша поширеність болю в нижніх кінцівках, ніж на обличчі чи верхніх кінцівках. При ураженні таламуса – прояви в контралатеральній половині тіла. За ушкодження медулярного відділу ознаки та симптоми залежать від локалізації: при латеральних ураженнях симптоми чутливих розладів на обличчі можуть бути іпсилатеральними, пов'язаними з дескрипторами болю; за медіальних уражень найчастіше повідомляють про порушення в тулубі та кінцівках із такими дескрипторами, як оніміння та/або поколювання.

Важливо зауважити, що проблема інсульту та його наслідків загострилася через пандемію COVID-19 та воєнний стан. Ризик ішемічного інсульту збільшився на ≈5%. Серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 ішемічний інсульт виникав у 1,1-4,7%, а його сумарна поширеність у разі COVID-19 становила 2%.

Найпоширенішим симптомом цього захворювання є біль. У першому європейському дослідженні, в якому взяли участь 719 пацієнтів з Австрії, Німеччини та Швейцарії, хронічний біль за час пандемії посилювався в 53% хворих. Основними причинами загострення болю були припинення терапії, погіршення доступу до лікування, соціальні проблеми, самоізоляція (Goluzzi F. et al., 2020).

У механізмі невропатичного болю важливу роль відігравали виділення цитокінів, вірусемія та безпосереднє вторгнення в нюховий епітелій.

Практика показала, що хронічний біль, зокрема невропатичний, з'являється як при інсультах, так і в разі COVID-19. Оскільки COVID-19 підвищує ризик інсульту (це, ймовірно, стосується факторів війни), проблема хронічного больового синдрому після інсульту в умовах сьогодення може тільки збільшувати свою питому вагу завдяки можливому синергічному впливу зазначених чинників.

Опитування свідчать про те, що основну частку медикаментозного лікування післяінсультного болю (отримують 79,8% пацієнтів) складають протизапальні препарати (39,8%), протисудомні засоби (29,5%), антидепресанти (24,8%), при цьому ≈40% хворих приймають ≥2 препарати. Основну частку немедикаментозного лікування (64,6% пацієнтів) складає фізіотерапія (48,1%), ≥2 приймають 26,4%.

Медикаментозне лікування може бути ефективним у середньому в 40% хворих, немедикаментозне – в 52%. Опитування доводять, що хоча лікування хронічного болю після інсульту в половині випадків є неефективним, рівень вживання знеболювальних залишається високим.

Імовірно, за найгостріших викликів, з якими наші громадяни мають справу останнім часом, частота больового синдрому після інсульту зростатиме, тому є необхідність у проведенні проспективних когортних досліджень цих пацієнтів. Оскільки біль після інсульту значно впливає на якість життя, його слід виявляти якнайраніше для адекватного лікування. Також важливо продовжувати розробку ефективних засобів знеболення, використовуючи мультидисциплінарний підхід у лікуванні.

Підготував **Олександр Соловійов**

Діагностика та лікування персистувального ідіопатичного болю обличчя

У березні в рамках форуму UkraineNeuroGlobal-2023. Session 3 відбувся сателітний симпозиум «Актуальні питання фармакоterapiї у неврології», у якому взяв участь завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос із доповіддю «Ідіопатичний біль обличчя».



М.М. Орос

Біль у ділянці обличчя – специфічний феномен, що потребує особливої уваги неврологів. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність такого болю в популяції складає від 17 до 26%, 7-11% з яких є хронічним болем. Ця проблема завдає значного дискомфорту, адже створює гримасу та спричиняє додаткову соціальну стигматизацію пацієнтів.

Виокремлюють 128 видів лицевого болю. Основні причини – такі нозології, як мігрень, запалення синусів, глаукома, одонтогенні болі, пухлини синусів, скроневи артрит, неврит лицевого нерва тощо.

Ще в 1773 році британський медик Джон Фозергілл описав невралгію трійчастого нерва в роботі «Болоче ураження обличчя», але повне розуміння цієї патології відбулося в 1934 році, коли відомий американський нейрохірург і вчений Уолтер Денді написав: «У багатьох випадках нерв охоплений або увігнутий артерією. Це, на мою думку, і є причиною тригемінальної невралгії».

Поширеність тригемінальної невралгії становить 25-30 осіб на 100 тис. популяції. Щороку виявляється 4-5 нових випадків на 100 тис. пацієнтів, при цьому частіше страждають жінки (3:2), а 90% випадків припадає на хворих віком >40 років.

За визначенням Міжнародного товариства з вивчення головного болю (International Headache Society, IHS), ознаками ідіопатичної тригемінальної невралгії є пароксизмальні напади лицевого болю тривалістю від декількох секунд до 2 хв, чітка характеристика болю (несподіваний, гострий, ключий, інтенсивний, однобічний, провокований), стереотипні напади, відсутність неврологічного дефіциту й інших можливих причин неврології (пухлини, бляшки).

Ідіопатична тригемінальна невралгія має характерну клініку: напади короткочасного болю на кшталт ударів струмом; повторні напади виникають у тих самих відділах обличчя; наявні куркові точки, спостерігаються провокаційні моменти; вегетативні прояви нападу відзначаються в 1/3; із часом у хворих з'являється тупий біль або відчуття печії у період між нападами.

За появи неінтенсивного тупого болю, який чергується з нападами гострого, йдеться про атипову невралгію трійчастого нерва. Для неї характерними проявами є постійний біль з вегетативним компонентом і відсутність гострого пароксизмального болю.

Залежно від ураженої гілки трійчастого нерва розподіл хворих відбувається так, як продемонстровано в таблиці.

Гілки	Загалом	Жінки	Чоловіки
2, 3	53%	68,7%	45,4%
1, 2	30%	18,7%	45,4%
2	6,6%	6,25%	9%
1, 2, 3	3,3%	6,25%	-

За тригемінальної невралгії спостерігається травматизація (компресія) нерва верхньою мозочковою артерією, що зумовлює ушкодження і демієлінізацію ділянки корінця трійчастого нерва, внаслідок чого в цьому місці виникають додатковий нервовий (ненормальний) імпульс і т. зв. ефалп, що й стає причиною больового феномена.

Його особливістю є загострена реакція на дотик і зміну температури.

Діагностика тригемінальної невралгії має ураховувати клінічні прояви захворювання, а також виключати інші можливі причини болю за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку.

За рекомендаціями Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS, 2008), у разі тригемінальної невралгії призначаються карбамазепін (200-1200 мг/добу), оксикарбазепін (600-1800 мг/добу), баклофен, ламотриджин, пімозид, фенітоїн, габапентин.

Видами хірургічного лікування є радіочастотна ризотомія, черезшкірна гліцерінова ризотомія, балонна мікрокомпресія, мікрорезекція декомпресія. Кожен із цих видів лікувань має свої переваги та недоліки.

Клінічний випадок лицевого болю

Пацієнтка Н., 41 рік, звернулася зі скаргами щодо різкого болю в ділянці верхньої щелепи зліва, періодично – справа, болючість при жуванні. Біль може турбувати вночі, що спричиняє порушення сну. Зі слів хворої, біль з'явився 4 роки тому після екстракції зуба, але зуб був видалений справа. Неодноразово лікувалася в стоматолога та невролога.

Параклінічно: МРТ і КТ головного мозку без патології, рентгенографія шийного відділу хребта – ознаки остеоартрозу, панорамна рентгенографія щелеп – без патологій, загальний аналіз крові та сечі в нормі, біохімічні аналізи титру імуноглобуліну G до хламідій.

Одержане лікування: карбамазепін, габапентин, лінкоміцин, мануальна терапія ший, блокада гілок трійчастого нерва. На початку спостерігалася покращення стану після прийому карбамазепіну, а найбільший ефект виявився від блокади II гілки трійчастого нерва.

Імовірні діагнози:

- невралгія трійчастого нерва;
- персистувальний ідіопатичний біль обличчя, ПІБО (атиповий біль обличчя);
- патологія зубів;
- симпаталгія (гангліоліти ділянки обличчя);
- синдром Костена (краніомандибулярна дисфункція);
- міофасціальний біль.

Оскільки немає даних, що підтверджують діагноз невралгії трійчастого нерва, диференційну діагностику слід проводити між патологією зубів і ПІБО, які часто супроводжують один одного.

Термін «атиповий біль обличчя» вперше був запропонований у 1924 році та застосовувався щодо пацієнтів із прозопалгіями, в яких нейрохірургічне лікування виявилось неефективним. У 1999 році були введені терміни хронічного ідіопатичного лицевого болю із включенням до цієї групи прозопалгії атипового лицевого болю, атипової одонталгії, болючості жувальних м'язів, больової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба та дизестезії порожнини рота (Woda A., Pionchon P., 1999). Також було висловлено припущення, що все вищезазначене належить до хронічного ідіопатичного лицевого болю (Harris M., Feinmann C., 2001).

У популяції ПІБО зустрічається рідко – 0,03-0,1%. Серед пацієнтів із хронічним болем складає 5,8% і входить до трійки найчастіших причин хронічної прозопалгії, при цьому 60-70% із цієї форми прозопалгії – жінки середнього віку.

Зазвичай хворі пов'язують початок болів зі стоматологічними процедурами, хірургічним втручанням або травмою в ділянках обличчя, зубів і ясен. Часто наполягають на лікуванні та видаленні зубів, зазнають необгрунтованих хірургічних втручань, що не надають полегшення.

Серед пацієнтів із лицевим болем у 83% випадків відбувається гіпердіагностика тригемінальної невралгії та в 100% випадків – гіподіагностика ідіопатичного персистувального лицевого болю. Неправильна діагностика зумовлює необгрунтовані оперативні втручання, часто

повторні: в 24% пацієнтів видаляються ≥ 1 зуб, перш ніж буде встановлено правильний діагноз (Ewans R.W., 2006).

За даними багатьох авторів, до встановлення правильного діагнозу хворі консультуються в 3-6 лікарів, серед яких стоматологи, ортоданти, ендодантисти, фахівці з лікування скронево-щелепних порушень, орофасціального болю, неврологи, терапевти, загальні хірурги, лицеві хірурги, нейрохірурги, онкологи, отоларингологи, пародонтологи, фахівці з гігієни порожнини рота, голкорекфлексотерапевти, психіатри (Woda A., Pionchon P., 2011).

Особливості клініки ПІБО

- Частіше хворіють жінки.
- Локалізація болю не відповідає зонам іннервації трійчастого нерва.
- Біль не має пароксизмального характеру, виникає у будь-який час доби, не турбує під час сну.
- Перебіг захворювання є хронічним (на тлі постійного ниючого болю періодично спостерігаються напади інтенсивного болю).
- На відміну від невралгії для пацієнтів із ПІБО не є характерними атаки, простріли, а також відсутні коркові зони.
- Біль зазвичай є унілатеральним; його бік може змінюватися, а в 40% може відзначатися білатеральний біль.
- Найчастіше біль локалізується в ділянці верхньої щелепи та може поширюватися на періорбітальну ділянку, ніс, щоку, скроню і нижню щелепу.
- Біль може мігрувати, супроводжуватися відчуттям «руху слизової оболонки» в синусах.
- Біль може поширюватися на голову, ший і навіть руки.
- В деяких випадках біль локалізується в одному зубі та має назву атипової одонталгії.

Для діагностики ПІБО використовуються позитронно-емісійна томографія, дослідження мозкового кровообігу, електро- та магнітоенцефалографія, інфрачервона спектроскопія, а також інші методи.

Лікування ПІБО передбачає застосування локальних анестетиків, нестероїдних протизапальних препаратів, антиконвульсантів, транквілізаторів і нейролептиків, трициклічних антидепресантів, атипових антидепресантів, аплікацію капсаїцину, нуклеотидів (Нуклео Ц.М.Ф. форте), гіпноз, когнітивно-поведінкової терапії.

Нуклео Ц.М.Ф. форте має унікальний склад чотирьох нуклеотидів для регенерації мієлінової оболонки, відновлення функціональності аксона та зменшення невропатичного болю. Аналітична дія Нуклео Ц.М.Ф. форте обумовлена впливом на P_2Y_2 , P_2Y_4 -протибольові рецептори та желатинозну субстанцію спінальних трактів. Препарат є «сигнальною» молекулою запуску регенерації клітин Шванна та ремієлінізації, забезпечує надолуження енергодефіциту й покращує трофіку нерва і м'яза.

В дослідженні було продемонстровано, що Нуклео Ц.М.Ф. форте в пацієнтів із компресійною невропатією має достовірну перевагу над вітаміном B_{12} у монотерапії щодо зменшення болю та поліпшення функціонального стану хворого (Goldberg H. et al., 2017).

Інше дослідження показало, що терапія за допомогою Нуклео Ц.М.Ф. форте впродовж 10 днів гострого нетравматичного невропатичного спінального болю в комбінації з вітаміном B_{12} є більш статично значущою, ніж 5-денна терапія ($p < 0,0001$) (Mibielli M.A. et al., 2014).

До немедикаментозного лікування ПІБО належать черезшкірна електростимуляція, магніто-, лазеротерапія, електрофорез анальгін з ліпазою на ділянці верхньої та нижньої щелепи, озокерит, курси електросну, транскраніальної магнітної стимуляції.

Підготував **Олександр Соловій**

Нуклео ЦМФ ФОРТЕ
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

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

ferrer

Показання. Лікування невропатії кістково-суглобової (літас, радикуліт), метаболічної (алкогольної, діабетична поліневропатія), інфекційної походження (оперікулярної лишаї) та парані Белла. Невралгія лицевого, трійчастого нерва, мікроберна невралгія, люмбаго. Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри. У разі виникнення побічних реакцій, зупинити застосування препарату, проконсультуватися з лікарем. Протипоказання. Відносно алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

*Pavlov V.I. Clinical experience of Nucleo CMF Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int. Journal Endocrinol. 2008;6(1):2-25

Стандарти надання кваліфікованої медичної допомоги при бойових ураженнях головного мозку

17-18 березня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів із неврологічною патологією в умовах воєнного часу», під час якої особливу увагу було приділено найпоширенішим і соціально значущим у період воєнного стану захворюванням: черепно-мозковій травмі (ЧМТ) та її наслідкам, мозковому інсульту, інсомнії, тривожним/депресивним розладам. Про стандарти надання кваліфікованої медичної допомоги в разі бойових уражень головного мозку доповіла доцент кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету ім. В.Н. Каразіна, кандидат медичних наук Інна Іванівна Черненко.



I.I. Черненко

Надання медичної допомоги

Лікувати пацієнтів із ЧМТ необхідно в системі первинної медичної допомоги. Важливо побудувати міцний терапевтичний альянс між пацієнтом і лікарем, оскільки це має вагоме значення для правильного ведення хворих із ЧМТ в анамнезі. На рівні первинної ланки прийом таких осіб рекомендовано проводити регулярно, а не лише за потреби. Слід пояснити пацієнту механізми нейропластичності та наголосити на її відновлювальному потенціалі подолання посткомоційного синдрому.

