



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 7 (543) 2023 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Юрій Сіренко

**Гострий біль
у грудях**

Читайте на сторінці **42**



Доктор медичних наук, професор
Олександр Літус

**Актуальні питання діагностики
та лікування поширених
дерматологічних захворювань**



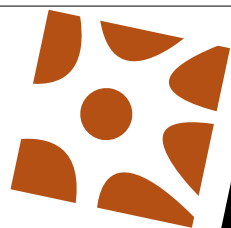
Читайте в рубриці **Дерматологія**
на сторінці **26**



Доктор медичних наук, професор
Олег Чабан

**Помилки при веденні
пацієнтів із посттравматичним
стресовим розладом**

Читайте на сторінці **43**



Берлітіон[®]

ТІОКТОВА КИСЛОТА



Відгук РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴

ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- **Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³**
- **Широкий вибір доз та форм¹⁻³**
- **Вироблено в Німеччині¹⁻³**



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН[®] 300 ОД, БЕРЛІТІОН[®] 600 ОД, БЕРЛІТІОН[®] 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон[®] 600 містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітіон[®] 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітіон[®]. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Веґ 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН[®] 300 ОД від 20.10.2021 №2272 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН[®] 600 ОД від 26.04.2018 №803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН[®] 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН[®] 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН[®] 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітіон[®] 600 КАПСУЛИ. 4. Arnetov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003; 26:3.770-776.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

- Профілактика рецидивів:
 - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
 - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Інформація* про лікарський засіб КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від 1/2 таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрям, есциталопрям, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритромицин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в, телпревир; кобіцистат.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг; № 30 (10x3); по 10 таблеток у блістері; таблетки по 200 мг; по 3 блістери у картонній коробці; № 30 (15x2); по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці. РП UA/3683/02/01. Наказ МОЗ України №882 від 14.04.2020

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

MAT-UA-2101730-1.0-11/2021

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жиланська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01
www.sanofi.ua

sanofi

Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового серця доктора Крахмалової, м. Харків

Дилема вибору в аритмології: бренд або генерик для лікування тахіаритмії?

Пошук відповіді крізь призму терапевтичного індексу

Закінчення терміну дії патенту на будь-який оригінальний лікарський засіб (ОЛЗ) супроводжується появою на фармацевтичному ринку його аналогів – генеричних ЛЗ (ГЛЗ). Головною метою переведення пацієнтів з ОЛЗ на ГЛЗ є економія коштів, оскільки вартість генерика може бути на 80-85% нижчою за бренд (Straka R. et al., 2017). Завдяки меншій вартості використання ГЛЗ здається дуже привабливим з економічного погляду як для самих пацієнтів, так і для державної системи охорони здоров'я, особливо в країнах зі слабо розвинутою економікою (Gozzo L. et al., 2022). Саме тому лікарі та пацієнти опиняються перед дилемою вибору між відносно дорогим ОЛЗ і дешевшим ГЛЗ.

Регуляторні органи підтримують застосування ГЛЗ за підтвердження біоеквівалентності (БЕ) ОЛЗ, вважаючи їхнє використання безпечним та ефективним. Утім, вибір між ОЛЗ і ГЛЗ в аритмології не є таким простим, як це може здаватися на перший погляд; він тісно пов'язаний з базовими питаннями БЕ – терапевтичною еквівалентністю (ТЕ) та терапевтичним індексом (ТІ).

Бренд vs генерик: ключові відмінності

Згідно із чинною дефініцією, ГЛЗ мають бути фармацевтично еквівалентними оригінальному чи референтному препарату, тобто мати однаковий якісний та кількісний склад за активною речовиною (речовинами), таку саму лікарську форму, а також спосіб застосування (Фармацевтична енциклопедія, 2023). Зазвичай ГЛЗ відрізняються від ОЛЗ допоміжними речовинами / додатковими компонентами, які потенційно здатні впливати на стабільність, абсорбцію та токсичність ЛЗ.

Відповідно до чинних міжнародних норм, ОЛЗ має довести свою ефективність/безпеку під час доклінічних, клінічних досліджень, тоді як схвалення ГЛЗ проводиться на підставі значно меншого обсягу доказової бази, ключовим компонентом якої є підтвердження БЕ (Seoane-Vazquez E. et al., 2016). Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA, 2003)

визначено БЕ як відсутність суттєвої різниці між двома чи більше продуктами за швидкістю і ступенем абсорбції у місці дії препарату при введенні в однаковій молярній дозі в схожих умовах. Згідно з дефініцією Європейського агентства з ЛЗ (EMA, 2010), ГЛЗ являє собою медичний продукт, який відповідає критеріям однакової якості та кількісного складу активних речовин, однакової лікарської форми і БЕ, за винятком випадків, коли наукові дані доводять його відмінність від ОЛЗ щодо безпеки й ефективності.

ГЛЗ вважають біоеквівалентним ОЛЗ у тому разі, якщо після прийому тієї самої дози генерик демонструє ступінь і швидкість абсорбції, схожі на такі брендового препарату (EMA, 2010). Такий підхід дозволяє гарантувати зіставність двох препаратів стосовно їхньої ефективності/безпеки *in vivo*, на підставі чого роблять висновки щодо їхньої взаємозамінності та взаємодоповнювання (Фармацевтична енциклопедія, 2023). Оскільки дослідження БЕ не є обов'язковими для ГЛЗ, деякі клініцисти висловлюють занепокоєння щодо ТЕ генериків.

Вузький та широкий ТІ: ключові поняття

Підтвердження БЕ кожного ГЛЗ проводиться на підставі визначення декількох параметрів (максимальна концентрація ЛЗ у плазмі крові, площа під кривою (AUC) концентрації ЛЗ у плазмі після його прийому,

швидкість і ступінь абсорбції ЛЗ), але найважливішим критерієм БЕ вважають терапевтичне вікно чи ТІ, який може бути широким або вузьким (рис. 1). Для більшості генериків значення ТІ складають 80,0-125,0%, тобто різниця між ОЛЗ і ГЛЗ може коливатися від -20 до +25% (Meyer M. et al., 2001). Ці критерії визначено такими поважними регуляторними органами, як FDA (2003), EMA (2010), Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ, 2017); вони вважають, що саме така різниця не зможе спричинити виникнення клінічно значущих відмінностей та є гарантією однакової ефективності, безпеки ГЛЗ порівняно з ОЛЗ (Tothfalusi, L. et al., 2012).

Деякі ОЛЗ, у т. ч. антиаритміки, належать до засобів із вузьким ТІ (ВТІ), тобто вони мають невелику різницю між токсичною та терапевтичною дозами. ВТІ також означає, що різноманітні фактори, які зазвичай не чинять суттєвого впливу на фармакологічні характеристики ЛЗ із широким ТІ (взаємодія ЛЗ з їжею, лікарські взаємодії, незначні помилки в дозуванні), можуть зумовити серйозні шкідливі наслідки: відносно невелика різниця в дозуванні/концентрації здатна обумовити зменшення ефективності лікування або спровокувати тяжкі побічні дії (Paixao P. et al., 2022). Саме тому вимоги для ГЛЗ із ВТІ є суворішими; допускається відмінність від ОЛЗ лише в межах $\pm 10\%$, тобто ТІ для таких засобів складає 90,0-111,11%; схожою

думки дотримуються такі організації, як FDA, EMA (2010), Канадський регулятор (2018) та ВООЗ (2017).