Одна з найпоширеніших скарг, які мають тривалий період, – посттравматичний головний біль. Важливо брати до уваги травми шийного відділу та стан шийної мускулатури, що може потребувати додаткових видів лікування. Незважаючи на те що посттравматичний головний біль є окремою категорією головного болю, він часто має спільні риси з іншими типами головного болю, найчастіше – з головним болем напруги та мігренню. Для медикаментозного впливу на головний біль напруги застосовують нестероїдні протизапальні препарати, антидепресанти, протисудомні лікарські засоби. Можна досягти полегшення, якщо медикаментозне лікування поєднується з нефармакологічними методами, як-от тренування з релаксацією, фізична терапія. Погано контрольований головний біль потребує додаткової терапії фізичних та психологічних факторів. Вплив на мігренозний головний біль складається із профілактичних і лікувальних підходів. Профілактична стратегія передбачає спостереження за факторами ризику та тригерами виникнення нападу, ведення щоденника головного болю. В медикаментозному лікуванні застосовують триптани, комбіновані лікарські засоби, протиблювальні препарати.

Для корекції запаморочення та порушення рівноваги фармакотерапію розглядають, коли симптоми суттєво обмежують функціональні можливості пацієнта. Необхідно провести аналіз препаратів, які вже приймає хворий, оскільки деякі з них можуть зумовити запаморочення. До рекомендацій також належить специфічна вестибулярна, зорова та пропріоцептивна фізична терапія. Тривалий курс фармакотерапії не є рекомендованим за відсутності ефекту.

Наразі немає надійної доказової бази щодо використання будь-яких, у т. ч. фармакологічних, методів для корекції шуму у вухах. Можна застосовувати для покращення стану генератор білого шуму, а за неефективності та погіршення стану варто скеровувати пацієнта до отоларинголога.

Втома є третім найпоширенішим симптомом, який супроводжує хворих після легкої ЧМТ. Рекомендовано для оцінки стану пацієнта використовувати багатовимірну шкалу оцінки втоми (MAF), шкалу впливу (FIS) або інструмент втоми (FAI). Увагу слід зосередити на збалансованості активності та відпочинку, а для плану фізичних навантажень необхідно скерувати пацієнта до фізичного терапевта.

Якщо в хворого наявні розлади сну, потрібно пам'ятати, що фармакологічне лікування має бути зваженим стосовно ризику та користі, токсичності й потенційного зловживання. Використовуються α -блокатори, снодійні, антидепресанти, агоністи рецепторів мелатоніну. Немедикаментозне лікування передбачає когнітивно-поведінкову психотерапію, навчання та підтримання правил гігієни сну.

Отже, можна стверджувати, що випадки ЧМТ стрімко збільшилися серед українців за останній рік, тому необхідно пам'ятати про їхні основні прояви та методи лікування, засновані на принципах доказової медицини, для надання ефективної допомоги пацієнтам.

Підготувала **Олександра Гуменюк**

У локальних війнах та збройних конфліктах XXI століття, зокрема і в теперішній час повномасштабного вторгнення РФ на територію України, спостерігається висока частка поранених із вогнепальними непроникаючими черепно-мозковими пораненнями – до 42% від усіх вогнепальних поранень черепа й мозку. Через застосування нових видів артилерійських снарядів, під час вибухів яких утворюються численні уламки спрямованої дії, збільшилася кількість тяжких множинних осколкових поранень, що мають значні відмінності від непроникаючих поодиноких осколкових поранень за клініко-морфологічними проявами, а це змушує шукати нові методи діагностики та лікування.

ЧМТ – це механічне ураження черепа та внутрішніх структур головного мозку, судин, черепних нервів, мозкових оболонок. ЧМТ розподіляють на 3 типи: ізольовану, поєднану та комбіновану. В разі ізольованої травми відсутні будь-які позачерепні ураження, поєднана травма характеризується тим, що механічна енергія одночасно спричиняє позачерепні ушкодження. А під час комбінованої травми одночасно діють різноманітні види енергії, як-от механічна, термічна, променева чи хімічна.

Важливе клінічне значення має класифікація, у якій виокремлюють закриту та відкриту ЧМТ. Закрита ЧМТ – це ушкодження головного мозку без або з ушкодженням шкірного покриву голови, але без ушкодження апоневрозу, з чи без переломів кісток черепа, однак за обов'язкової відсутності сполучення внутрішньочерепного простору із зовнішнім середовищем. Відкрита ЧМТ відрізняється тим, що це ушкодження апоневрозу чи наявність сполучення внутрішньочерепного простору із зовнішнім середовищем, але при цьому відкрита рана з ушкодженням твердої мозкової оболонки буде вважатися проникаючою. Однією з відмінностей відкритої ЧМТ від закритої є те, що переломи кісток склепіння черепа супроводжуються ушкодженням прилеглих м'яких тканин, а перелом основи черепа доповнюється кровотечею або ліквореєю. Якщо тверда мозкова оболонка ціла, відкриту травму називають непроникаючою, а в разі порушення її цілісності – проникаючою.

Існують клінічні фактори, які визначають ступінь тяжкості ЧМТ:

- ✓ тривалість втрати свідомості (кома тозного стану);
- ✓ ступінь пригнічення свідомості на момент первинного огляду чи госпіталізації хворого;
- ✓ тривалість післятравматичної (антероградної) амнезії;
- ✓ вираженість вогнищевої неврологічної симптоматики, насамперед пов'язаної з ушкодженням дієнцефально-стовбурових структур;
- ✓ наявність субарахноїдального крововиливу;
- ✓ вираженість системних ускладнень.

Інна Іванівна зазначила, що залежно від клінічної фази можна прогнозувати наслідки для пацієнта. Фаза клінічної компенсації вважається найлегшою, в разі її виникнення соціально-трудова адаптація не страждає, загально-мозкова та вогнищева симптоматика відсутні, але клінічно чи інструментально можуть бути виявлені зміни, що свідчать про перенесену ЧМТ. Якщо спостерігається фаза клінічної субкомпенсації, загальний стан хворого є задовільним, свідомість – ясною або можуть проявлятися елементи приглушення. Водночас можуть відзначатися різноманітні вогнищеві неврологічні симптоми, але вони є невираженими. В цій фазі (як і при фазі клінічної компенсації) життєво важливі функції залишаються не порушеними. Під час фази помірної клінічної

декомпенсації загальний стан хворого вже є середнього чи тяжкого ступеня, свідомість – на рівні помірного оглушення, що відповідає 13-14 балам за шкалою ком Глазго. Також є характерним посилення або поява нових вогнищевих симптомів випадіння чи подразнення, наявність вторинних стовбурових знаків, а в разі стиснення мозку виявляються виражені ознаки внутрішньочерепної гіпертензії. У фазі клінічної декомпенсації з'являється тенденція до порушення життєво важливих функцій. І якщо не стабілізувати стан хворого, такі дії можуть спричинити загрозливий стан, який зумовить фазу грубої клінічної декомпенсації, що проявляється тяжким і вкрай тяжким станом хворого з порушенням свідомості до глибокого оглушення та коми, а при стисненні мозку наявні чітко виражені синдроми ураження стовбура. Найнесприятливішим є прогноз для пацієнта, коли спостерігається термінальна фаза, яка призводить до незворотної коми із грубим порушенням життєво важливих функцій, що супроводжуються арефлексією, атонією, двобічним фіксованим мідріазом.

Окрім зазначених класифікацій, ЧМТ розподіляють на 3 періоди перебігу захворювання:

- гострий період (від 2 до 10 тиж), під час якого спостерігаються взаємодія травматичного субстрату, реакції ушкодження та реакції захисту;
- проміжний період (від 2 до 6 міс), коли відбуваються розсмоктування та організація ушкоджень, а також подальше розгортання компенсаторно-приспосувальних процесів;
- віддалений період, що проявляється завершенням або співіснуванням дегенеративно-деструктивних та регенеративно-репаративних процесів; при клінічному видужанні триває до 2 років, за прогресивного перебігу термін може бути необмеженим.

Струс головного мозку від дії мінно-вибухової хвилі має низку відмінностей від такого в результаті удару, спортивних травм або ДТП. Це окремий травматичний вплив на головний мозок, до якого додається ураження слухового та вестибулярного апаратів, що нечасто зустрічається в клініці захворювань мирного часу. Біофізика вибухових травм обумовлює характерні структурні зміни головного мозку та відповідну клінічну картину. За певної низки факторів (неправильний підхід до лікування або його відсутність у гострому періоді, повторні епізоди дії вибухової хвилі, преморбідні особливості та соматичний стан потерпілого, травми в анамнезі) струс головного мозку може мати віддалені наслідки. В разі встановленого факту мінно-вибухової травми та наявності первинної медичної документації наслідки травми кодуються за МКХ-10 шифром T90.5 (наслідки внутрішньочерепної травми голови) або F07.2 (посткомоційний синдром). Якщо первинна медична документація відсутня та неможливо однозначно підтвердити документально факт ЧМТ, симптомокомплекс можна кодувати за шифром G93.4 (енцефалопатія є не уточненою).

За підозри в пацієнта наслідків легкої ЧМТ або ознак перебування хворого в зоні активних бойових дій необхідно ретельно опитати таку особу та зібрати детальний анамнез. До соматичних проявів ЧМТ належать запаморочення, головний біль, шум і дзвін у вухах, зниження слуху та зору, нудота, чутливість до гучних звуків, яскравого світла, загальна слабкість, нестабільність артеріального тиску й пульсу, розлади сну, вегетативні розлади, ендокринні порушення. Поширеними проявами є порушення когнітивних функцій (зниження пам'яті, уваги, утруднення процесів мислення), емоційна нестабільність (дратівливість, конфліктність, агресивність, імпульсивність).

Мама
заговорить?

Бабуся
підє на
гойдалки?



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування

КСАВРОН

едаравон 30 мг



ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейрона. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у пачці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у пачці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023 Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування. У зображенні використано фотографії акторів.

 **ЮРІЯ·ФАРМ**
www.uf.ua



Протокол відкритого, зі сліпою оцінкою кінцевого результату, IV фази проспективного рандомізованого «випадок – контроль» дослідження безпеки, переносимості та ефективності супровідної терапії гострого періоду ішемічного інсульту Ксавроном у пацієнтів з оклюзією великих судин, яким проводилася чи які були відібрані для ревазуляризаційної терапії (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія)

КсаРелі (Ксаврон при Реканалізаційному Лікуванні Інсульту): обґрунтування та дизайн

Співавтори:

П.В. Лебединець, Д.Ю. Гриниха

Обґрунтування

Ревазуляризаційна терапія ішемічного інсульту (ІІ) вважається на сьогодні провідним ефективним підходом, що забезпечує найкращі результати після мозкової катастрофи [1]. Внутрішньовенний тромболізис з альтеплазою є стандартом допомоги у пацієнтів у «терапевтичному вікні» до 4,5 год від початку симптомів інсульту, а також у тих, хто відібраний для подальшої ендovasкулярної тромбектомії [2, 3].

Метааналіз випробувань EXTEND, ECASS-4: EXTEND та EPITHED демонструє потенційний успіх використання альтеплази в межах 4,5-9-годинного вікна у вибіркової когорти пацієнтів з доказами від перфузійного зображення збереженої тканини мозку [4], а також перспективи виконання механічної тромбектомії в розширений часовий проміжок.

Натомість при проведенні процедур реканалізації зустрічаються передбачувані та непередбачувані наслідки, головним чином – реперфузійний синдром, що за своєю патофізіологією має ушкоджувальну дію на речовину мозку і потребує корекції та компенсації [5, 6]. До того ж певна частина процедур, які проводяться, не досягає цілей реканалізації судини – відновлення регіонального кровотоку і, таким чином, не має впливу на загальний каскад патологічних процесів, що супроводжують ішемію мозку.

Застосування скавенджера вільних агресивних радикалів, що утворюються в процесі ішемії мозку та мають руйнівну дію на мозкову тканину, – едаравону – відразу після виконання процедури реканалізації продемонструвало у ряді досліджень та аналітичних ретроспективних аналізах [7] перспективу в поліпшенні віддалених наслідків після інсульту. Так само, як і достатньо доведена користь едаравону при застосуванні при ІІ взагалі [8, 9], а також його позитивна оцінка в термінах «вартість – ефективність» [10].

Тому питання у запланованому дослідженні формулюється наступним чином: чи є використання едаравону (Ксаврон®) одразу після процедури реканалізаційного втручання (тромболітичної терапії в межах 0-4,5 год від початку симптомів інсульту або механічної тромбектомії з попереднім тромболізисом чи без такого в межах 0-24 год від початку симптомів у пацієнтів з доказами збереженої, за даними перфузійного зображення, мозкової тканини) переважним порівняно з контролем (тільки ревазуляризаційна процедура) щодо позитивних функціональних наслідків інсульту, зумовленого оклюзією великої судини мозку (ОВСМ).

Методи Дизайн

КсаРелі – IV фази (післямаркетингове) рандомізоване «випадок – контроль» відкрите дослідження безпечності, переносимості та ефективності (переважання ефекту) супровідної терапії Ксавроном, реканалізаційної терапії гострого ІІ (системна тромболітична терапія та ендovasкулярна тромбектомія з попереднім

застосуванням тромболітичної терапії або ж без такої) у пацієнтів з оклюзією великої мозкової судини (внутрішня сонна артерія чи середня мозкова артерія, М1/М2) та перфузійними візуалізаційними доказами збереженої мозкової тканини в межах 0-24 год від початку симптомів інсульту.

Пацієнти піддаються мультимодальному СКТ/МРТ дослідженню перед рандомізацією. Всі пацієнти отримують найкращий стандарт догляду та медичного менеджменту згідно з клінічними настановами АНА/АSА (2018), Canadian Stroke Best Practice Recommendations (2022) та національними настановами і стандартами, затвердженими МОЗ на момент проведення дослідження.

Введення досліджуваного препарату в рамках проекту КсаРелі провадитимуть згідно з вимогами Декларації світової медичної асоціації Хельсінкі (World Medical Association Declaration of Helsinki) та отримуватимуть дозволу Етичних локальних комітетів усіх центрів, що братимуть участь. Письмові інформовані згоди отримуватимуть у всіх пацієнтів чи їхніх законних представників перед виконанням будь-яких процедур, що стосуються дослідження.

Популяція пацієнтів: критерії включення та виключення

Пацієнти з гострим ішемічним мозковим інсультом будуть охоплені у 20-30 відібраних центрах надання допомоги пацієнтам з гострим порушенням мозкового кровообігу в Україні, спроможних виконувати на регулярній основі реканалізаційну терапію (системну тромболітичну терапію та/або механічну тромбектомію). Ключові критерії відбору, включення/виключення пацієнтів представлені в таблиці 1. Усі відібрані пацієнти для механічної тромбектомії повинні мати патерн пенумбри, визначений як оцінений розмір ішемічного ядра <70 мл, відношення неспівпадіння (mismatch ratio) >1,8 та об'єм неспівпадіння (mismatch volume) ≥15 мл.

Сформують кілька груп для дослідження та статистичного аналізу результатів порівняно з активною терапією (введення Ксаврону) та конвенційним веденням хворих (плацебо):

A – пацієнти з верифікованим ішемічним характером інсульту, яким проведена за показаннями системна тромболітична терапія альтеплазою (0-4,5 год від початку симптомів інсульту);

B – пацієнти, яким за показаннями виконана процедура тромбектомії (0-24 год від початку симптомів інсульту), з попереднім застосуванням системної тромболітичної терапії (**B1**) або без неї (**B2**);

C – пацієнти, які мали показання до системної тромболітичної терапії або механічної тромбектомії (0-24 год від початку симптомів інсульту), але не отримали процедури реканалізаційної терапії внаслідок окремих протипоказань або за обставинами (відсутність, наприклад, у дослідницькому центрі технічних можливостей виконання механічної тромбектомії), – контрольна, або група порівняння.