Оскільки дослідження БЕ не є обов'язковими, деякі клініцисти висловлюють занепокоєння щодо низької ТЕ ГЛЗ. Відсутність схваленої процедури переведення пацієнтів з ОЛЗ на ГЛЗ, а також з одного генерика на інший теж додає значущості побоюванням щодо ефективності/безпеки ГЛЗ із ВТІ. Такі побоювання стають ще серйознішими за наявності у фармацевтів можливості замінювати ОЛЗ на ГЛЗ і відпускати за рецептом не ЛЗ під зазначеною торговою назвою, а ЛЗ з аналогічною активною речовиною. Провізор здатен самостійно перевести пацієнта з одного ГЛЗ на інший, але така заміна може зовсім не відповідати ОЛЗ через феномен біовислизання (bio-creeper) – це ситуація, коли два генерики біоеквівалентні референтному, але не є біоеквівалентними один одному (рис. 2).

Порівняння ОЛЗ і ГЛЗ свідчить про те, що генерик G1 не є біоеквівалентним оригіналу згідно зі стандартними критеріями (ТІ в межах $-20/+25\%$), а G2 не може бути біоеквівалентним ОЛЗ відповідно до суворіших критеріїв для ЛЗ із ВТІ. Генерики G3 та G4 відповідають стандартним критеріям БЕ, але вони не є біоеквівалентними між собою; лише генерики G5 і G6 відповідають критеріям БЕ для ЛЗ із ВТІ (ТІ в межах $\pm 10\%$). Перехід з ОЛЗ на генерик G3 або G4 без корекції дози може спричинити значне зниження рівня препарату в крові та потенційне падіння ТЕ; і навпаки, перехід із генерика G3 на G4 здатний обумовити підвищення рівня препарату в плазмі крові зі зниженням переносимості та появою побічних ефектів. І тільки застосування генериків G5, G6 відповідатиме ТЕ ОЛЗ; на жаль, кількість таких ГЛЗ із ВТІ та доведеною БЕ надзвичайно мала.

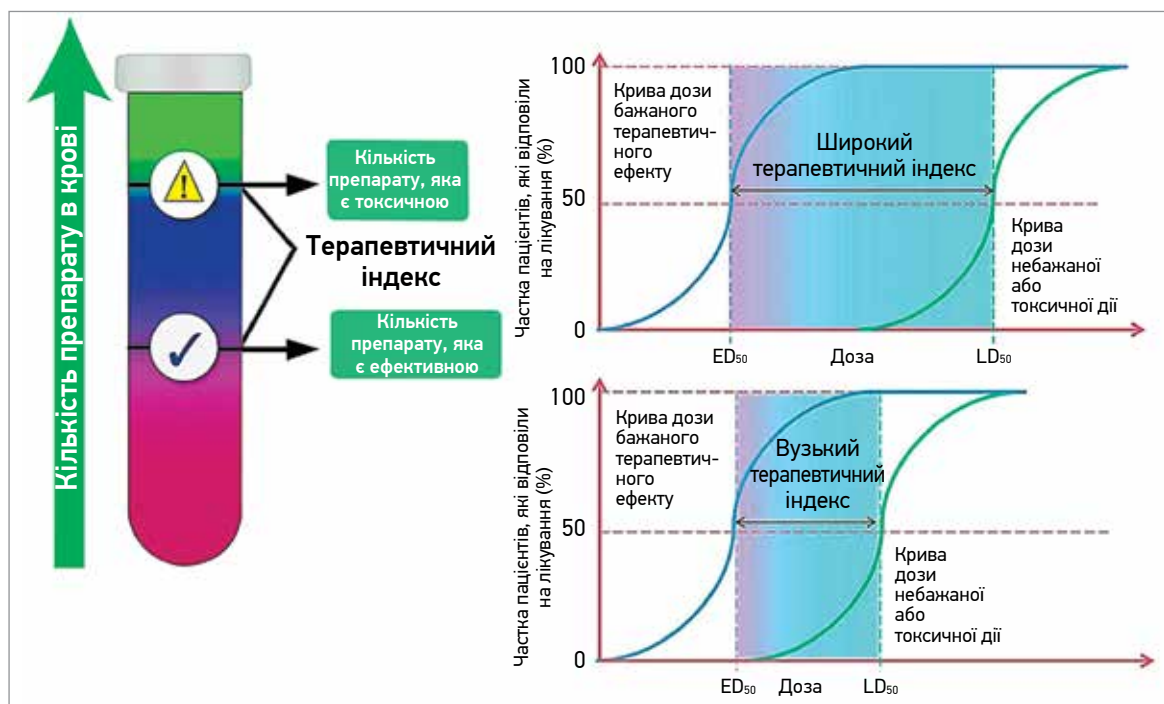


Рис. 1. Різниця між ЛЗ із широким і вузьким ТІ (за Hassanpour S. et al., 2021)

Примітки: TD50 – середня летальна доза; ED50 – середня терапевтична доза.

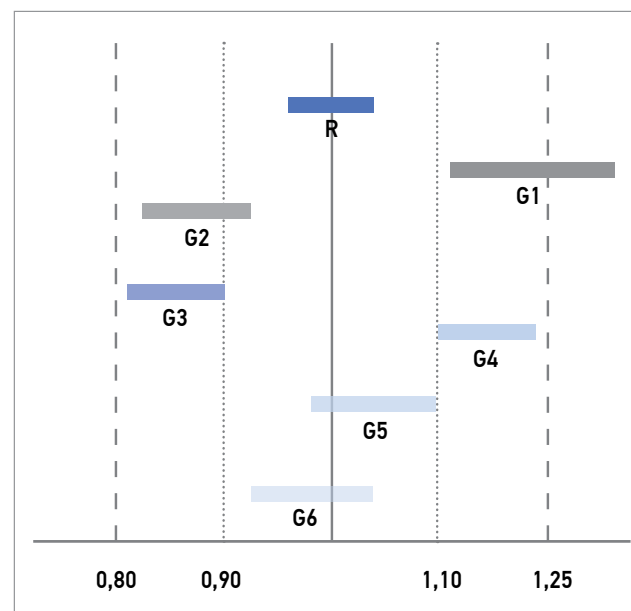


Рис. 2. Феномен біовислизання ГЛЗ (за Gozzo L. et al., 2022)

Примітки: R – референтний (оригінальний) ЛЗ; G – ГЛЗ.

Продовження на стор. 8.

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня²⁻⁴

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

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

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

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

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

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

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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.



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

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Ч. Даханаякі, К.М. Джордан, Е. Родді, Велика Британія

Кристалізація доказів.

Настанови NICE з діагностики та лікування подагри (2022)

Подагра є найпоширенішим запальним артритом, значущою причиною тяжкого болю й непрацездатності [1]. Попри наявність ефективних ліків ведення цього захворювання часто є неоптимальним. Лише невелика частка пацієнтів із подагрою отримують «радикальну», потенційно зцілювальну уратознижувальну терапію (УЗТ), і ще менша кількість досягає цільових сироваткових рівнів сечової кислоти (СК), за яких кристали моноурату натрію розчиняються та досягається клінічна ремісія [2].

Клінічні настанови – це твердження, котрі містять рекомендації, спрямовані на оптимізацію догляду за пацієнтами й засновані на систематичному огляді доказів і оцінці користі та шкоди наявних варіантів лікування [3]. Протягом останніх років було опубліковано низку клінічних настанов із ведення подагри, зокрема Американської колегії ревматологів (ACR) [4], Європейського альянсу асоціацій із ревматології (EULAR) [5, 6], Британського товариства ревматології (BSR) [7] й Американської колегії лікарів (ACP) [8]. Хоча клінічні настанови розробляють із благородними намірами покращити життя пацієнтів і надати «путівник дій» лікарям, у реальному житті можуть виникати труднощі через суттєві розбіжності між настановами залежно від того, які методології застосовуються, які зацікавлені сторони беруть участь у їхньому створенні, якого дизайну дослідження використовуються та чи дозволено спиратися на консенсус експертів у разі, коли надійних доказів не існує [9]. Найбільшою розбіжністю між настановами з ведення подагри залишається суперечка, спричинена рекомендацією ACP використовувати підхід до УЗТ *treat-to-avoid-symptoms* («лікувати, щоб уникнути симптомів») [8], тоді як інші національні й міжнародні настанови пропагують стратегію *treat-to-target* («лікувати до досягнення мети»), коли дозу УЗТ титрують до досягнення цільового сироваткового рівня СК [4, 5, 7].

У червні 2022 року британський Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики (NICE) оприлюднив нові настанови з діагностики та ведення подагри [10, 11]. Цей документ було створено згідно із суворим і добре налагодженим алгоритмом [12], який включає систематичний пошук і огляд відповідної літератури в поєднанні з висновками експертів, консенсусним поглядом і думкою пацієнтів. До мультидисциплінарного комітету з розроблення настанов увійшли два ревматологи, два лікарі загальної практики, медична сестра зі спеціалізацією в ревматології, дієтолог, хірург-ортопед, два представники громадськості, а також незалежний голова й експерти з методології Національного центру з настанов NICE. Іншими сильними сторонами цих настанов є попередня публікація їхнього контексту [13], запрошення зацікавленим сторонам ділитися думками щодо робочого та фінального варіантів документа, а також розгляд як клінічної, так і фармакоекономічної ефективності тих чи тих рекомендацій. Настанови охоплюють рекомендації з діагностики й обстеження, інформації та підтримки, ведення нападів подагри, харчування та способу життя, довготривалого ведення подагри (включно з тим, коли та як починати УЗТ, «лікуванням до досягнення мети», протизапальною профілактикою та спостереженням), скерування пацієнта для отримання спеціалізованої допомоги.

Настанови NICE мають низку важливих відмінностей у рекомендаціях із ведення подагри порівняно з раніше опублікованими настановами.

По-перше, в пацієнтів із подагрою без тяжких кардіоваскулярних захворювань

в анамнезі варіантами для першої лінії УЗТ є алопуринол або фебуксостат. Поточні настанови EULAR, BSR і ACR [4, 5, 7] рекомендують призначати фебуксостат лише як другу лінію УЗТ, натомість у настановах NICE позицію щодо застосування фебуксостату для ведення гіперурикемії в пацієнтів з подагрою за 2008 рік [14] було переглянуто. Зважаючи на те що фебуксостат має менше кроків титрування, ніж алопуринол, і що обидві схвалені дози фебуксостату 80 і 120 мг на день є ефективнішими, ніж алопуринол 300 мг на день [15], рекомендація призначати фебуксостат у першій лінії терапії заохочуватиме до УЗТ і підвищить частку пацієнтів, які досягають цільового рівня СК сироватки.

По-друге, на відміну від настанов ACP настанови NICE узгоджуються з відповідними документами EULAR, BSR і ACR у рекомендації використовувати стратегію УЗТ «лікувати до досягнення мети»; цю рекомендацію підтримують результати рандомізованих досліджень, які продемонстрували клінічну й фармакоекономічну ефективність цієї стратегії [16, 17].

По-третє, коли настанови BSR 2017 року радять універсальний цільовий рівень СК сироватки <300 мкмоль/л (5 мг/дл) [7], настанови NICE рекомендують цільовий рівень СК сироватки <360 мкмоль (6 мг/дл) або <300 мкмоль/л (5 мг/дл) для пацієнтів із тофусами, хронічним подагричним артритом або частими загостреннями, як у настановах ACR [4] та EULAR [5]. Водночас зазначається, що встановлення оптимального рівня СК сироватки є пріоритетом для майбутніх досліджень.

Зрештою, настанови NICE містять рекомендації зі спостереження пацієнтів і моніторингу захворювання, чого не було в попередніх документах. Усім пацієнтам рекомендовано проходити контрольний огляд після зникнення нападу подагри. Це надає можливість для навчання пацієнтів, перевірки рівня СК, консультації щодо способу життя й УЗТ, а також оцінки супутніх захворювань. Окрім того, в усіх пацієнтів слід визначати СК сироватки щорічно після досягнення цільового рівня. Ця рекомендація має на меті оптимізувати навчання пацієнтів, покращити сприйняття УЗТ і прихильність до неї, а також забезпечити досягнення та підтримання цільового рівня СК сироватки.

Варту зазначити, що рекомендації NICE щодо вибору УЗТ обмежуються інгібіторами ксантиноксидази, а урикозуричні

препарати не розглядаються. Сульфінпіразон, пробенецид і бензбромарон не ліцензовані у Великій Британії, а отже, виходять за рамки настанов NICE. Утім, рекомендації щодо лікування урикозуричними засобами можна знайти в настановах ACR, EULAR і BSR [4, 5, 7].

У підсумку настанови NICE 2022 року з діагностики й лікування подагри були розроблені з використанням надійної, заснованої на доказах методології та надають

клініцистам і пацієнтам чіткі роз'яснення щодо різних аспектів, пов'язаних із веденням цього захворювання. Зокрема, настанови містять важливу рекомендацію дотримуватися стратегії «лікувати до досягнення мети» на відміну від настанов ACP [8] і відповідно до настанов ACR, EULAR і BSR [4, 5, 7]. Рекомендація призначати фебуксостат як першу лінію УЗТ розширює доступ пацієнтів до сучасного лікування, а рекомендації щодо спостереження та моніторингу захворювання надають клініцистам структурований алгоритм ведення подагри із залученням пацієнтів. Надання медичним працівникам і пацієнтам чіткої інформації та рекомендацій може безпосередньо конвертуватися в кращі результати діагностики, лікування та профілактики цієї поширеної й виснажливої хвороби.