Рандомізація

У кожній з визначених груп дослідження пацієнтів рандомізуватимуть у відношенні 1:1

до групи активного лікування (введення Ксаврону) або плацебо.

Для рандомізації пропонується використання нумерологічної методики: дата народження пацієнта у форматі день (2 цифри), місяць (2 цифри), рік (4 цифри) за правилами нумерології перетворюється у просту цифру і для рандомізації використовується принцип:

- парна цифра – група активного лікування (едаравон);
- непарна цифра – контрольна група.

Наприклад: дата народження пацієнта – 17.06.1951 р. = 1+7+0+6+1+9+5+1=30=3+0=3 – контрольна група.

Це правило однаково застосовується для будь-якої патогенетичної ситуації.

Персонал дослідного центру, пацієнти та інші дотичні персони (Спонсор) будуть засліплені у відношенні до лікувальної приналежності, за виключенням відповідальних дослідників у кожному з обраних центрів.

Документальний менеджмент і контрольні точки дослідження

Оцінки стану пацієнтів на кожному етапі лікування та спостереження проводитимуться відповідно до розробленої карти спостереження (додаток 1), в якій відмічені стандартизовані параметри і джерелом інформації слугує медична документація (медична карта стаціонарного пацієнта).

Втручання

Пацієнти активного лікування отримають внутрішньовенне крапельне вливання розчину Ксаврону, яке розпочинається в період 0-3 год після завершення процедури реканалізації за умови стабільного клінічного стану – за оцінкою лікуючого лікаря. Препарат вводиться згідно з інструкцією в дозі 30 мг, розведений у 100 мл фізіологічного розчину 2 р/добу. Пацієнти контрольної групи отримують внутрішньовенне введення фізіологічного

Таблиця 1. Спрощені критерії включення/виключення

Критерії включення
1 Підписана інформована згода 2 Вік >18 років 3 Точний час початку симптомів 0-4,5 год (для пацієнтів, що отримують системну тромболітичну терапію) 4 Точний час початку симптомів інсульту 0-24 год (для пацієнтів, що отримують процедуру механічної тромбектомії) 5 mRS до розвитку інсульту 0-2 6 Оцінка NIHSS на початку ≥5 балів 7 Оклюзія внутрішньої сонної, М1 або М2-сегментів середньої мозкової артерії на МРТ/КТ ангіографії (обов'язково для пацієнтів, що зазнають механічної тромбектомії, та бажано для пацієнтів з системною тромболітичною терапією) 8 Цільовий профіль неспівпадіння на перфузійних зображеннях КТ чи МРТ 9 ASPECT-оцінка СКТ ≥6 балів для МТ (для пацієнтів з системною тромболітичною терапією), ASPECT-оцінка ТЛТ ≥7 балів
Критерії виключення
1 Активна внутрішня кровотеча 2 Спадковий/набутий геморагічний діатез, дефіцити факторів коагуляції, відомі на момент прийняття терапевтичного рішення 3 Використання тромболітику в останні 3 міс 4 МНВ >1,7 у пацієнтів, що приймають антагоністи вітаміну К 5 Прийом нових оральних антикоагулянтів за 48 год до появи симптомів (якщо не було введено реверсанта) 6 Тяжка неконтрольована гіпертензія на момент прийняття терапевтичного рішення 7 Наявність будь-якого з протипоказань до проведення системного тромболізису чи механічної тромбектомії 8 Неспроможність брати участь у контрастному перфузійному дослідженні за допомогою МРТ чи СКТ

Таблиця 2. Додаткові кінцеві точки дослідження

Вторинні кінцеві точки ефективності
1 Пацієнти з mRS9Q Logic оцінкою на 90-й день 0-2 2 Ангіографічна реперфузія на момент завершення процедури механічної тромбектомії 3 Пацієнти, у яких з моменту виписки до моменту оцінки на 90-й день оцінка за mRS9Q Logic зменшилась на >1 бал
Дослідницькі кінцеві точки ефективності
1 Середній кінцевий об'єм інфаркту мозку та набряку мозку за даними обстеження СКТ/МРТ на момент від 24 до 72 год 2 Пацієнти з погіршенням оцінки за NIHSS >4 балів до 72 год після виконання процедури ревазуляризації 3 Пацієнти повторно госпіталізовані протягом <30 днів після виписки зі стаціонару 4 Пацієнти, яким знадобилося не більше 3 пасажів для досягнення повної реканалізації 5 Стаціонарна летальність 6 Загальна виживаність протягом 90 днів спостереження 7 Ціна витрат лікарні за надану допомогу для економічного аналізу 8 Реперфузія через 24 год після рандомізації* 9 Реканалізація через 24 год після рандомізації**
Кінцеві точки безпеки
1 Частота симптоматичних інтракраніальних крововиливів протягом 36 год та <7 днів 2 Частота та тяжкість будь-яких серйозних побічних реакцій 3 Пропорція пацієнтів з паренхіматозними крововиливами (гематома 2 типу) від 72 год до 90-го дня*** 4 Смерть чи неврологічне погіршення за NIHSS до 7-го дня 5 Смерть чи значна інвалідизація (mRS9Q Logic 3-6) в період 90 днів 6 Тривалість госпіталізації
Примітки: * визначено як >90% редукція у часі – до максимуму >6 с об'єму ураження; ** визначено як повна реканалізація на СКТ/МРТ ангіографії; *** Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study criteria of a large (type II) parenchymal ICH with ≥4 points decline in NIHSS score or death ≤36 h; any sICH ≤90 days; and any ICH ≤7 days.

Продовження на стор. 30.

Протокол відкритого, зі сліпою оцінкою кінцевого результату, IV фази проспективного рандомізованого «випадок – контроль» дослідження безпеки, переносимості та ефективності супровідної терапії гострого періоду ішемічного інсульту Ксавроном у пацієнтів з оклюзією великих судин, яким проводилася чи які були відібрані для реваскуляризаційної терапії (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія)

КсаРелі (Ксаврон при Реканалізаційному Лікуванні Інсульту): обґрунтування та дизайн

Продовження. Початок на стор. 29.

розчину в дозі 100 мл фізіологічного розчину 2 р/добу, що відповідає обсягам підтримання водного балансу в найгострішому та гострому періодах інсульту.

Тривалість курсу лікування становить щонайменше 10 діб.

Первинна кінцева точка

Первинною кінцевою точкою є сліпа оцінка за ординальною модифікованою шкалою Ренкіна (mRS9Q Logic) на 90-й день від початку захворювання, яка проводиться незалежним оцінником для підвищення рівня доказовості.

Вторинні кінцеві точки ефективності та безпечності

Вторинні кінцеві точки ефективності втручання та безпечності, переносимості препарату показані в таблиці 2.

Моніторингова група збору даних та оцінки безпеки

Незалежна група моніторингу збору даних та безпеки відповідальна за контроль безпеки пацієнтів, етичних правил та накопичення даних дослідження впродовж його проведення. Члени керуються статутом, що визначає їхні обов'язки, процедури та конфіденційність для моніторингу результатів ефективності та безпеки, ранніх драматичних переваг або потенційної шкоди ефектів, а також мають надавати звіти Наглядовому комітету випробувань (НКВ) із рекомендаціями щодо продовження, призупинення або завершення дослідження. Вони переглядають відкриті дані про наймання персоналу, дотримання протоколу, первинних і вторинних наслідків і серйозних побічних ефектів (SAE) на регулярній основі.

Оцінка розмірів досліджуваних груп

Розрахунковий розподіл балів mRS на 90-й день, що відповідає загальному відношенню шансів $\approx 1,76$ і $\approx 5\%$ відсіву, показує, що 228 пацієнтів на групу лікування забезпечать $\geq 90\%$ потужності, щоб виявити вказану різницю в результатах mRS на двосторонній рівень значущості 0,049 (після коригування на один проміжний аналіз ефективності на половині розміру цільової вибірки).

Статистичний аналіз

Аналіз кінцевих точок ефективності базується на намірі лікувати (intention-to-treat) у загальній популяції пацієнтів. Первинна кінцева точка буде оцінена як розподіл балів mRS на 90-й день у двох групах лікування з використанням пропорційної моделі коефіцієнтів з відповідним коригуванням. Для бінарних вторинних кінцевих точок ефективності групи лікування порівнюватимуться з використанням моделей логістичної регресії з відповідними коригуваннями. Аналіз безпеки проводиться у сфері безпеки всієї когорти пацієнтів – усі рандомізовані пацієнти, які надали інформовану згоду та отримували будь-яку кількість досліджуваного препарату.

Два проміжні аналізи безпеки заплановані на перші 25 і 50 пацієнтів, які завершили оцінку візитів (спостереження) протягом 72-96 год. Проводитиметься один проміжний аналіз ефективності, коли $\approx 50\%$ від загальної кількості пацієнтів завершили 90-денну контрольну оцінку.

Статистичний аналіз даних дослідження виконуватиметься незалежною статистичною

групою і в подальшому розглядатиметься керуючим комітетом.

Дискусія

Оскільки системна тромболітична терапія (0-4,5 год від початку симптомів) та механічна тромбектомія (0-24 год від початку симптомів у пацієнтів з оклюзією великих судин) є стандартами надання допомоги в найгострішому періоді ІІ у відібраній популяції пацієнтів, запобігання розвитку ускладнень при вказаних втручаннях має на меті підвищити ефективність лікування. Найчастішими негативними результатами реканалізаційної терапії є феномен гострої реперфузії тканин мозку, геморагічна трансформація, а також неефективність реканалізації та реоклюзія судини, що призводить до формування стійкого ішемічного вогнища, некрозу тканини з подальшим запаленням тощо.

При всіх цих процесах провідну ушкоджувальну роль виконує оксидативний стрес, кризове накопичення активних кисневих радикалів з наслідками у вигляді прогресувального набряку мозку, порушенням гематоенцефалічного бар'єра зі збільшенням ризику пенетрації судин, а в клінічному розумінні – прогресування неврологічного дефіциту, зведення нанівель результатів реканалізації і тяжкі стійкі залишкові явища перенесеної мозкової катастрофи.

Попередні результати досліджень інших авторів [5-7] свідчать про потенційну ефективність застосування на тлі реперфузійних втручань едаравону. Тому метою цього дослідження є встановлення переваг подібного втручання (застосування Ксаврону) порівняно з традиційним веденням хворих. Досліджуватиметься вплив додаткового втручання у двох групах пацієнтів – з наданням допомоги у вигляді системної тромболітичної терапії та з виконанням процедури механічної тромбектомії.

Особливістю дослідження є те, що воно виконуватиметься в умовах реальної клінічної практики без втручання у вибір лікувальної стратегії та прийняття рішення за методами реканалізації в конкретному випадку. Введення препарату, що досліджується, жодним чином не впливатиме на первинне рішення щодо вибору основного лікування.

Висновок

Дослідження КсаРелі додасть розуміння щодо ролі додаткових втручань у перебіг станів після реканалізаційної терапії у хворих із гострим ІІ.

Література

- Express improvement of acute stroke care accessibility in large regions using a centralized telestroke network / A. Barragan-Prieto, S. Perez-Sanchez, F. Moniche, R. Valverde Moyano et al. // European Stroke Journal, 2022, Vol. 7 (3): 259-266.
- American Heart Association. Target: stroke phase III, May 2019.
- Saver J.L., Goyal M., van der Lugt A. et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1279-1288.
- Campbell B.C.V., Ma H., Ringleb P.A. et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systemic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2019; 394: 139-147.
- Reperfusion injury is associated with poor outcome in patients with recanalization after thrombectomy /

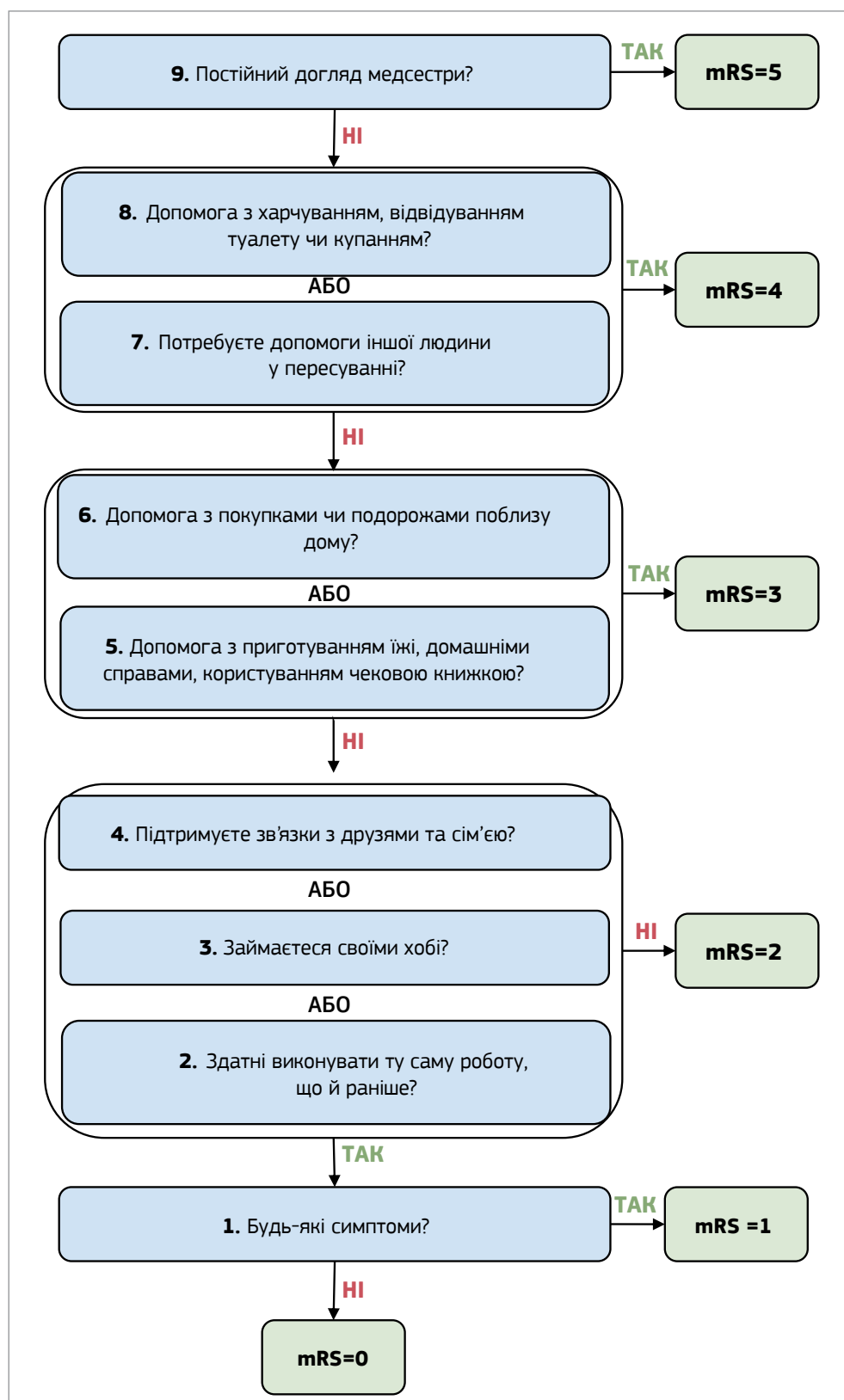
Y. Zhou, Y. He, S. Yan, L. Chen et al. // Stroke. 2023; 54: 96-104.

- Jurcau A., Ardelan A.I. Oxidative stress in ischemic reperfusion injuries following acute ischemic stroke. Biomedicines 2022; 10: 574-599. https://doi.org/10.3390/biomedicines10030574.
- Enotomo M., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. Clinical effects of early Edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. Stroke 2019; 50: 652-658.
- Jie Xu, Anxin Wang. Edaravone Dexborneol versus Edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind,

comparative trials. Stroke 2021; 52 (3). doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031197.

- Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. і співавт. Остаточна оцінка результатів дослідження СТІКс (Супутня терапія інсульту Ксавроном). Міжнародний неврологічний журнал, 2021; 12 (5). doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238519.
- Shi F., He Z., Wang L., Su H., Han S. Cost-effectiveness of edaravone dexborneol versus edaravone for the treatment of acute ischemic stroke in China: based on TASTE study. Front Pharmacol., 2022. 13:938239. doi: 10.3389/fphar.2022.938239.

Додаток



Переклад українською мовою фрагмента форми mRS 9Q для оцінки ефективності терапії на 90-й день люб'язно надав доктор Олександр Флінт.

Л.А. Дзяк, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, К.В. Мізякіна, к.м.н., О.О. Шульга, д.ф.н., В.М. Сук, кафедра нервових хвороб та нейрохірургії ФПО Дніпровського державного медичного університету

Захист мозку з посттравматичними бойовими ушкодженнями

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є складною мультидисциплінарною медичною та соціальною проблемою, а також однією з провідних причин захворюваності, інвалідності й смертності [1]. В усьому світі >50 млн людей щороку страждають від наслідків ЧМТ [2]; приблизно 3,17 млн осіб, які вижили після ЧМТ, зазнають посттравматичних ускладнень: від неврологічних, психосоціальних проблем до тривалої інвалідності [3].

Сьогодні ЧМТ – одна з найгостріших проблем системи охорони здоров'я України, оскільки внаслідок повномасштабної війни на території нашої країни ризик отримання ЧМТ мають як військово-службовці, так і цивільні особи. За даними офіційної статистики, в Україні до початку повномасштабного вторгнення кількість ЧМТ складала 120 тис. випадків/рік, а через активні військові дії такі показники зросли вдвічі. На відміну від ЧМТ мирного часу якісно змінилася їхня структура. З'явилися бойові травми черепа та головного мозку, які набули множинного і поєданого характеру, що суттєво ускладнює стан постраждалих, створює загрозу їхньому життю. Насамперед це стосується вогнепальних поранень, за яких >40% постраждалих із середньою та тяжкою травмою належать до групи високого ризику, несприятливих наслідків і тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Так, 5-річне спостереження в медичних центрах США за 408 пацієнтами з тяжкими закритими та проникними ушкодженнями головного мозку внаслідок вибухової травми, отриманими під час операції «Іракська свобода», встановило наявність легеневої емболії у 7%, витоку спинномозкової рідини у 8,6%, ушкодження спинного мозку та хребетного стовпа в 9,8%, цереброваскулярних порушень у 2,7%, а також менінгіту в 9,1% випадків. Виявлені зміни в осіб із проникними травмами голови та нижчим рівнем GCS були статистично пов'язаними з тривалішим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії та вищими показниками тяжкості травми ($p < 0,05$). Наявність за шкалою GCS 3-5 балів корелювала з погіршенням короткострокових та довгострокових балів згідно зі шкалою GOSE ($p < 0,001$). Зазначено, що майже половина постраждалих досягла GOSE=3 лише через 1-2 роки спостереження [4]. Тривале перебування у відділенні інтенсивної терапії спричиняє формування нових патологічних детермінантів (соматичних, неврологічних, психологічних), що виявляються в рамках ПІТ-синдрому (Post intensive care syndrome, PICS) та обмежують повсякденне життя пацієнта після перебування в ПІТ. У постраждалих, які пережили ЧМТ, зберігаються нейрокогнітивні розлади. Незважаючи на те що в низці спостережень відзначається покращення когнітивних функцій протягом року, в більшості постраждалих резидуальні явища та прогресування порушень інтегративної діяльності мозку було відзначено протягом багатьох років. Такі симптоми, як депресія, посттравматичні стресові розлади, тривожність, а також порушення циркадних ритмів, набували персистувального характеру.

Сучасні методи інтенсивної терапії, нейрохірургії, неврології дозволяють зберегти життя значної кількості постраждалих після перенесеної ЧМТ. Однак кількість пацієнтів, які потребують тривалої реабілітації, спрямованої на відновлення фізичного та психічного здоров'я, залишається високою. Так, за результатами досліджень, отриманих щодо оцінки якості життя великої однорідної когорти з тяжкими травматичними ураженнями головного мозку (ВТУГМ), підтверджено, що проблема інвалідизації залишається актуальною [5-8]. В 4-річному спостереженні за 245 постраждалими з тяжкими ушкодженнями головного мозку, представленим у дослідженні Paris-TBI, встановлено наявність тяжкої інвалідизації різного рівня. Так, при оцінці результатів за шкалою виходів Глазго (GOSE) 10% постраждалих мали тяжку інвалідність низького рівня, 21% – тяжку інвалідність високого рівня, 22% – помірну інвалідність низького рівня, 17% – помірну інвалідність високого рівня, при цьому в 22% спостерігалось задовільне відновлення низького рівня та в 7% – задовільне відновлення високого рівня. Щонайменше 1 соматичний або неврологічний синдром мали 83,7% постраждалих. До найчастіших проблем належали втома, головний біль, біль іншого характеру, порушення рівноваги. 25% пацієнтів демонстрували утруднену моторику верхніх чи нижніх кінцівок. Частота скарг на когнітивні порушення становила від 25 до 68%. За шкалою HADS, 43% хворих мали тривожні порушення, а 25% – депресію. За індексом Бартеля, >40% пацієнтів продемонстрували зниження мотивації, порушення уваги, розумову стомлюваність та депресивний настрій. При оцінці інтегрального показника життя за шкалою QOLIBRI, пов'язаного зі здоров'ям, встановлено, що 86% обстежуваних відчували стурбованість щодо власного здоров'я, проте 28% відзначали незначне занепокоєння, а 14% взагалі його не відчували, хоча цей контингент хворих виявив когнітивний дефіцит.

За результатами оцінки 5-річних результатів у пацієнтів із ВТУГМ, проведеної у дослідженні J.D. Corrigan і співавт., було виявлено, що ½ хворих потребувала допомоги під час здійснення щоденної діяльності. Так, за шкалою Функціональної незалежності (FIM), 30,1% пацієнтів мали когнітивне зниження, а 36,1% – порушення моторики. За результатами оцінки Шкали наглядку, 33,4% хворих перебували під повним наглядом у нічний час і частковим – у години активності. Водночас у дослідженні було показано, що 29% відчували незадоволеність життям, а 8% повідомляли про стійкий пригнічений настрій, 57% страждали через втрату працездатності

середнього чи тяжкого ступеня тяжкості, при цьому 39% демонстрували погіршення стану порівняно з результатами через 1 або 2 роки після травми. 55% пацієнтів, які працювали до травми, були безробітними. Комплексне погіршення результатів не виявилось пов'язано з віком.

Установлено, що травматичні ушкодження мозку супроводжуються не лише структурно-функціональними змінами в центральній нервовій системі (ЦНС), а й комплексом патофізіологічних порушень у всіх органах і системах організму. Екстрацеребральні порушення, своєю чергою, зумовлюють зміну перфузії та оксигенації мозку й запускають різні механізми відтермінованого в часі ушкодження структур мозку [9], при цьому відомо, що наслідки не лише тяжкої, а і легкої травми головного мозку можуть бути непередбачуваними, а також спричинити розвиток грубих психічних порушень у довгостроковому періоді.

Наразі численні дослідження свідчать про те, що ЧМТ є хронічним хворобливим процесом, який відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я характеризується перманентною течією з наявністю незворотних патологічних змін, що потребують тривалого періоду спостереження та/або догляду, а також спеціальної підготовки пацієнта для реабілітації [10].

Визнання ЧМТ як початок пролонгованого, можливо, довічного процесу має важливе практичне значення, оскільки дозволяє визначити патофізіологічну обґрунтованість використовуваних лікувально-тактичних підходів церебротропної інтенсивної терапії та способів нейропарації/цитопротекції як компонентів комплексної патогенетичної терапії, які зможуть запобігти прогресувальному перебігу травми.

Результати патоморфологічних, експериментальних та клінічних досліджень, а також впровадження методів прижиттєвої візуалізації мозку останніми роками суттєво змінили уявлення про патофізіологію черепно-мозкових ушкоджень при бойових травмах. Установлено, що структура, характер і тяжкість ушкоджень черепа та головного мозку під час бойової травми залежать від виду зброї, що застосовується, а також умов ведення бойових дій, які наразі докорінно відрізняються від раніше відомих збройних конфліктів. У сучасній війні найпоширенішими є вибухові травми, за яких не лише військовослужбовці, а й мирні жителі зазнають впливу вибухової хвилі як на структури мозку, так і на інші анатомічні зони. Багатовекторність впливу вибухової зброї формує різні механізми ушкоджень, пов'язаних із вибухом.

Незважаючи на специфічність внутрішньочерепних ушкоджень у разі вибухової травми, розвиток морфологічних і патофізіологічних процесів у ЦНС мають загальні закономірності як при первинних ушкодженнях, які здебільшого є незворотними, так і за подальших вторинних ушкоджень, що розвиваються та прогресують протягом місяців чи років [11].

Первинні та вторинні ураження головного мозку при вибуховій травмі [12]

Мозок за первинних ушкоджень скомпрометований поширеним надзвуковим градієнтом тиску, що виникає під час детонації вибухового пристрою. В мілісекундному діапазоні хімічна реакція вивільняє хвилю високого позитивного тиску, яка поширюється радіально від місця вибуху, після чого спостерігається триваліша фаза негативного тиску. Хвиля надлишкового тиску, зумовлена вибуховою речовиною, може започаткувати макроскопічне поступальне й обертальне прискорення головного мозку, що спричиняє стиснення та зсув мозкової тканини. Крім того, мозок під час руху всередині черепа може безпосередньо впливати на нього, викликаючи забої, рвані рани чи субдуральні гематоми, а кутувий рух може зумовити дифузні мікрокрововиливи та ушкодження аксонів. У разі взаємодії з тілом людини частка ударної хвилі відбивається, але більша її частина поглинається. Поверхні між паренхімою, кровоносними судинами та наповненими повітрям або рідиною відділами, як-от легені, кишечник і головний мозок, є особливо схильними до травм. Складна перфузувальна судинна мережа головного мозку, глибокі борозни та циркулювальна спинномозкова рідина у везикулярному й павутинному просторах можуть сприяти ушкодженню за допомогою декількох процесів. Пряма деформація черепа може ефективно передавати хвилі стиснення через середовище спинномозкової рідини, яка ревербує усередині черепа. Відшарування може відбуватися на межах розподілу тканин різної щільності так, що фрагменти тканини зміщуються зі щільнішого середовища до менш щільного. Ефекти інерції чи зсуву виникають, коли найлегша тканина рухається швидше за тяжчу, спричиняючи стрес і напругу, а також, імовірно, розрив тканини. Раптове стискання дурального мішка



Л.А. Дзяк

всередині хребтового каналу зумовлює ретроградне передання хвилі тиску спинномозковою рідиною до шлуночків головного мозку, що сприяє розвитку ліквородинамічних порушень.

Вплив сили високого тиску під час вибуху на артерії порушує їхню здатність до авторегуляції, що супроводжується дисрегуляцією в системі центральної гемодинаміки (ІМАР), церебрального перфузійного тиску (ICPP), змінами об'ємного мозкового кровообігу (СВФ) і розвитком гіпоксії, ішемії мозку [13]. Вплив сили високого тиску при вибуху спричиняє порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), який є високоселективним динамічним інтерфейсом між паренхімою мозку та судинною системою.

Основа фізіологічної та патофізіологічної проникності ГЕБ – активність транспортних систем клітин нейроваскулярної одиниці (NVU). NVU має вирішальне значення для підтримки належної бар'єрної функції ГЕБ за допомогою сигнальних шляхів, що включають шлях Wnt/ β -catenin, який регулює ангіогенез і бар'єрогенез. Селективність ГЕБ частково визначається ендотеліальними білками щільних контактів, які утворюють фізичний бар'єр між сусідніми клітинами, тоді як мембранні транспортні й інші механізми везикулярного транспорту утворюють транспортний бар'єр. ГЕБ захищає нейротрансмісію в ЦНС, обмежуючи проникнення периферичних медіаторів запалення, в т. ч. цитокінів і антитіл. Анатомічні елементи, з яких складається структура ГЕБ, захищають мозок і регулюють його життєдіяльність, живлення, виділення продуктів обміну. Цими елементами є функціонально й анатомічно пов'язані між собою ендотеліоцити капілярів головного мозку, астроцити, макроглія, нейрони та перицити, тобто елементи нейроваскулярного блоку. Секреторна активність кожного типу клітин та робота широкого спектра транспортних систем, що експортують у них, визначають не лише індивідуальну відповідь клітин на дію регуляторних молекул, а й міжклітинні взаємодії, що зумовлюють узгоджені зміни метаболічного статусу.

Ендотеліальні клітини

Ендотеліальні клітини та їхні білки щільного контакту (наприклад, оклюдин і клаудин-5) – основні структурні елементи ГЕБ. Ендотеліальні клітини активно залучені до регуляції мозкового кровотоку: у відповідь на гуморальні, нейрональні, метаболічні стимули вони продукують і виділяють низку вазодилаторів (NO, простагліцинін, брадікінін), а також вазоконстрикторів (ендотелін, ангіотензин II), що регулюють тонус судин, підтримують їхню анатомічну будову (синтез, інгібування факторів проліферації), зберігають гемостаз (синтез, інгібування факторів фібринолізу й агрегації тромбоцитів), беруть участь у процесах місцевого запалення (вироблення про- та протизапальних факторів). Ендотеліальні клітини судин мікроциркуляторного русла головного мозку як внутрішня частина ГЕБ беруть участь у транспортуванні поживних речовин із крові до головного мозку, а також у виведенні токсичних метаболітів із головного мозку, міграції лейкоцитів, що циркулюють, і формуванні нових судин.

Перицити

Перицити розташовані в базальній мембрані мікроциркуляторного русла головного мозку, а їхня покриття є зворотно пропорційним цілісності ГЕБ. Перицити виконують декілька функцій у ГЕБ, як-от регуляція кровообігу в мікросудинах головного мозку, рух запальних клітин, виведення токсичних відходів, модуляція ритмів експресії специфічних генів ГЕБ в ендотеліальних клітинах та індукція поляризації кінців астроцитів, що оточують мікроциркуляторне русло головного мозку.

Астроцити

Астроцити – гліальні клітини, які формують NVU ГЕБ і виконують різні функції, як-от гомеостаз поживних речовин, рециркуляція нейротрансмітерів, імунна сигналізація, регуляція нейронального синаптогенезу, захист від запалення ЦНС і підтримка ГЕБ.