Література

- Dehlin, M.; Jacobsson, L.; Roddy, E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020, 16, 380-390.
- Kuo, C.F.; Grainge, M.J.; Mallen, C.; Zhang, W.; Doherty, M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74, 661-667.
- Graham, R.; Mancher, M.; Miller Wolman, D.; Greenfield, S.; Steinberg, E. Introduction. In *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*, Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Institute of Medicine, Ed.; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011; pp. 15-19.
- FitzGerald, J.D.; Dalbeth, N.; Mikuls, T.; Brignardello-Petersen, R.; Guyatt, G.; Abeles, A.M.; Gelber, A.C.; Harrold, L.R.; Khanna, D.; King, C.; et al. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res.* 2020, 72, 744-760.
- Richette, P.; Doherty, M.; Pascual, E.; Barskova, V.; Becce, F.; Castañeda-Sanabria, J.; Coyfish, M.; Guillo, S.; Jansen, T.L.; Janssens, H.; et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 29-42.
- Richette, P.; Doherty, M.; Pascual, E.; Barskova, V.; Becce, F.; Castaneda, J.; Coyfish, M.; Guillo, S.; Jansen, T.; Janssens, H.; et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, 79, 31-38.
- Hui, M.; Carr, A.; Cameron, S.; Davenport, G.; Doherty, M.; Forrester, H.; Jenkins, W.; Jordan, K.M.; Mallen, C.D.; McDonald, T.M.; et al. British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2017, 56, 1056-1059.
- Qaseem, A.; Harris, R.P.; Forciea, M.A.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg, T.D.; Barry, M.J.; Boyd, C.; Chow, R.D.; Humphrey, L.L.; Kansagara, D.; et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017, 166, 58-68.
- Roddy, E.; Doherty, M. Treatment Guidelines: The Good, the Bad, and the Ugly. In *Gout*; Schlesinger, N., Lipsky, P.E., Eds.; Elsevier: Saint Louis, MO, USA, 2019; pp. 141-153.
- Neilson, J.; Bonnon, A.; Dickson, A.; Roddy, E. Guideline Committee. Gout: Diagnosis and management—Summary of NICE guidance. *BMJ* 2022, 378, 1754.
- Gout: Diagnosis and Management. NICE Guideline [NG219]. Доступно онлайн: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng219/chapter/Recommendations#:~:text=Treatment%20for%20gout%20flares&text=1%20Offer%20a%20non%20steroidal%2C%20co%2Dprescriptions%20and%20preferences> (станом на 31 жовтня 2022 р.).
- Garbi, M. National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines development principles and processes. *Heart* 2021, 107, 949-953.
- National Institute for Health and Care Excellence Guideline Scope Gout: Diagnosis and management. Доступно онлайн: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng219/documents/final-scope-2> (станом на 26 жовтня 2022 р.).
- Febuxostat for the Management of Hyperuricaemia in People with Gout Technology Appraisal Guidance [TA164]. Доступно онлайн: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta164> (станом на 26 жовтня 2022 р.).
- Becker, M.; Schumacher, H.R., Jr.; Wortmann, R.L.; MacDonald, P.A.; Eustace, D.; Palo, W.A.; Streit, J.; Joseph-Ridge, N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricaemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 2450-2461.
- Doherty, M.; Jenkins, W.; Richardson, H.; Sarmanova, A.; Abhishek, A.; Ashton, D.; Barclay, C.; Doherty, S.; Duley, L.; Hatton, R.; et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: A randomised controlled trial. *Lancet* 2018, 392, 1403-1412.
- Stamp, L.K.; Chapman, P.T.; Barclay, M.L.; Horne, A.; Frampton, C.; Tan, P.; Drake, J.; Dalbeth, N. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 1522-1528.

Dahanayake C., Jordan K.M., Roddy E. Crystal Clear? The 2022 NICE Guideline for the Diagnosis and Management of Gout. *Gout Urate Cryst. Depos. Dis.* 2023; 1: 7-10.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

ВІД РЕДАКЦІЇ

Попри те що клінічні настанови NICE створюються для Сполученого Королівства, вони є всесвітньо визнаними через їхню неупередженість і прагматичність. На відміну від, скажімо, EULAR чи ACR, які отримують гроші від фармацевтичних компаній за рекламу на заходах, у вигляді грантів тощо, NICE фінансується виключно урядом Великої Британії, але свої рішення ухвалює незалежно від нього. Настанови NICE враховують останні докази та через це часто переглядаються, широко обговорюються перед публікацією й обов'язково передбачають оцінку економічної доцільності того чи того втручання. Отже, рекомендація використовувати фебуксостат (до речі, у Великій Британії та в Україні оригінальний фебуксостат представлений брендом Adenuric/Аденурік від компанії Berlin Chemie – Menarini) в першій лінії УЗТ означає, що цей препарат має найкраще співвідношення ефективності й безпеки та вартості. Алопуринол також є опцією для першої лінії терапії подагри, але британські експерти наголошують саме на перевагах фебуксостату, які мають глобально покращити результати лікування цього захворювання.

Альфа-ліпоева кислота як антиоксидантна стратегія лікування невропатичного болю

Невропатичний біль (НБ) – це загальний термін, який позначає хронічні стани, що характеризуються функціональними змінами соматосенсорної системи внаслідок травм або патології нервових структур. До таких станів належать невралгія трійчастого нерва, больова поліневропатія, НБ, спричинений хіміотерапією, а також діабетична невропатія [1]. Оскільки НБ має виразний компонент центральної сенситизації, він часто не реагує на фармакологічне лікування анальгетиками та нестероїдними протизапальними препаратами. Наявні наразі препарати для лікування НБ – антиоксиданти й антиконвульсанти – також часто обмежені побічними ефектами, які деякі пацієнти не можуть переносити за тривалого прийому. Важливо зазначити, що наявні препарати для лікування НБ не модифікують перебіг захворювання, а забезпечують тією чи іншою мірою лише симптоматичний ефект [2].

Нещодавні дослідження виявили ключову роль окислювального стресу за невропатій різного походження [3]. Було показано, що пошкодження периферичних нервів призводить до значного підвищення продукції активних форм кисню, які модулюють обробку болю різними способами. Вони можуть діяти як вторинні месенджери для посилення ноцицептивної передачі та/або зміни фізіологічного середовища, посилюючи пошкодження тканин [4]. Для патогенетичного впливу на окислювальний стрес у разі НБ застосовують натуральні продукти та препарати, багаті на антиоксиданти. Серед них особливий інтерес становить альфа-ліпоева кислота – АЛК (alpha-lipoic acid – ALA). У фармакології також часто використовують альтернативну назву сполуки – тіоктова кислота.

Біохімія й антиоксидантний потенціал АЛК

Серед природних антиоксидантних сполук АЛК є найвивченішою. Деякі автори називають її «універсальним антиоксидантом» [5, 6]. Унікальні хімічні особливості АЛК дають їй змогу діяти як внутрішньо-, так і позаклітинними механізмами, на відміну від більшості антиоксидантних молекул. Окрім того, АЛК ефективно протидіє багатьом шляхам окислювального стресу, що відбуваються саме в ноцицептивних нервових волокнах, тому чинить патогенетичний вплив у разі НБ [6].

За хімічною будовою АЛК – це сіркоорганічна жирна кислота із середньою довжиною ланцюга, котру можна знайти як в окисненій (дисульфід), так і у відновленій (дитіол) формі, остання має назву «дигідроліпоева кислота» (DHLA) [6, 7]. За перорального введення чиста АЛК зазнає швидкого й повного всмоктування і проявляє свої біологічні ефекти [8]. Вона діє як потужний антиоксидант як у внутрішньо-, так і в позаклітинному просторі. Завдяки своїй амфіпатичній природі АЛК може проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Після надходження в системний кровообіг велика кількість АЛК відновлюється до DHLA, яка потім широко розподіляється різними тканинами. Ця реакція каталізується ферментами, що тісно пов'язані з підтримкою окисно-відновного балансу, як-от ліпоамідегідрогеназа, тіоредоксинредуктаза та глутатіонредуктаза [9]. Також відновлення АЛК відбувається в еритроцитах і включає споживання молекул глюкози, що частково пояснює її вплив на діабетичну невропатію [10]. Зрештою, після реалізації своїх біологічних ефектів АЛК та її метаболіти виводяться з організму переважно нирками [6].