Мікроглія

Мікроглія – фагоцитувальні клітини в ЦНС, які швидко реагують на нейрозапалення та ушкодження тканин за рахунок підвищеної фагоцитарної активності й продукції цитокінів. Метаболізм і транспорт NAAD^+ – одна із ключових характеристик клітин астроцитарної, ендотеліальної та нейрональної природи, що входять до складу НВЕ.

Засоби нейропротекції та захисту від окисного стресу в пацієнтів із кризовим перебігом артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим неінфекційним захворюванням у світі, яке сьогодні залишається однією з головних проблем охорони здоров'я. Так, в Україні підвищений артеріальний тиск (АТ) спостерігається в $\approx 40\%$ дорослого населення. Незадовільний контроль АТ на рівні популяції має украй несприятливі наслідки щодо поширеності серцево-судинних захворювань та смерті від них. Відомо, що АГ, особливо із кризовим перебігом, є самостійним і вагомим фактором ризику розвитку деменції через виникнення незворотних склеротичних змін у головному мозку (Iemolo F. et al., 2009; Міщенко Л.А. та ін., 2013).

Дослідження показують, що в 0,5-15% людей із кризовим перебігом АГ розвивається гіпертонічна енцефалопатія (ГЕ) – хронічна прогресувальна форма цереброваскулярної патології, що спричиняє розвиток комплексу неврологічних і когнітивних розладів (Price R.S. et al., 2014; Potter T. et al., 2021). Згідно з даними вітчизняної клінічної статистики (Жданова М.П., 2009), у минулі роки до 95% у структурі поширеності патології займали

хронічні повільно прогресувальні форми, а це спричинило те, що ознаки ГЕ були наявні в 6,1% населення України.

Патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень за кризового перебігу АГ

Раптове тривале підвищення АТ зумовлює розвиток мікроангіопатії, унаслідок чого з'являються гіперперфузія та порушення зв'язків

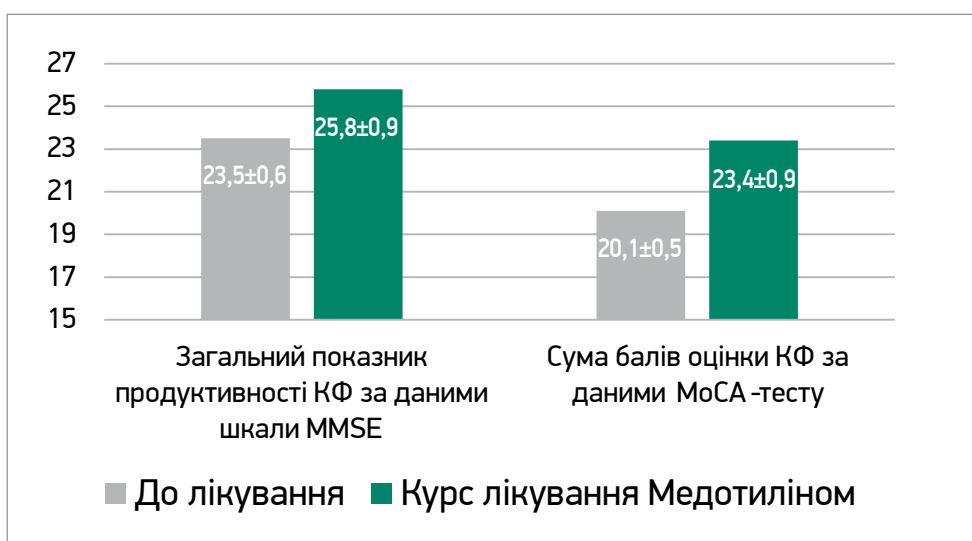


Рис. 1. Показники продуктивності КФ за даними MMSE та МоСА до та після лікування

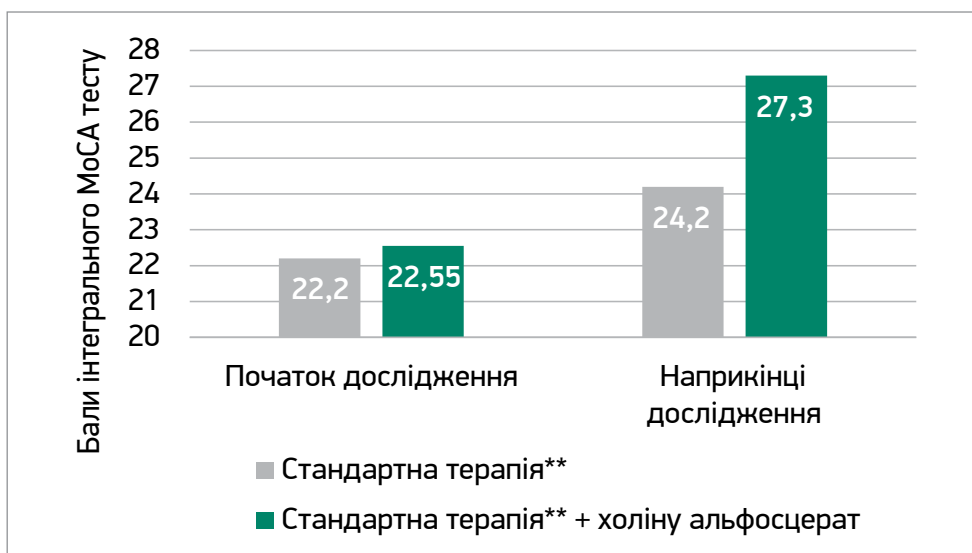


Рис. 2. Показники МоСА-тесту на початку та наприкінці дослідження

Примітки: * – збереженій КФ відповідає показник МоСА-тесту >26 балів; ** – антигіпертензивна терапія, статини, антитромбоцитарні препарати за наявності показань.

між лобовими відділами головного мозку й підкірковими структурами. Спостерігається ГЕ, яка характеризується багатоосередковим та/або дифузним ішемічним ураженням головного мозку. В основі зазначених змін лежать ішемічний процес і дегенеративні зміни мозкової тканини (Яхно Н.Н. та ін., 2006; Lamy C. et al., 2011; Ramanan V.K. et al., 2013).

Клінічні прояви ГЕ зумовлені посиленням церебральної перфузії унаслідок втрати цілісності гематоенцефалічного бар'єра, що спричиняє ексудацію рідини до мозку. В осіб із хронічною гіпертензією діапазон церебральної авторегуляції поступово зміщується до вищих показників як адаптація до хронічного підвищення системного АТ. Ця адаптаційна реакція переважується під час кризи, коли різке підвищення системного АТ перевищує церебральний авторегуляторний

діапазон, що зумовлює витік через капіляри центральної нервової системи. Прогресування судинної патології спричиняє генералізовану вазодилатацію та набряк головного мозку, які клінічно проявляються неврологічними дефіцитами (Immink R.V. et al., 2004; Tauebat S.K. et al., 2013).

Найвираженішим у разі АГ є ураження таких когнітивних доменів, як темп пізнавальної діяльності, концентрація уваги, порушення керувальних функцій головного мозку, мнестичні розлади, вербальна швидкість та зорово-просторові дисгнозії, диспраксія. Для запобігання розвитку та/або мінімізації проявів цих порушень пацієнтам із кризовим перебігом АГ доцільно проходити нейро- і цитопротекторну терапію, а також приймати препарати, що перешкоджають вільнорадикальному ушкодженню клітин головного мозку (Міщенко Л.А., 2020).

Стан свідомості за Шкалою Глазо (GCS - Glasgow Coma Score)

атонічна кома >> кома >> сопор >> сомноленція (оглушення) >> ява свідомість

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

МЕДОТИЛІН

choline alfoscerate

МЕТАБОЛІЧНИЙ ЗАХИСТ МОЗКУ¹

- Покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах.²
- Покращує церебральний кровоток.²
- Посилює метаболічні процеси в головному мозку.²

1. Тешук В.Й. Досвід застосування Медотиліну при лікуванні пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу «Медицина невідкладних станів», 2016 2. Інструкція для медичного застосування ЛЗ Медотилінін З. В.І. Черний. Современные подходы к ведению пациентов с инсультом: акцент на полинейропротекции. Здоров'я України. Грудень 2016

МЕДОТИЛІН. Склад: 1 ампула (4 мл) розчину містить холіну альфосцерату (в формі гідрату) 1000 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Показання: Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, кома, коматозний стан, вогнищева ліквідувальна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку); дегенеративно-інволюційні мозкові психогенні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності у пацієнтів літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації змін в емоційній та поведінковій сфері: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у пацієнтів літнього віку. Лікарський засіб не впливає на керування автотранспортом або іншими механізмами. Спосіб застосування та дози. При гострих станах розчин вводиться внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом 15–20 діб. Діти. Досвід застосування холіну альфосцерату дітям відсутній. Виробник: К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. Завантаж. ТОВ «ЮРІД МЕДИЦИНА», Україна. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №987 від 09.06.2022 РР. № 04/14716/01/01. Виробник: Мефарм Імч Сан. А.Ш., Туреччина. Завантаж. ТОВ «ЮРІД МЕДИЦИНА», Україна. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України 07.10.2022 РР. №1314 № 04/18506/01/01 Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадзора за тел.: +38 0976937118, farmakonadzor@biaktina.ua

Тел.: +38 (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

Варіанти нейро- та цитопротекторної терапії у пацієнтів із кризовим перебігом АГ

Найефективнішими щодо нейропротекторної та антиоксидантної дії у контрольованих дослідженнях виявилися препарати, які посилюють активність холінергічних структур, зокрема попередник ацетилхоліну холіну альфосцерат, та етилметилгідроксипіридину сукцинат, що пригнічує процеси вільнорадикального окиснення, а також покращує синаптичну передачу (Костенко Е.В. та ін., 2012; Шмирев В.И., 2013; Міщенко Л.А. та ін., 2021).

Медотилін – ноотропний засіб із холіноміметичною центральною дією

До групи нейропротекторів належить холіну альфосцерат (Медотилін). Він є попередником ацетилхоліну (одного з основних нейромедіаторів) і фосфатидилхоліну (складова частина мембран нейронів). Його ефективність при когнітивних дисфункціях доведена результатами багатьох міжнародних клінічних досліджень. Так, у великому систематичному аналізі (Parnetti L. et al., 2007) дослідники оцінювали стан >4 тис. пацієнтів із когнітивними розладами та дійшли висновку, що на тлі терапії холіну альфосцератом спостерігалось достовірне покращення когнітивних функцій (КФ) (пам'яті, уваги) й емоційного фону порівняно зі стандартною терапією або плацебо, а також послаблення поведінкових розладів і підвищення повсякденної активності.

У 2012 році в Європі провели подвійне сліпе багаточентрове клінічне дослідження ASCOMALVA (Amenta F. et al., 2012), під час якого вчені з'ясували, що відновлення холінергетичних зв'язків (за рахунок холіну альфосцерату) відіграє важливу роль у реабілітації пацієнтів із когнітивними порушеннями. Дослідники констатували позитивний вплив цього препарату на неврологічний дефіцит у хворих із вихідним когнітивним дефіцитом.

Вивчається ефективність холіну альфосцерату й українськими вченими. Так, у 2017 році В.М. Міщенком було проведено дослідження з метою вивчення впливу препарату на КФ у хворих, котрі перенесли ішемічний інсульт, а також визначення його впливу на повсякденну життєву активність та показники якості життя (використовувалися

психодіагностичні методи – Коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), Монреальська шкала (MoCA) й опитувальник SF-36 для визначення якості життя). Всі учасники отримували досліджуваній Медотилін у дозі 1000 мг/м 1 р/добу протягом 20 днів. Після оцінки отриманих результатів учені зауважили, що прийом Медотиліну покращував концентрацію уваги, пам'ять, розумову працездатність та емоційний стан (рис. 1).

Препарат добре переносився пацієнтами та не спричиняв жодних клінічно значущих побічних ефектів за тривалого прийому.

Під керівництвом Л.А. Міщенко у 2022 році було проведено дослідження для підтвердження клінічної ефективності та переносимості холіну альфосцерату в пацієнтів з АГ і порушеннями КФ. До випробування залучили 40 пацієнтів із гіпертонічною хворобою I-III стадії (середній вік – 65,3±5,54 року). Додатково до основної терапії хворим був призначений холіну альфосцерат (1000 мг / 4 мл ін'єкційно впродовж 7-8 днів). Деякі результати дослідження наведено на рисунку 2.

Елфунат – антиоксидантний препарат із широким спектром клінічної активності

Етилметилгідроксипіридину сукцинат – молекула із полівалентними властивостями (Азова М.М. та ін., 2012; Міщенко Л.А. та ін., 2021), що чинить антиоксидантну, анксиолітичну, антигіпоксію та ноотропну дії.

З огляду на спектр активності етилметилгідроксипіридину сукцинату (препарат Елфунат) українські вчені в 2017 році під керівництвом Т.С. Міщенко вивчали ефективність та безпечність його застосування (100 мг щодня протягом 28 днів) у пацієнтів із ГЕ. Вчені зауважили, що така терапія позитивно впливає на емоційний стан і знижує прояви астеничного синдрому в пацієнтів з енцефалопатією, покращує когнітивну продуктивність, процеси короткочасної та довготривалої пам'яті, підвищує концентрацію уваги й працездатність.

Про позитивний вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату на психоемоційний стан повідомили й інші вчені (Біловол О.М. та ін., 2019), що також вивчали ефективність його застосування у хворих на АГ. Окрім того, вчені помітили, що прийом препарату спричиняв виражене зменшення рівня реактивної тривожності на 41%

($p < 0,001$) і особистісної тривожності на 37,8% ($p < 0,001$), що свідчить про поліпшення психічного стану пацієнтів.

У багатьох дослідженнях оцінювалася роль етилметилгідроксипіридину сукцинату щодо запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції, що часто спостерігається при ГЕ та характеризується дисбалансом між продукцією вазодилатувальних, антитромбогенних, антитромботичних, проліферативних речовин (Puzik S.G. et al., 2018). Учені з'ясували, що прийом

етилметилгідроксипіридину сукцинату (Елфунату) супроводжувався тенденцією до відновлення функції ендотелію (Міщенко Л.А. та ін., 2021). В усіх дослідженнях препарат показав свою ефективність та хорошу переносимість.

Отже, комплексна терапія із призначенням Медотиліну й Елфунату може забезпечити ефективну корекцію холінергічної недостатності й потужний антиоксидантний захист для покращення розумових функцій та зниження розладів емоційно-вольової сфери в пацієнтів із когнітивними порушеннями в разі кризового перебігу АГ.

ВИСНОВКИ

- 1 АГ може стати причиною розвитку специфічної енцефалопатії, що проявляється когнітивними порушеннями. Ймовірність її виникнення є значно вищою при кризовому перебігу АГ.
- 2 Комплексне застосування гіпотензивних препаратів у поєднанні з холіну альфосцератом (Медотиліном) зумовлює стабілізацію психоемоційного стану, зменшує рівень тривоги та депресії, покращує загальний соматичний стан хворих.
- 3 Додавання Елфунату до комплексної терапії пацієнтів з АГ позитивно впливає на клінічну симптоматику, зменшує прояви окисного стресу та гіпоксії, сприяє корекції психоемоційного стану.
- 4 З метою усунення ішемічних ушкоджень, що спостерігаються за гіпертонічного кризу, застосовують нейропротекторну терапію та намагаються запобігти вільнорадикальному ушкодженню нейронів. Отже, призначення Медотиліну та Елфунату є патогенетично обґрунтованим для пацієнтів із перших годин стабілізації АТ після кризу.