Доклінічні дослідження

Антиоксидантні властивості АЛК були широко вивчені як *in vitro* (на тваринних моделях токсичних невропатій і травматичних ушкоджень нервів), так й *in vivo* (на ізольованих нейронах і нервових волокнах).

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що АЛК зменшує окислювальний стрес, діючи як поглинач вільних радикалів, хелатор металів і детоксикаційний агент. Окрім того, АЛК регенерує ендogenous антиоксиданти й модулює різні сигнальні шляхи, включаючи шляхи реалізації ефектів інсуліну та ядерного фактора транскрипції каппа В (NF-κB) [11-13]. Експерименти на різних мишачих моделях НБ показали, що введення АЛК зменшує больову поведінку тварин шляхом модуляції транскрипційних шляхів, залучених до сенситизації ноцицептивних нейронів.

АЛК також є кофактором для ферментативних комплексів, які беруть участь у виробленні енергії для клітини, недостатність яких спостерігається за деяких типів НБ [14]. Крім того, АЛК покращує нервовий кровоток і нервову провідність як сенсорних, так і рухових сигналів [15, 16]. Антиоксидантні механізми АЛК, що сприяють її антиноцицептивній дії при НБ, узагальнено на рисунку.

Клінічні дослідження та досвід

Багатообіцяльні результати доклінічних досліджень було підтверджено успішними клінічними випробуваннями, які проводилися з 1990-х років. Ці дослідження показали, що АЛК сприяє значному поліпшенню клінічного стану хворих на НБ. Систематичний огляд із кількісним метааналізом чотирьох клінічних досліджень, виконаний Mijnhout і співавт. [17], дав змогу зробити висновок, що внутрішньовенне лікування АЛК (600 мг/день) протягом 3 тиж значно зменшило симптоми периферичної діабетичної невропатії в пацієнтів, які не реагували на іншу терапію, хоча фоточутливість є обмежувальним чинником для внутрішньовенного використання АЛК. Ефект АЛК дослідники розцінили як клінічно значущий і напроцуд швидкий порівняно з іншими антиоксидантними добавками. Хоча пероральне лікування АЛК у дозах ≥ 600 мг/добу також значно зменшувало симптоми больової форми діабетичної невропатії, за результатами метааналізу незрозуміло, чи можна вважати це покращення клінічно значущим [17].

Незважаючи на недоліки перорального способу введення (а саме низьку біодоступність), існують дані, згідно з якими пероральний прийом АЛК також сприяє ефективному та клінічно значущому знеболюванню. Kulakli та співавт. [18] повідомили про клінічний випадок жінки, яка страждала на НБ, пов'язаний із розсіяним склерозом. Біль був резистентним до препаратів першого ряду, як-от амітриптилін, прегабалін і габапентин. Пацієнтці було призначено АЛК для щоденного перорального прийому в дозі 600 мг/день, і після 3 тиж лікування лікарі спостерігали значне покращення. Хвора повідомила про нижчі показники болю та загальне покращення якості свого життя відповідно до шкали болю LANSS і короткого опитування стану здоров'я. Через 2 міс

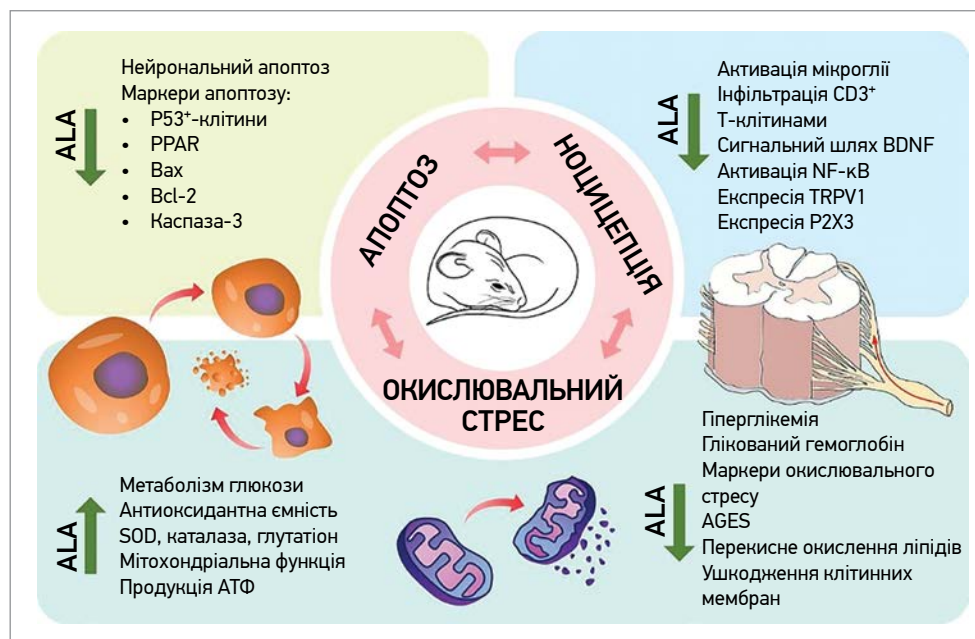


Рис. Механізми впливу АЛК при НБ

Примітки: AGES – кінцеві продукти глікації; BDNF – нейротрофічний фактор мозкового походження; PPAR – рецептори, активовані пероксисомним проліфератором; SOD – супероксиддисмутаза; TRPV1 – катіонний канал транзитного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу.

лікування пацієнтка зазначила, що вперше за 3 роки знову могла одягнути шкарпетки, оскільки більше не відчувала пекучого болю, зумовленого дотиком тканини до шкіри ніг.

Недавній огляд, проведений Ziegler і співавт. [19], підтверджує використання внутрішньовенної форми АЛК у дозі 600 мг/день для полегшення симптомів больової невропатії. Зокрема, автори визнають високий потенціал АЛК у лікуванні діабетичної сенсомоторної поліневропатії (ДСПН). Про це свідчать дані клінічного випробування, в якому взяли участь 460 пацієнтів із цукровим діабетом із легкою та помірною ДСПН. АЛК покращила перебіг ДСПН і добре переносилася пацієнтами протягом 4-річного періоду дослідження. Наразі АЛК є одним із небагатьох терапевтичних засобів, схвалених для лікування цього стану в людей у кількох країнах. Окрім того, Ziegler і співавт. [19] також повідомили про покращення біохімічних маркерів мікросудинного ураження в пацієнтів із діабетом 1 типу після 4 тиж комбінованого лікування бенфотіаміном (300 мг) і АЛК (600 мг) двічі на день.