Підготувала Юлія Котикович

ЕЛФУНАТ

ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE
SUCCINATE



АНТИОКСИДАНТ НОВОГО ПОКОЛІННЯ¹

- ◇ Антигіпоксанта²
- ◇ Мембранопротекторна²
- ◇ Ноотропна²
- ◇ Анксиолітична дія²







1. Нейропротекторна дія препарату «Мексидол» при тотальній ішемії головного мозку (до питання про доцільність застосування даного лікарського засобу при гравітаційних перевантаженнях) Л.М. Макарова П'ятигорська державна фармацевтична академія

2. Особливості когнітивних порушень при COVID-19 Копчак О.О. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569>

3. Інструкція до медичного застосування Елфунат

ЕЛФУНАТ. Склад: 1 мл розчину містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання:** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкової травми; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; легкі когнітивні порушення атеросклеротичного генезу, тривожні розлади при невротичних і неврозоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби), у складі комплексної терапії; первинна відкритокутова глаукома різних стадій, у складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням неврозоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт), у складі комплексної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу Елфунат. Гостра печінкова або ниркова недостатність. Вагітність. Період годування груддю. Дитячий вік. Виробник: К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. Заявник: ТОВ «УОРІД МЕДИЦИН», Україна ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2119 від 17.09.2020 Зміни внесено Наказ МОЗ України 11.08.2021 №1725 Р.Л. № ІА/14711/01/01



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

Діагностика та лікування розладів сну, спричинених стресом: результати нового дослідження

На сьогодні, коли населення України страждає від впливу різноманітних взаємопідсилювальних психотравматичних факторів, проблема розладів сну є актуальною та потребує якнайшвидшого дослідження і вирішення. В березні відбулася IV Всеукраїнська конференція з функціональної медицини, в якій взяла участь президент ГО «Всеукраїнська асоціація функціональної медицини», завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Юрїївна Губська з доповіддю «Дослідження розладів сну та настрою під час травматичних подій воєнного часу. Результати власних досліджень».

Травматичний стрес будь-якого генезу підвищує ризик соматичних захворювань. Потреба в їхньому лікуванні часто є недооціненою та перебуває поза увагою лікарів. Через щораз вищу кількість соматичних розладів, пов'язаних зі стресом, вітчизняна медична система через декілька років перебуватиме в стані суттєвого навантаження, тому вже сьогодні необхідно ідентифікувати уразливі групи населення та проводити скринінг пацієнтів.

На тлі психічних травм, пов'язаних із війною, з'являється низка проблем зі здоров'ям, як-от ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, серцево-/цереброваскулярні захворювання, метаболічний синдром, жирова хвороба печінки, цукровий діабет, зниження імунітету з підвищенням сприйнятливості до інфекцій, хвороби травного тракту (виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки, розлади за віссу «кишечник – головний мозок» – функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, функціональні розлади жовчного міхура тощо), автоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, псоріаз, автоімунний тиреоїдит), а також інші прояви, в т. ч. хронічний біль, синдром хронічної втоми, безсоння. На початку війни багато людей відчули дискомфорт, пов'язаний з певними психоемоційними порушеннями, в т. ч. і такими реакціями, які не були притаманні їм раніше. Основними видами гострої реакції на стрес були ступор, рухове збудження, афективний стан (агресія), панічний страх, нервово тремтіння, істерика, плач, безпорадність.

Коли дія стресу втрачає гостроту чи хронізується, а також за появи повторних несприятливих впливів, виникають інші реакції, які добре вкладаються у модель коморбідної соціально-емоційної та інших дисфункцій на тлі полівагальної теорії (Jacek Kolacz et al., 2019). Така модель з'являється внаслідок філогенетично обумовлених реакцій на хронічну загрозу, під час чого змінюються сенсорно-моторні процеси та гомеостатичні петлі зворотного зв'язку в організмі. Ця модель слугує для оцінки інтегративних впливів психосоціальних факторів (насамперед на перебіг гастроентерологічних захворювань, але може поширюватися і на інші органи та системи).

Війна та збройний конфлікт продовжують і посилюють щоденні стресові фактори, що негативно впливають на психічне здоров'я населення (Miller K.E., et al., 2010). Втрата майна, соціальне відчуження, пережите насильство, смерті близьких сприяють психологічному стресу та можуть зумовити хронічну активацію стресової системи (Miller K.E.; Rasmussen A., 2014). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в осіб, які постраждали від війни та переселення, можуть розвинути психічні розлади, в т. ч. депресія, думки про самогубство, посттравматичний стресовий розлад і зловживання психоактивними речовинами.

Стрес тісно пов'язаний із порушенням сну, зокрема, важливими у формуванні розладів сну є очікування або передчуття високих вимог чи зусиль кожного наступного дня. Сонографічні записи демонструють вкорочення сну (переважно 3 та 4 фаз) і його фрагментацію. Вкорочений або порушений сон викликає підвищення рівнів лабораторних маркерів стресу (наприклад, кортизолу), отже, може посилити прояви його стресових наслідків. Дослідження війни в Перській затоці 1991 року продемонструвало, що сучасна ракетна війна може зумовити тривале безсоння в 1/3 населення, що знаходиться під загрозою.

Безсоння – це розлад сну, що проявляється порушенням засинання, переривчастим чи поверхневим сном або передчасним пробудженням. Розлади сну розподіляють на пресомнічні (неможливість заснути в звичний час; часто супроводжуються тривогою, страхом і нав'язливими

думками), інтрасомнічні (поверхневий тривожний сон із частими пробудженнями) та постсомнічні (при задовільному засинанні хворий прокидається на декілька годин раніше, ніж зазвичай, а потім або не може заснути, або спостерігається неспокійний сон, що не формує задоволення).

Загальні причини безсоння:

- стрес, тривога або депресія;
- порушення гігієни сну (пізній відхід до сну, надто раннє пробудження, недостатність сну, нерегулярний сон);
- зміни в навколишньому середовищі (зміна часового поясу, нічні зміни);

• наявні захворювання, що спричиняють фізичний дискомфорт і супроводжуються больовим синдромом;

• неврологічні захворювання (пухлини мозку з локалізацією процесу в ділянках, що відповідають за процеси циклу «сон – неспання», невротичні розлади);

• зловживання психоактивними речовинами (алкоголем, кофеїном, харчовими добавками);

• прийом різних медикаментів, психостимулювальних засобів (деякі антидепресанти, симпатоміметики тощо).

За класифікацією Американської академії медицини сну (AASM), безсоння за терміном перебігу розподіляється на епізодичне, короткочасне та хронічне. Епізодичне триває до 1 тиж і є наслідком емоційного стресу. Іноді причина його виникнення – зовнішні чинники при підвищеній чутливості до них (шум, небажане світло, зміни температури). Короткочасне безсоння триває від 1 до 3 тиж і найчастіше виникає за порушення адаптації; є наслідком тяжких і триваліших стресових ситуацій, як-от втрата близької людини (реакція горя), безробіття, зміна місця проживання. Хронічне триває >3 тиж; його найпоширенішими причинами є депресія, тривожні розлади, а також зловживання психоактивними речовинами.

Для діагностики безсоння проводять клінічне інтерв'ю з детальним з'ясуванням анамнезу сну, при цьому оцінюють гігієну сну та звичок, сукупність умов для снування, в т. ч. приготування до засинання, робочий розклад, циркадні фактори й інші розлади, пов'язані зі сном (наприклад, синдром неспокійних ніг, апное уві сні, порушення циклів «сон – неспання» тощо).

За потреби використовуються апаратні методи – ектиграфія та полісомнографія. Якість сну за попередні місяці оцінюється за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI). Для визначення ступеня тяжкості безсоння розроблено індекс тяжкості безсоння (ISI), який є достатньо надійним і чутливим для встановлення в пацієнтів безсоння (Bastien et al., 2001). Також для збирання даних використовується Бергенська шкала безсоння (BSAS) (Pallesen et al., 2008).

Загальними принципами лікування розладів сну є забезпечення гігієни сну й неспання, вирішення супутніх психічних або психологічних проблем, усунення причин, що спричиняють безсоння, а також застосування снодійних препаратів для короткострокового лікування.

Основні сучасні підходи до лікування хронічного безсоння і корекції пов'язаних із ним станів – когнітивно-поведінкова терапія і фармакотерапія. Вони мають доведену ефективність і використовуються, незважаючи на належає виявлення та усунення провокувальних факторів.

У 2022 році одразу після деокупації Київської області на кафедрі терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця проведено дослідження, метою якого була оцінка психоемоційного стану та наявності розладів сну, зумовлених воєнними подіями в населення деокупованих територій. Завдання дослідження – оцінити динаміку розладів сну (хронічне безсоння) та настрою на 14-й і 28-й день прийому комплексного



О.Ю. Губська

біорегуляційного препарату Ньорексан, а також дослідити зв'язок між порушеннями настрою та безсонням.

Як опитувальники використовувалися госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI), індекс тяжкості безсоння (ISI), Бергенська шкала безсоння (BSAS). Критерії виключення з дослідження – органічне безсоння, тривале хронічне безсоння та досвід безсоння до війни.

До випробування залучили 35 осіб – 10 (28,6%) чоловіків і 25 (71,4%) жінок (різниця є достовірною; $p < 0,001$). Середній вік – $43,11 \pm 14,32$ року, середній вік чоловіків – $46 \pm 15,28$ року, жінок – $41,96 \pm 14,08$ року, достовірної різниці не виявлено ($p = 0,46$).

У структурі скарг домінували безсоння та розлади сну (85,7%), тривога (34,3%), втома (28,6%), сонливість (5,7%). Клінічно виражену тривогу та депресію (≥ 11 балів) мали 29 осіб (82,6%).

Дослідження показало, що безсоння і розлади настрою взаємопов'язані між собою. Отже, підходи в корекції або лікуванні розладів настрою та тривоги за допомогою фармакотерапії чи психотерапії сприяють також і поліпшенню стану при безсонні в більшості пацієнтів. Проте в багатьох пацієнтів постійне безсоння або безсоння, спричинене лікуванням, залишається навіть після покращення психічного стану. Порушення сну є найпоширенішим стійким симптомом під час лікування депресії та фактором ризику повторних епізодів погіршення настрою в хворих на еутимічний розлад.

Під час першого контакту із хворим проводився відбір із запрошенням до дослідження, оцінювалися фактори виникнення порушень настрою та сну, при цьому надавалися індивідуальні рекомендації з корекції порушень настрою і сну й призначався комплексний біорегуляційний препарат Ньорексан у стандартній дозі для дорослого (1 таблетка 3 р/добу).

Аналіз досліджуваних показників (до початку випробування та на 14-й день ($n=30$)) за опитувальниками HADS, BSAS, PSQI, ISI продемонстрував, що на тлі лікування або корекції, що призначалися, в пацієнтів спостерігалось покращення якості сну.

Результати відносно нещодавнього зарубіжного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження подвійним методом з експлоративним дизайном свідчать, що Ньорексан достовірно значно знижував стрес-індуковане підвищення рівня кортизолу в слині (що є біомаркером стресу) та рівень адреналіну в плазмі крові порівняно із плацебо (Doering B.K et al., 2016).

Інше випробування довело, що Ньорексан значно знижував реакцію мозку на негативні емоційні стимули, а саме в мигдалеподібному тілі – відділі мозку, що є важливим в аспектах стресу та нервозності (Herrman L. Eу et al., 2020).

До складу Ньорексану входять гомеопатичні розведення ізовалеріанату цинку (лікує нервозність та порушення сну), вівса посівного (від виснаження і порушення сну), пасифлора (лікує неспокій, нервозність), кави арабіка (від безсоння).

ВИСНОВКИ

- Розлади настрою супроводжуються порушеннями сну.
- Виявлено позитивну кореляцію віку, проявів тривоги, депресії та розладів сну за госпітальною шкалою і BSAS.
- На тлі застосування комплексного препарату Ньорексан спостерігалось покращення якості сну.
- В роботі з пацієнтами, що скаржаться на розлади сну, для об'єктивізації роботи з хворими необхідно використовувати шкали оцінки сну та настрою.

Підготував Олександр Соловійов

НОВИНИ МОЗ

**Сучасний ангиограф у Балтській лікарні дозволить врятувати більше пацієнтів з інфарктом та інсультом**

У Балтській багатопрофільній лікарні на Одещині встановлено сучасну ангиографічну систему Artis one, закуплену Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України коштом державного бюджету. Минулого року в лікарні запрацювало відділення кардіології та судинної патології з рентген-операційним блоком, а сам заклад включено до регіонального клінічного маршруту пацієнта з гострим інфарктом міокарда.

«Попри складний час МОЗ продовжує допомагати системі охорони здоров'я справлятися з навантаженнями та викликами повномасштабної війни в Україні. Сьогодні одним із таких важливих кроків є запуск новітнього ангиографа на базі Балтської лікарні, який дозволить врятувати не одне життя. Відтепер мешканці регіону із захворюваннями серцево-судинної системи, зокрема у випадку інсульту чи інфаркту міокарда, зможуть отримувати медичну допомогу, яка передбачена сучасними протоколами лікування та в разі зменшує летальність й інвалідність від зазначених хвороб. Запуск ангиографа в Балті дозволить вирішити проблему з доступом до стентування коронарних артерій для сільських мешканців, які мають гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, адже до встановлення цього медичного обладнання лише 22,8% сільських жителів, які потребували цієї послуги, її отримали. Аби покращити ситуацію, ми продовжуємо модернізувати цей напрям медичної допомоги, щоб якісні й ефективні медичні послуги були доступними та безоплатними для українців», — зазначив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Зараз кардіоцентр обслуговує 14 територіальних громад півночі Одещини та понад 237 тис. осіб, надаючи допомогу за такими напрямками: інтервенційна кардіологія, судинна хірургія, хірургія серця та магістральних судин. Завдяки новому обладнанню цей перелік розшириться й дасть змогу надавати на місці медпослуги пацієнтам відділення кардіології та судинної патології, в тому числі раніше недоступні в районі, а також за такими напрямками, як хірургія, нейрохірургія, онкологія, судинна хірургія тощо.

Крім того, завдяки новітньому обладнанню лікарі зможуть оперативніше обстежувати та лікувати пацієнтів із патологією судин різних органів і систем, а також визначати місце звуження, закупорки або ж розширення судини, наявність внутрішньої кровотечі та ін.

Пацієнтам з орфаними захворюваннями спрощують доступ до медичної допомоги

На засіданні парламентського Комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування за участі керівництва МОЗ, Національної служби здоров'я України (НСЗУ), ДП «Медичні закупівлі України» (МЗУ) та представників громадських організацій було обговорено стан реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги громадянам, які страждають на орфанні захворювання, на 2021-2026 рр. Зокрема, йшлося про запровадження МОЗ розширеного неонатального скринінгу новонароджених на 21 захворювання. Реалізацію проєкту розпочато в жовтні минулого року у 12 регіонах країни на базі експертного та двох регіональних центрів неонатального скринінгу. Для запуску ініціативи було ухвалено необхідні нормативно-правові акти, закуплено лабораторне та комп'ютерне обладнання, програмне забезпечення, розроблено новий функціонал в електронній системі охорони здоров'я, забезпечено навчання медичних працівників, проведено закупівлі реагентів і логістичних рішень, нових тест-бланків для забору крові, закладено фінансування на послуги з неонатального скринінгу в рамках окремого пакету програми медичних гарантій.