Ще одне клінічне дослідження було знайдено в базі даних Clinicaltrials.gov із використанням ключових слів «альфа-ліпоева кислота» та «невропатичний біль». Проспективне рандомізоване дослідження з ідентифікатором NCT03428139 оцінює використання АЛК як допоміжної терапії в поєднанні з імпульсною радіочастотною фізіотерапією (ІРФ) для лікування хронічного корінцевого болю в попереково-крижовому відділі хребта. Результати цього дослідження були нещодавно опубліковані [20]. Пацієнти з корінцевим болем у попереково-крижовому відділі отримували або лише сеанси ІРФ

із нагріванням до 42 °C упродовж 2 хв, або ІРФ у поєднанні з пероральним прийомом АЛК по 600 мг тричі на день 3 тиж, потім по 600 мг 1 р/день іще 2 тиж. Дослідження продемонструвало кращі результати в групі, котра отримувала АЛК як допоміжну терапію. Було використано різні методи оцінки рівня болю пацієнтів, зокрема цифрова шкала болю й індекс інвалідності Освестрі. Усі вони продемонстрували значне зменшення болю при оцінці через 3 та 6 міс після початку дослідження. Ці результати були пов'язані зі здатністю АЛК покращувати функцію нервів і зменшувати запалення. Отже, це дослідження підтверджує використання АЛК у поєднанні з ІРФ на дорзальному корінцевому ганглії для лікування попереково-крижового корінцевого болю.

Висновки

АЛК – це біологічно активна молекула, яка забезпечує терапевтичні ефекти при НБ. Доклінічні дослідження *in vitro* й *in vivo* демонструють, що АЛК модулює різні шляхи окисного стресу та послаблює ноцицепцію на тваринних моделях діабетичної невропатії, ушкодження периферичних нервів і аутоімунного енцефаломієліту, що імітує біль, пов'язаний із розсіяним склерозом. Клінічні дослідження та спостереження підтверджують знеболювальну дію АЛК у пацієнтів із болісною діабетичною невропатією, НБ, пов'язаним із розсіяним склерозом, ДСПН і хронічним корінцевим болем у попереково-крижовому відділі.

За матеріалами: Viana M.D., Lauria P.S., Lima A.A. et al. Alpha-Lipoic Acid as an Antioxidant Strategy for Managing Neuropathic Pain. *Antioxidants (Basel)*. 2022. Dec 8; 11 (12): 2420. doi: 10.3390/antiox11122420.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні альфа-ліпоева (тіоктова) кислота представлена, зокрема, компанією «Берлін-Хемі» та має статус лікарського засобу, що показаний для лікування парестезій у разі діабетичної полінейропатії в дорослих пацієнтів. Препарат доступний у двох лікарських формах, обидві виробляються в Німеччині. Одна капсула Берлітрон® 600 містить 600 мг тіоктової кислоти. Парентеральна форма представлена у двох дозуваннях. Одна ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти (Берлітрон® 300 ОД), або 24 мл розчину, що містить еквівалент 600 мг тіоктової кислоти (Берлітрон® 600 ОД). Лінійка Берлітрон® дає змогу підбирати оптимальний режим лікування для кожного пацієнта та проводити ступінчасту терапію. При інтенсивних парестезіях, спричинених діабетичною полінейропатією, рекомендується внутрішньовенне введення препарату в дозі від 12 мл (1 ампула 300 ОД) до 24 мл (2 ампули 300 ОД або 1 ампула 600 ОД) на добу. Таку терапію можна проводити в стаціонарі або денній амбулаторії; тривалість крапельної інфузії має становити не менш ніж 30 хв. Для подальшої терапії застосовують пероральну форму в дозі 600 мг на добу, яку зручно приймати вдома.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового серця доктора Крахмалової, м. Харків

Дилема вибору в аритмології: бренд або генерик для лікування тахіаритмії?

Продовження. Початок на стор. 3.

Лікування тахіаритмії: оригінальний аміодарон чи генеричний

Зазначені нюанси ускладнюють вибір між ОЛЗ і ГЛЗ при лікуванні тахіаритмії через необхідність застосування антиаритміків, які належать до ЛЗ із ВТІ (Gozzo L. et al., 2022). Саме тому висловлюються думки, що факт визначення ГЛЗ біоеквівалентним ОЛЗ не є достатнім для очікування повної ТЕ. В іншому випадку застосування ГЛЗ може вплинути на ефективність / безпеку лікування, результати терапії, взаємовідносини між лікарем і пацієнтом, юридичні права хворих (Holman A. et al., 2019).

Національний американський аналіз використання різноманітних антиаритмічних ЛЗ (55 ГЛЗ, 10 ОЛЗ) протягом 2014-2018 рр. продемонстрував, що найчастіше клініцисти призначають аміодарон, який є найдоступнішим антиаритміком з огляду на середні витрати на одного бенефіціара, тоді як найдорожчими антиаритміками визнано брендові пропafenон і дроне-дарон (Mirwais M. et al., 2021). Водночас останніми роками фіксується зростання кількості відкликаних ЛЗ і кількості попереджувальних листів, виданих FDA/EMA через порушення вимог належної виробничої практики, виведення на фармацевтичний ринок неякісних / забруднених ГЛЗ, які не відповідають стандартам GMP (Tamargo J. et al., 2020). Регуляторні органи висловлюють значне занепокоєння щодо низької якості ГЛЗ (Tamargo J. et al., 2020).

Аміодарон належить до препаратів із дуже вузьким ТІ; аритмологи під час призначення цього добре вивченого ЛЗ балансують між дозою, яка дозволить досягти ТЕ, та дозуванням, здатним зумовити побічні / токсичні дії. ВТІ аміодарону підкреслюють результати дослідження, під час проведення якого зафіксовано значне зниження біодоступності аміодарону за його одночасного прийому навіть зі звичайними морськими водоростями (Rodrigues M. et al., 2013). Генерики аміодарону можуть відрізнятися від ОЛЗ поширеністю побічних ефектів / токсичністю, а головне – ТЕ; цей факт пояснюють феноменом біовислизання та різними фізико-хімічними властивостями. Встановлено, що генерики аміодарону скоріше/повільніше розчиняються у воді порівняно з оригіналом; при тривалому (≥ 3 міс) зберіганні за високої температури / відносної вологості генерики аміодарону мають вищий ступінь дисперсності, що суттєво впливає на профіль вивільнення ГЛЗ порівняно із брендовим аміодароном – Кордароном (Ngo S. et al., 2010). У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному серед хворих на фібриляцію передсердь ($n=60\ 220$; 4,7% з яких отримували оригінальний аміодарон (Кордарон®), 10,4% – генеричний), констатовано тенденцію до скорішого розвитку клінічно значущої дисфункції щитоподібної залози при використанні генерика аміодарону порівняно з ОЛЗ (4,09 vs 4,32 відповідно), але під час подальшого аналізу зазначена відмінність виявилася статистично недовірною (відношення ризиків 0,97; 95% довірчий інтервал 0,87-1,08) (Tsadok M. et al., 2011).