За результатами перших 5 міс роботи силами зазначених центрів було виконано понад 48 тис. досліджень, виявлено 53 підтверджені позитивні результати. Також на сьогодні готуються до запуску ще два центри.

Окрім запуску розширеного скринінгу було впроваджено декілька важливих змін для створення системи лікування орфанних пацієнтів. Зокрема, ухвалено Закон про договори керованого доступу, який дозволив МЗУ закуповувати препарати за зниженою ціною. Наприкінці року вперше придбали дорогі лікарські ліки для пацієнтів, які страждають на рідкісне захворювання – спінальну м'язову атрофію (СМА).

Перша дитина, в якій було виявлено СМА в рамках проведення розширеного скринінгу, отримала лікування інноваційним препаратом, закупленим коштом державного бюджету за механізмом договорів керованого доступу. Ця дитина народилася лише декілька місяців тому, але завдяки вчасно впровадженій діагностиці вдалося виявити захворювання, провести всі обстеження й уже розпочати лікування.

Серед удосконалень, над якими зараз працює МОЗ, є також формування мережі референтних центрів із питань рідкісних (орфанних) захворювань для забезпечення координації й удосконалення якості надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на такі захворювання, а також для залучення до надання їм медичної допомоги найбільш кваліфікованих спеціалістів за окремими напрямками.

Поряд із цим триває робота щодо перекладу на українську мову та адаптації Номенклатури рідкісних захворювань (Orphanet) з подальшою імплементацією в національному законодавстві.

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

НЬЮРЕКСАН®
Лікарський засіб

Комплексний препарат при підвищеній нервовій збудливості та розладах сну

Для дітей з 2-х років та дорослих*

Ньюрексан®
Neurexan®

* Дітям віком від 2 до 12 років застосовується після консультації лікаря.
Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
НЬЮРЕКСАН®, таблетки. РП. № ІА/17415/01/01 від 17.05.2019 р. Склад: діючі речовини: Avena sativa D2 - 0,6 мг, Coffea arabica D12 - 0,6 мг, Passiflora incarnata D2 - 0,6 мг, Zingiber officinale D4 - 0,6 мг; допоміжні речовини: лактоза, мікроцелюлоза, натрієвий стеарат. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. Побічні реакції: в окремих випадках повідомлялося про тимчасові шкірні реакції.
Виробник: «Біологіше Хайлміттел Хельм ГелДБ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Владен-Баден, Німеччина). Маркет затверджено Законником ТОБ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 15.03.2023 р.

Галекспо®

2023

Львівський медичний форум

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалMED»

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:

- Всі спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

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

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМ*

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: **PHILIPS** **UsoLab**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери: **galexp.com.ua** **galm.com.ua**

ОФАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО®**
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
Тел.: (032) 2948112, 2949113

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

Медикаментозна терапія ендометріозу: ефективно, безпечно, доступно

Ендометріоз – дуже поширена патологія, що суттєво знижує якість життя жінок і часто стає причиною безпліддя. Його оперативне лікування не завжди показано та можливе, крім того, після хірургічного втручання високоймовірним є рецидив захворювання. Саме тому медикаментозна лікування зазначеної патології зберігає свою актуальність, про що і йтиметься в цій статті.

Ендометріоз – проблема жіночого здоров'я, актуальність якої складно переоцінити

Ендометріоз – наявність за межами матки тканини, схожої на ендометрій, що спричиняє хронічну запальну реакцію. Такі осередки запалення можна спостерігати в яєчниках, маткових трубах, очеревині, кишечнику, сечовому міхурі, діафрагмі, зрідка – на інших ділянках тіла. Ендометріоз зазвичай виникає у жінок репродуктивного віку, адже в патогенезі цього захворювання важливу роль відіграють естрогени, рівень яких у жінок старшого віку значно знижується.

Актуальність проблеми ендометріозу визначається одразу низкою факторів: високою розповсюдженістю захворювання, негативним впливом на якість життя пацієнток та їхню репродуктивну функцію, а також зв'язком із деякими онкологічними захворюваннями.

Точних даних щодо поширеності ендометріозу в світі та в Україні немає, проте, за оцінками експертів, ця

патологія зустрічається в 5-10% жінок репродуктивного віку в загальній популяції, а також у 25-50% жінок, що мають безпліддя.

Больовий синдром – один із тих факторів, що суттєво знижують якість життя пацієнток з ендометріозом; $\approx 70\%$ жінок із цим захворюванням скаржаться на біль, тоді як у 17-44% пацієнток із хронічним тазовим болем виявляють ендометріоз. Також ця патологія часто спричиняє безпліддя, дисменорею, надмірну менструальну кровотечу та міжменструальні кровотечі, диспареунію, дизурію, болісну дефекацію. Інші симптоми: діарея або закріп, хронічна втома, нудота та блювання, субфебрильна температура.

Дослідження якості життя показують, що симптоми ендометріозу впливають на багато аспектів життя жінки, включаючи роботу та навчання, стосунки, соціальне функціонування. Так, в одному міжнародному опитуванні жінки з ендометріозом повідомили про значне зниження продуктивності праці (в середньому на 38%) переважно через біль.

В іншому випробуванні у 87% пацієнток з ендометріозом спостерігалися симптоми депресії, у 88% – тривожні розлади.

Отже, з огляду на всі зазначені фактори вкрай важливими є своєчасна діагностика (отже, й наявність лікарів!) та адекватне лікування ендометріозу. На жаль, у багатьох жінок це захворювання діагностують зі значним запізненням. Нерідко пацієнтки з ендометріозом повідомляли, що лікарі розцінювали больовий синдром під час менструації як фізіологічне явище.

Лікування ендометріозу: оперувати чи ні?

Це питання постає у багатьох випадках ендометріозу. Варто нагадати, що основними задачами лікування цієї патології є полегшення болю та відновлення / збереження фертильності, якщо це необхідно для хворої. Що стосується больового синдрому, то Кокранівський систематичний огляд 2020 року продемонстрував, що для всіх типів ендометріозу «невідомо, чи лапароскопічна хірургія зменшує вираженість болю порівняно з діагностичною лапароскопією». Водночас для лікування пов'язаного з ендометріозом безпліддя хірургічне втручання є ефективнішим за медикаментозне лікування, оскільки під час операції намагаються видалити тканину, схожу на ендометрій, а також зберегти яєчники без ушкодження нормальної тканини. Крім того, на тлі медикаментозного лікування настання вагітності є малоімовірним, оскільки препарати, які для цього застосовуються, здатні перешкоджати овуляції.

Отже, основним показанням для хірургічного лікування є безпліддя внаслідок ендометріозу. Лапароскопічні операції є першим вибором, оскільки відрізняються меншою травматичністю і швидшим післяопераційним відновленням. Однак важливо пам'ятати, що в пацієнток із глибокою інвазією і вираженими спайками в порожнині малого таза складно забезпечити повне видалення ендометріозних уражень. Саме тому після операції зберігається досить високий ризик рецидиву – 30-50% (за даними літератури). Після рецидиву ендометріозу часто з'являється потреба в більш травматичних хірургічних втручаннях (наприклад, тотальній абдомінальній гістеректомії, двобічній сальпінгоофоректомії тощо).

Медикаментозна лікування є першою лінією терапії для зменшення больового синдрому та інших неприємних симптомів ендометріозу; дозволяє у багатьох випадках уникнути операції або знизити ризик рецидиву після хірургічного втручання.

Вибір препарату для медикаментозної терапії

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022), найчастіше для лікування ендометріозу використовують препарати, які змінюють гормональний статус; окрім того, вдаються до методу пригнічення активності яєчників або чинять безпосередню дію на стероїдні

рецептори та ферменти, наявні в ендометріозних вогнищах. Ці препарати містять прогестогени та антипрогестогени, комбіновані оральні контрацептиви, агоністи/антагоністи гонадотропін-рилізінг гормону, внутрішньоматкові спіралі з левоноргестрелом, даназол та інгібітори ароматази. Зазначені гормональні препарати зумовлюють клінічно значуще зменшення болю, спричинене ендометріозом, порівняно із плацебо. Також для полегшення болю жінкам можуть бути запропоновані нестероїдні протизапальні препарати або інші анальгетики (як окремо, так і в поєднанні з іншими методами лікування).

Прогестини є набагато дешевшими за даназол або аналоги гонадотропін-рилізінг гормону, а також, згідно з даними критичного аналізу Vercellini та співавт. (1997), відповідають за ефективністю іншим варіантам медикаментозного гормонального лікування. Якщо ці засоби виявляються ефективними, їх можна безпечно використовувати протягом тривалого часу. Саме тому прогестини розглядаються як терапія першої лінії при ендометріозі.

Дієногест – унікальний синтетичний селективний прогестоген IV покоління, який зв'язується лише з рецепторами прогестерону; характеризується хорошою переносимістю, антиандрогенною активністю, помірним пригніченням осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, помірним зниженням рівня естрогенів та мінімальним впливом на метаболізм вуглеводів, солей, ліпідів. Препарат показав високу ефективність та безпеку в клінічних дослідженнях і схвалений як монотерапія для лікування ендометріозу в багатьох країнах світу. Порівняно з лікуванням аналогами гонадотропін-рилізінг гормону дієногест підтримує рівні естрадіолу в оптимальному діапазоні, тобто не стимулює ектопічного росту ендометрію та водночас не викликає симптомів перименопаузи (припливи, сухість піхви, головний біль, зниження лібідо) та втрати щільності кісткової тканини.

Вартість лікування ендометріозу як важливий критерій вибору

В умовах війни питання вартості лікування стало особливо важливим для українських пацієнтів. Перед кожним лікарем постає завдання підібрати таку терапію, що буде доступною для хворого, але водночас є ефективною та безпечною. З 2020 року на фармацевтичному ринку з'явилися генерики дієногесту, що сприяло зниженню вартості лікування ендометріозу. Втім, під час обрання генеричного препарату завжди варто прискіпливо оцінювати його якість і відповідність оригінальному препарату, що гарантуватиме надійний та передбачуваний результат.

Одним із найвідоміших генериків дієногесту є Мітрен («Фармліга», Литва), який відповідає стандартам європейської якості й має клінічно доведену біоеквівалентність. Мітрен уже 3-й рік посідає перше місце серед генериків дієногесту за кількістю прийнятих установлених дозових доз (DDD). Нагадаємо, що це міжнародно визнаний метод визначення обсягу споживання ліків. Це свідчить про високу довіру українських лікарів до препарату Мітрен та їхню впевненість щодо отримання очікуваного результату лікування.

Підготувала **Наталія Александрук**

Мітрен

дієногест 2 мг

Біоеквівалентність доведена клінічно*

Мітрен вироблений з мікронізованої субстанції

по 1 таблетці

щодня без перерви

приблизно в один і той же час

незалежно від вживання їжі

МІТРЕН (MITREN). Склад. діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. Лікування ендометріозу. Протипоказання. Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіо-судинні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або і в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Побічні реакції. Головокружіння, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астеничні стани, дратівливість. Особливості застосування. Застереження. Оскільки Мітрен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Приймають по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починають приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітрен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). Термін придатності. 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодії з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітрен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: * Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189 www.farmlyga.lt

Виробник: Laboratorias Leon Farma S.A., Полігоно Індустріаль Наватехера, вул. Ла Вальєна 6/н, Вільяклямбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1, Email: info@farmlyga.lt

Ефекти β -блокаторів на вуглеводний та ліпідний метаболізм

Продовження. Початок у № 4-5 (540-541), 2023 р.

У бурій та білій жировій тканині й скелетних м'язах здебільшого розташовані β_3 -рецептори, блокада яких спричиняє пригнічення активності ліпопротеїніпази, яка каталізує ліпіди крові та розщеплення ТГ до вільних жирних кислот [1, 9]. Саме β -рецептори жирової тканини привертають увагу дослідників, оскільки їхня блокада разом із блокадою β_2 -рецепторів може спричинити метаболічні порушення ліпідного обміну та збільшення маси тіла [10], а вплив на їхню активність може бути шляхом медикаментозної корекції порушень ліпідного метаболізму.

Потенційними механізмами впливу β -блокади можна вважати збільшення маси тіла, зменшення чутливості тканин до інсуліну, що опосередковується β_2 -адренорецепторами, пригніченням периферійного інсулінозалежного засвоєння глюкози та ймовірним зменшенням мікроциркуляції у скелетних м'язах, що ще більше порушує утилізацію глюкози [4, 30]. Механізм збільшення маси тіла за використання ББ не є остаточно відомим. Вважається, що на це впливають значення сповільнення загального метаболізму на 10-12%, зміни забезпечення температурного балансу та споживання кисню тканинами, обмеження надміру немотивованих рухів [2, 20].

Отже, класовим ефектом ББ є сповільнення процесів ліполізу. Дійсно, перші з описаних неселективних ББ негативно впливали на ліпідний обмін, а їхнє застосування супроводжувалося підвищенням у крові загального ХС зі збільшенням атерогенних фракцій (ЛПНЩ, ЛПДНЩ), ТГ і зменшенням умісту антиатерогенних часточок високої щільності (ЛПВЩ), що загалом спричиняє підвищення атерогенності сироватки крові [16, 24, 25]. Однак слід пам'ятати, що аналогічно до опису впливу на метаболізм глюкози такі ефекти ББ були визначені для першого блокатора в клінічній кардіології – неселективного пропранололу [14]. Однак синтез нових селективних ББ зумовив винайдення засобів зі сприятливішими властивостями, які не мали такого негативного впливу на параметри ліпідного метаболізму. Сучасні ББ є насамперед β_1 -блокаторами. Фармакологічна блокада β_1 - та β_2 -адренорецепторів супроводжується компенсаторною активацією незаблокованих α -рецепторів, що спричиняє пригнічення ліпопротеїніпази, яка відповідає за розщеплення ТГ, тому викликає зменшення вільних жирних кислот у крові [24, 25].

Дискутуючи про вплив ББ на ліпідний метаболізм, слід урахувати життєво важливу потребу їхнього призначення. Саме хворі з ожирінням або метаболічним синдромом є групою високого ризику щодо основних кардіоваскулярних подій (інфаркти, інсульти), а це потребує використання ББ. Окрім того, метаболічна нейтральність сучасних ББ супроводжується позитивною дією на ремоделювання судин, що зумовлює певний антиатеросклеротичний ефект. Такі клінічні дані, отримані на початку ХХІ ст., виявилися несподіванкою. Першим клінічним дослідженням, яке показало антиатеросклеротичні властивості ББ, стало ВСAPS (2001), під час якого вивчався вплив низьких доз метопрололу тривалої дії (25 мг) на товщину інтима-медіа сонних артерій у пацієнтів із безсимптомним перебігом атеросклерозу. Виявилось, що метопролол сповільненої дії у разі 3-річного застосування істотно зменшував потовщення комплексу інтима-медіа в ділянці біфуркації сонної артерії, а також знижував показники загальної смертності та частоту серцево-судинних ускладнень. Пізніше в дослідженні ELVA (2002) також було отримано підтвердження антиатеросклеротичної дії ББ метопрололу.

На особливу увагу заслуговує патогенетичне обґрунтування використання селективних ББ у жінок

у постменопаузальному періоді, коли внаслідок гіпоестрогенемії, відносної гіперандрогенемії у комплексі з абдомінальним ожирінням формуються умови для артеріальної гіпертензії та гіперфункції симпатoadrenalової системи [8].

Доказова медицина щодо впливу ББ на ліпідний обмін

Дані щодо змін ліпідного метаболізму під дією ББ є нечисленними. В рандомізованому перехресному дослідженні виявлено значне підвищення загального ХС, ЛПДНЩ, ТГ на тлі зменшення ЛПВЩ, а також вільних жирних кислот під впливом атенололу, метопрололу, пропранололу, окспренололу [25], хоча це вивчення 4 засобів проведено лише на 53 пацієнтах. Водночас підвищення концентрації ТГ плазми було вираженішим за використання неселективних пропранололу й окспренололу, ніж атенололу чи метопрололу. Під час іншого дослідження виявлено зменшення ЛПВЩ і збільшення ТГ під впливом комбінації пропранололу з тiazидним діуретиком (гідрохлортiazид) [27]. Установлено, що пропранолол зменшував рівень ЛПВЩ у 13% пацієнтів, збільшував коефіцієнт атерогенності в 15% та рівень ТГ у 24%. Піндолол суттєво не змінював загального ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, тоді як комбінація піндололу із празозином, навпаки, зменшувала рівні як ЛПНЩ, так і ЛПВЩ [27].

✓ **Атенолол** – загалом найнебезпечніший за впливом на ліпідний метаболізм, хоча й найдоступніший для малозабезпечених верств населення [13]. Зменшення рівня ЛПВЩ і коефіцієнта атерогенності спостерігалось в 16,7 та 19,2% пацієнтів, а збільшення ТГ – в 17,9% [27]. При застосуванні атенололу в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ІХС, рівень загального ХС не змінювався, однак спостерігався його перерозподіл за фракціями ліпопротеїнів із тенденцією до зниження вмісту ЛПВЩ, що сприяло зростанню індексу атерогенності та певному збільшенню кількості ТГ, ЛПДНЩ [5].

✓ **Бетаксалол** продемонстрував відсутність суттєвого впливу на рівні ХС та всіх його фракцій і ТГ [19]. Навіть через 3 міс застосування бетаксалолу в хворих на гіпертонічну хворобу та стабільну стенокардію на тлі ЦД або порушення толерантності до глюкози параметри ліпідного обміну практично не змінилися; аналогічна метаболічна нейтральність бетаксалолу щодо ліпідного метаболізму була визначена і в пацієнтів без порушень вуглеводного обміну [11].

✓ **Бісопролол** вважають метаболічно нейтральним. Зміни ліпідів крові під впливом бісопрололу вважають мінімальними чи взагалі відсутніми [15, 24]: бісопролол навіть за тривалого застосування не впливав на рівні атерогенних фракцій ліпідів (ТГ, ЛПНЩ). У 13-місячному дослідженні хворих на артеріальну гіпертензію, які отримували 5-10 мг бісопрололу на добу, не було виявлено статистично значущих змін умісту ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ [22]. Окрім того, існують дані, що тривале застосування бісопрололу спричиняло позитивні зміни показників ліпідного метаболізму в хворих із серцевою недостатністю через 6 міс лікування, причому автори не зазначали про одночасне застосування статинів у цих пацієнтів [9]. Дослідження ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» довели, що застосування бісопрололу (фумарат) упродовж 3 міс не супроводжувалося змінами параметрів ліпідного обміну, навіть у пацієнтів із ЦД [12].

✓ **Карведилол** не має несприятливих метаболічних ефектів на метаболізм ліпідів. Лікування карведилолом 72 хворих на артеріальну гіпертензію,

поєднану з ІХС, не впливало на рівень загального ХС, але зумовило перерозподіл за фракціями зі зниженням ЛПНЩ на 12% ($p < 0,05$) та підвищенням ЛПВЩ на 9% ($p < 0,05$), що супроводжувалося тенденцією до збільшення ТГ на 9,9%, а ЛПДНЩ – на 10% (обидва $p > 0,05$) [5], а це відповідає іншим даним [26]. У 30 хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію карведилол не зумовлював змін загального ХС, ТГ, ЛПНЩ [17], а тривале його застосування в пацієнтів з ІХС, артеріальною гіпертензією впродовж 6 міс на тлі базисної терапії аторвастатином (20 мг) спричинило істотне зменшення загального ХС, ЛПНЩ, ТГ, тобто зберігався ліпідознижувальний ефект статинів [9]. У рандомізованому дослідженні виявлено зменшення ТГ, ЛПДНЩ, загального ХС, а також ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ [29]. Вважають, що відсутність несприятливої дії карведилолу на ліпідний обмін частково пов'язана з його активністю як α -адреноблокатора, що перешкоджає зниженню активності лецитинхолестеринацилтрансферази внаслідок β -блокади.

✓ Тривале використання **метопрололу** (тарtrat) зумовлювало істотні зміни показників ліпідного метаболізму в хворих із серцевою недостатністю через 6 міс лікування, причому автори не зазначили про застосування статинів [9].

✓ **Небіволол** не має негативного впливу на ліпідний метаболізм [21, 28].

Принципи застосування ББ у хворих із порушеннями ліпідного обміну

Визначаючи доцільність призначення ББ за порушень ліпідного метаболізму, на одну шальку терезів слід покласти докази доцільності та потреби їхнього призначення, які не викликають сумнівів у разі перенесеного інфаркту міокарда, гострого інфаркту міокарда, стенокардії, артеріальної гіпертонії з підвищенням симпатичного тону (тахікардія, екстрасистолія). Слід також урахувати позитивний вплив на ремоделювання судин і лівого шлуночка, особливо виражені в жінок у період менопаузи. Деякий негативний вплив на параметри ліпідного метаболізму можна нівелювати обранням найбільш метаболічно нейтральних засобів або включенням до лікувального комплексу статинів, які зараз належать до основних препаратів лікування пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику. Необхідно з обережністю призначати ББ пацієнтам із клінічно вираженими порушеннями ліпідного обміну (морбідне ожиріння) та дотримуватися таких самих застережень, як і в пацієнтів із ЦД (табл. 3).

Висновки

Селективні ББ (бетаксалол, бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол) не мають негативного впливу на вуглеводний та ліпідний метаболізм, не викликають погіршення метаболічного стану в пацієнтів з уже наявним ЦД, порушенням толерантності до глюкози, ожирінням, метаболічним синдромом, атеросклерозом, не зумовлюють і не приховують гіпоглікемії, не спричиняють значного збільшення маси тіла, що підтверджується даними доказової медицини, тому їх беззастережно слід призначати за показаннями незалежно від стану вуглеводного та ліпідного обміну під їхнім контролем.

Ефективність розчину повідон-йоду проти резистентних мікроорганізмів, які формують біоплівки

Біоплівки являють собою скупчення патогенів, прикріплених до поверхні та вбудованих в екстрацелюлярний матрикс [1]. Утворення біоплівки є вдалою стратегією; вона захищає бактерії, грибки та дріжджі від небезпеки в навколишньому просторі, антимікробних пептидів, антибіотиків, фагоцитозу, а також надає можливість тривало персистувати в організмі хазяїна. Біоплівки – це не просто шари бактеріального слизу; вони являють собою складні біологічні системи.

Мікроорганізми, які входять до складу біоплівки, організовані в скоординоване функціональне угруповання. Біоплівки часто прикріплюються до поверхні та можуть бути представлені одним видом або різнорідною групою малорухливих мікроорганізмів. Ці спеціалізовані гетерогенні угруповання в такий спосіб зміцнюються та захищаються біоплівкою, що сприяє зниженню експресії шкідливих генів і маніфестації патогенних факторів. Доведено, що хронічні рани містять біоплівки, представлені як штамми бактерій, так і грибів [2, 3]. Саме за таких умов мікроорганізми біоплівки здатні ділитися поживними речовинами та захищатися від шкідливих факторів навколишнього середовища, наприклад, зневоднення, антибіотиків та імунної системи організму [4, 5].

Нещодавно зазначено, що бактеріальні біоплівки здатні погіршувати загоєння шкірних ран, а також знижувати ефективність топічних антибактеріальних засобів при загоєнні чи лікуванні інфікованих ран шкіри [6]. Хронічні рани часто виникають унаслідок оперативного втручання на шкірі, судинної недостатності або травми, що нерідко потребує звернення до лікарів первинної ланки, дерматологів, пластичних хірургів і фахівців із лікування ран. Під час нормального загоєння ранової поверхні процес, який спричиняє регенерацію тканини, являє собою результат серії чітко регульованих послідовних подій [7, 8]. У випадку хронічних незагойних ран цей процес порушується, що зумовлює пролонгацію запальної реакції та затримку загоєння. Припускають, що мікробна колонізація та формування біоплівки в рановому ложі асоційовані з переходом із гострого стану в хронічний, навіть за умов відсутності класичних ознак інфекції [9]. За утворення біоплівки проникнення всередину неї деяких протимікробних препаратів зменшується, а окремі її компоненти переводять свій метаболізм у сплячий стан, що може зумовити неефективність інших антибіотиків. Стратегії лікування ускладнюються наявністю супутніх захворювань, які впливають на кровообіг, наприклад, цукрового діабету, поганої перфузії та мальнутриції, що підвищує ризик інфікування та знижує ефективність пероральних

антибактеріальних засобів [9]. Отже, раннє виявлення біоплівок у ранах має вирішальне значення для успішного лікування хронічних ран.

Більшість з нині доступних способів лікування розроблено для гострих ранових інфекцій, які на відміну від хронічних інфекцій мають тенденцію швидко виникати та загоюватися протягом невеликого періоду часу. Вільноплаваючі бактерії зазвичай реагують на антибіотики та легко знищуються здоровою імунною системою. І навпаки, хронічні рани характеризуються стійкою та надмірною запальною реакцією порівняно з гострими ранами та меншою чутливістю до антибіотиків [10]. Отже, недостатня антимікробна ефективність може бути пов'язана зі зниженням або неповним проникненням антимікробних препаратів до біоплівки. Новий підхід до вирішення вищезазначеної проблеми ґрунтується на використанні звичайного антисептика повідон-йоду (на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений брендовим препаратом Бетадин® компанії «Егіс». – Прим. ред.) в дуже низьких концентраціях [11, 12]. Наше дослідження проведено в умовах *in vitro* з метою детальної характеристики протибіоплівкової активності цього клінічно ефективного препарату проти мікроорганізмів, здатних формувати біоплівки при ранових інфекціях шкіри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Приготування розчину повідон-йоду

Тестові розчини для біоплівок містять близько $\leq 2\%$ повідон-йоду

(відсоткове відношення мас, в/в) у розчинних системах, які можуть бути використані для утворення розчинів, що містять диметилсульфоксид як допоміжний розчинник. Ці розведені повідон-йод-вмісні системи дозволяють приготувати та стабілізувати при кімнатній температурі повідон-йод у концентраціях від 1 до 0,15% у розчинах. Для цих дослідів розчини повідон-йоду отримували при 2% розведенні. Наступні розведення розчинів готували з метою утворення розчинів низьких концентрацій для подальшої оцінки.

Антимікробні препарати порівняння та контроль

Мінімальну концентрацію, необхідну для ерадикації біоплівки (МКЕБ), визначали за допомогою ципрофлоксацину й ітраконазолу.

Противіробкові препарати порівняння та контроль

Мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК) для грибів визначали за допомогою амфотерицину В та флуконазолу.

Мінімальна концентрація для ерадикації біоплівки

Значення МКЕБ являє собою оціночну концентрацію антимікробного препарату, необхідну для знищення / руйнування бактеріальної біоплівки. Планшети з технологією Calgary Biofilm Device (CBD) дозволяють утворювати біоплівки на поверхні, яка містить 96 блоків-осередків. Інокулянт розводили до 1×10^7 КУО/мл

у триптичному соєвому бульйоні для бактеріальних штамів і в середовищі RPMI для *C. albicans* перед інокуляцією в планшеті з CBD. Планшет із CBD із досліджуваним мікроорганізмом інкубували протягом 24 год за температури 35 °C у шейкері при 150 об/хв. Аналіз МКЕБ проводили відповідно до Ceri та співавт. [15].

Дослідження ерадикації біоплівки

Дослідний планшет обробляли трьома досліджуваними розчинами та антибіотиком порівняння. Дво-відсоткові розчини повідон-йоду послідовно розводили 2 рази; отримані та розведені в такий спосіб досліджувані зразки тестували до досягнення 0,00018% (співвідношення об'єм-об'єм, о/о). Ципрофлоксацин та ітраконазол використовували як позитивний контроль для бактеріальних штамів і *C. albicans*. Ципрофлоксацин застосовували в таких концентраціях (мкг/мл): 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,125 і 0,0625 мкг/мл. Ітраконазол тестували в таких концентраціях (мкг/мл): 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 і 0,5 мкг/мл.

Бульйон Мюллера – Хінтона зі стандартизованим умістом катіонів (САННВ)/RPMI (для *C. albicans*) використовували як негативний контроль. Планшет CBD з осередками, що містили міцну біоплівку, спочатку промивали в фосфатно-сольовому розчині, а потім переносили на досліджуваний планшет, який містив досліджувані зразки та контроль. Планшет інкубували протягом 24 год за температури 35 °C, згодом використовували для визначення значень МІК. Після інкубації осередки двічі промивали в фосфатно-сольовому розчині та переносили до планшета відновлення зі свіжим культуральним середовищем. Осередки обробляли ультразвуком на водяній бані

Таблиця 1. Результати аналізу МКЕБ

Штами	Ідентифікаційний номер ізоляту	Фенотип	МКЕБ (% для повідон-йоду та мкг/мл для антибіотиків)		
			1% розчин повідон-йоду	Ципрофлоксацин	Ітраконазол
<i>S. aureus</i>	ATCC33591	МРЛ	25	0,25	–
<i>K. pneumoniae</i>	BAA-2473	МРЛ	25	>128	–
<i>P. aeruginosa</i>	1674623	МРЛ	25	>128	–
<i>C. albicans</i>	3288194	МРЛ	25	–	>1024

Примітка: МРЛ – множина резистентність до лікарських засобів.

Таблиця 2. Результати визначення МІК

Штами	Ідентифікаційний номер ізоляту	Фенотип	МКЕБ (% для повідон-йоду та мкг/мл для антибіотиків)					
			1% розчин повідон-йоду		Амфотерицин В		Флуконазол	
<i>C. albicans</i>	ATCC 90028	QC	6,25	6,25	0,5	0,5	>64	>64
<i>A. fumigatus</i>	ATCC MYA 3626	QC	6,25	6,25	1	1	>64	>64
<i>M. canis</i>	ATCC 36299	QC	3,125	3,125	0,125	0,125	8	8
<i>T. mentagrophytes</i>	ATCC MYA 4439	QC	3,125	3,125	0,25	0,25	16	16
<i>C. auris</i>	CDC 0389	QC	3,125	3,125	2	2	>64	>64



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.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A./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**