Доведено, що перехід з оригінального антиаритміка на ГЛЗ супроводжується частішим виникненням побічних ефектів, що може спричинити збільшення вартості лікування через додаткові звернення по медичну допомогу, часту госпіталізацію (Straka R. et al., 2017). Широке застосування ГЛЗ незадовільної якості з недоведеною БЕ в кардіологічній практиці являє собою серйозну проблему для системи охорони здоров'я зі значним впливом на клінічний та економічний національний тягар (Tamargo J. et al., 2020). Використання антиаритмічних ГЛЗ із ВТІ може виявитися небезпечним і супроводжуватися значними небажаними побічними ефектами: спостереження за хворими з аритмією, які отримували антиаритмічні ГЛЗ, асоціювалося з появою аритмії ($n=44$), проаритмічних станів ($n=7$) та з летальними випадками ($n=3$) (Reiffel J. et al., 2001). Автори систематичного огляду і метааналізу, котрі досліджували клінічну еквівалентність різноманітних кардіологічних ГЛЗ та ОЛЗ, знайшли лише одне рандомізоване контрольоване дослідження, під час проведення якого доведено взаємозамінність антиаритміків лише І класу; схожих даних щодо антиаритміків III класу (аміодарон) не виявлено, тому експерти не змогли детально обґрунтувати доцільність використання ГЛЗ та підкреслили, що не підтримують застосування кардіологічних генериків із ВТІ (Kesselheim A. et al., 2008). Провідні вчені-аритмологи не вважають безпечним перехід з ОЛЗ із ВТІ на генерик (навіть з доведеною БЕ) та рекомендують моніторувати сироватковий рівень активної речовини за необхідності такої зміни ЛЗ (Al-Jazairi A. et al., 2008).

Потрібно зважати на психологічний компонент переведення з ОЛЗ на ГЛЗ. Деякі пацієнти негативно ставляться до призначення ГЛЗ, вважаючи, що низька вартість ЛЗ свідчить про незадовільну якість, погану переносимість; така переконаність зумовлює зниження прихильності до лікування. Хворі з хронічними захворюваннями, які тривалий час приймають один препарат і детально знають його зовнішні характеристики, психологічно менш готові до переходу на новий ЛЗ, очікуючи на меншу результативність (Straka R. et al., 2017). Своєю чергою, лікарі в разі отримання негативних відгуків від пацієнтів щодо ефективності генериків змушені не лише докладати зусиль стосовно стабілізування стану хворого, а й працювати над відновленням свого реноме та репутації системи охорони здоров'я.

Застосування ГЛЗ із доведеною БЕ приваблює своєю економічною доступністю, але спокуса призначення антиаритмічного ГЛЗ із ВТІ корелює з імовірністю зниження ефективності та безпеки лікування, розвитку рецидивів тахіаритмії (Habet S. et al., 2021), втраті довіри хворих і лікарів до фармацевтичних фірм-виробників, національної системи охорони здоров'я загалом (Tamargo J. et al., 2020). Доцільність призначення антиаритмічного ОЛЗ або ГЛЗ слід оцінювати в кожному конкретному випадку, знаходячи розумний баланс між вартістю терапії та її ефективністю, безпекою і переносимістю.

Список літератури знаходиться в редакції.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,

електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,

гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн,

на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,

на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн,

на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн,

на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн,

на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн,

на півріччя – 310,44 грн

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

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

www.health-ua.com

Apple номери

«Медичної газети

«Здоров'я України»

з 2003 року

www.health-ua.com

КОМПЛЕКСНІ ГОМЕОПАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

УБІХІНОН КОМПЗИТУМ

Клітинне дихання

Відновлює заблоковані ферментні системи

ГЛЮКСАЛЬ КОМПЗИТУМ

Діє на GOT*

Активує роботу ферментів клітинного дихання, що відновлюють синтез АТФ**

КОЕНЗИМ КОМПЗИТУМ

Цикл Кребса

Активізує і регулює ферментні системи циклу Кребса

* GOT (глутаміна трансаміназа щавлевої кислоти)

** АТФ (аденозинтрифосфат)

УБІХІНОН КОМПЗИТУМ

ГЛЮКСАЛЬ КОМПЗИТУМ

КОЕНЗИМ КОМПЗИТУМ

• в комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань будь-якого походження та локалізації;

• реконвалесценції після інфекційних захворювань;

• фізичному та психічному виснаженні;

• порушенні засвоєння вітамінів.

• для стимуляції захисних механізмів від впливу токсинів, відновлення заблокованих ферментних систем та при порушенні їх функціонування;

• дегенеративні захворювання (клітинні фази).

• в складі комплексної терапії гострих вірусних інфекцій, хронічних інфекційних і запальних захворювань;

• підтримуюча терапія при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

УБІХІНОН КОМПЗИТУМ, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ, МОЗ України № UA/0018/01/01 від 21.03.2018 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містить: Ubichinon acetylaceticum D10 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum succinicum D8 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Anthrachinonum D10 - 22 мг, Coenzym AD10 - 22 мг, Colchicum autumnale D4 - 22 мг, Conium maculatum D4 - 22 мг, Gallium aparine D6 - 22 мг, Histaminum D10 - 22 мг, Hydrastis canadensis D4 - 22 мг, Hydrochinonum D8 - 22 мг, Magnesium glucosum D10 - 22 мг, Manganum phosphoricum D8 - 22 мг, Naddum D10 - 22 мг, Naphthochinonum D10 - 22 мг, Naphthochinonum D10 - 22 мг, Natrium diethylsuccinat D6 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotianum D6 - 22 мг, Riboflavinum phosphoricum D4 - 22 мг, Rhus toxicaria D10 - 22 мг, Sulfur D8 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг, Trichoclydum D10 - 22 мг, Ubidecarboxonium D10 - 22 мг, Vasculinum mytilus D4 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: Можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції з боку шкіри.

КОЕНЗИМ КОМПЗИТУМ, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ, МОЗ України № UA/6999/01/01 від 09.08.2017 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містить: Addum alpha-ketoglutaricum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum cis-acetonicum D8 - 22 мг, Acidum citricum D8 - 22 мг, Acidum fumaricum D8 - 22 мг, Acidum malicum D8 - 22 мг, Acidum succinicum D8 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Barium oxalysuccinum D10 - 22 мг, Beta vulgaris rubra D4 - 22 мг, Celastrolum D8 - 22 мг, Coenzym A D6 - 22 мг, Coenzym B D6 - 22 мг, Coenzym D6 - 22 мг, Hepar sulfur D10 - 22 мг, Magnesium oxoceticum dihydricum D6 - 22 мг, Manganum phosphoricum D6 - 22 мг, Naddum D8 - 22 мг, Natrium diethylsuccinat D6 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotianum D6 - 22 мг, Nicotianum D6 - 22 мг, Pulsatilla pratensis D6 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D10 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: В поодиножних випадках можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання.

ГЛЮКСАЛЬ КОМПЗИТУМ, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ, МОЗ України № UA/7275/01/01 від 17.01.2018 р. Склад: Glyoxal D10 - 22 мг, Methylyglyoxal D10 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: Реакції гіперчутливості, реакції у місці введення.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хелье ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина), Моделі затверджено Законом ТОВ «УКРАЇНСКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.04.2023 р.

Галицький Експозицій*

2023

ЛВІВСЬКИЙ 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:

• VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

• науково-практичні конференції;

• фахові школи;

• майстер-класи;

• демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

• Міністерства охорони здоров'я України

• Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

• Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

A-S PHILIPS uoslab

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Український інститут медичного обладнання

Інформаційні партнери:

Здоров'я України Health-ua.com

МЕД 0602 MED 0603 MED 0604 MED 0605 MED 0606 MED 0607 MED 0608 MED 0609 MED 0610 MED 0611 MED 0612 MED 0613 MED 0614 MED 0615 MED 0616 MED 0617 MED 0618 MED 0619 MED 0620 MED 0621 MED 0622 MED 0623 MED 0624 MED 0625 MED 0626 MED 0627 MED 0628 MED 0629 MED 0630 MED 0631 MED 0632 MED 0633 MED 0634 MED 0635 MED 0636 MED 0637 MED 0638 MED 0639 MED 0640 MED 0641 MED 0642 MED 0643 MED 0644 MED 0645 MED 0646 MED 0647 MED 0648 MED 0649 MED 0650 MED 0651 MED 0652 MED 0653 MED 0654 MED 0655 MED 0656 MED 0657 MED 0658 MED 0659 MED 0660 MED 0661 MED 0662 MED 0663 MED 0664 MED 0665 MED 0666 MED 0667 MED 0668 MED 0669 MED 0670 MED 0671 MED 0672 MED 0673 MED 0674 MED 0675 MED 0676 MED 0677 MED 0678 MED 0679 MED 0680 MED 0681 MED 0682 MED 0683 MED 0684 MED 0685 MED 0686 MED 0687 MED 0688 MED 0689 MED 0690 MED 0691 MED 0692 MED 0693 MED 0694 MED 0695 MED 0696 MED 0697 MED 0698 MED 0699 MED 0700 MED 0701 MED 0702 MED 0703 MED 0704 MED 0705 MED 0706 MED 0707 MED 0708 MED 0709 MED 0710 MED 0711 MED 0712 MED 0713 MED 0714 MED 0715 MED 0716 MED 0717 MED 0718 MED 0719 MED 0720 MED 0721 MED 0722 MED 0723 MED 0724 MED 0725 MED 0726 MED 0727 MED 0728 MED 0729 MED 0730 MED 0731 MED 0732 MED 0733 MED 0734 MED 0735 MED 0736 MED 0737 MED 0738 MED 0739 MED 0740 MED 0741 MED 0742 MED 0743 MED 0744 MED 0745 MED 0746 MED 0747 MED 0748 MED 0749 MED 0750 MED 0751 MED 0752 MED 0753 MED 0754 MED 0755 MED 0756 MED 0757 MED 0758 MED 0759 MED 0760 MED 0761 MED 0762 MED 0763 MED 0764 MED 0765 MED 0766 MED 0767 MED 0768 MED 0769 MED 0770 MED 0771 MED 0772 MED 0773 MED 0774 MED 0775 MED 0776 MED 0777 MED 0778 MED 0779 MED 0780 MED 0781 MED 0782 MED 0783 MED 0784 MED 0785 MED 0786 MED 0787 MED 0788 MED 0789 MED 0790 MED 0791 MED 0792 MED 0793 MED 0794 MED 0795 MED 0796 MED 0797 MED 0798 MED 0799 MED 0800 MED 0801 MED 0802 MED 0803 MED 0804 MED 0805 MED 0806 MED 0807 MED 0808 MED 0809 MED 0810 MED 0811 MED 0812 MED 0813 MED 0814 MED 0815 MED 0816 MED 0817 MED 0818 MED 0819 MED 0820 MED 0821 MED 0822 MED 0823 MED 0824 MED 0825 MED 0826 MED 0827 MED 0828 MED 0829 MED 0830 MED 0831 MED 0832 MED 0833 MED 0834 MED 0835 MED 0836 MED 0837 MED 0838 MED 0839 MED 0840 MED 0841 MED 0842 MED 0843 MED 0844 MED 0845 MED 0846 MED 0847 MED 0848 MED 0849 MED 0850 MED 0851 MED 0852 MED 0853 MED 0854 MED 0855 MED 0856 MED 0857 MED 0858 MED 0859 MED 0860 MED 0861 MED 0862 MED 0863 MED 0864 MED 0865 MED 0866 MED 0867 MED 0868 MED 0869 MED 0870 MED 0871 MED 0872 MED 0873 MED 0874 MED 0875 MED 0876 MED 0877 MED 0878 MED 0879 MED 0880 MED 0881 MED 0882 MED 0883 MED 0884 MED 0885 MED 0886 MED 0887 MED 0888 MED 0889 MED 0890 MED 0891 MED 0892 MED 0893 MED 0894 MED 0895 MED 0896 MED 0897 MED 0898 MED 0899 MED 0900 MED 0901 MED 0902 MED 0903 MED 0904 MED 0905 MED 0906 MED 0907 MED 0908 MED 0909 MED 0910 MED 0911 MED 0912 MED 0913 MED 0914 MED 0915 MED 0916 MED 0917 MED 0918 MED 0919 MED 0920 MED 0921 MED 0922 MED 0923 MED 0924 MED 0925 MED 0926 MED 0927 MED 0928 MED 0929 MED 0930 MED 0931 MED 0932 MED 0933 MED 0934 MED 0935 MED 0936 MED 0937 MED 0938 MED 0939 MED 0940 MED 0941 MED 0942 MED 0943 MED 0944 MED 0945 MED 0946 MED 0947 MED 0948 MED 0949 MED 0950 MED 0951 MED 0952 MED 0953 MED 0954 MED 0955 MED 0956 MED 0957 MED 0958 MED 0959 MED 0960 MED 0961 MED 0962 MED 0963 MED 0964 MED 0965 MED 0966 MED 0967 MED 0968 MED 0969 MED 0970 MED 0971 MED 0972 MED 0973 MED 0974 MED 0975 MED 0976 MED 0977 MED 0978 MED 0979 MED 0980 MED 0981 MED 0982 MED 0983 MED 0984 MED 0985 MED 0986 MED 0987 MED 0988 MED 0989 MED 0990 MED 0991 MED 0992 MED 0993 MED 0994 MED 0995 MED 0996 MED 0997 MED 0998 MED 0999 MED 1000 MED 1001 MED 1002 MED 1003 MED 1004 MED 1005 MED 1006 MED 1007 MED 1008 MED 1009 MED 1010 MED 1011 MED 1012 MED 1013 MED 1014 MED 1015 MED 1016 MED 1017 MED 1018 MED 1019 MED 1020 MED 1021 MED 1022 MED 1023 MED 1024 MED 1025 MED 1026 MED 1027 MED 1028 MED 1029 MED 1030 MED 1031 MED 1032 MED 1033 MED 1034 MED 1035 MED 1036 MED 1037 MED 1038 MED 1039 MED 1040 MED 1041 MED 1042 MED 1043 MED 1044 MED 1045 MED 1046 MED 1047 MED 1048 MED 1049 MED 1050 MED 1051 MED 1052 MED 1053 MED 1054 MED 1055 MED 1056 MED 1057 MED 1058 MED 1059 MED 1060 MED 1061 MED 1062 MED 1063 MED 1064 MED 1065 MED 1066 MED 1067 MED 1068 MED 1069 MED 1070 MED 1071 MED 1072 MED 1073 MED 1074 MED 1075 MED 1076 MED 1077 MED 1078 MED 1079 MED 1080 MED 1081 MED 1082 MED 1083 MED 1084 MED 1085 MED 1086 MED 1087 MED 1088 MED 1089 MED 1090 MED 1091 MED 1092 MED 1093 MED 1094 MED 1095 MED 1096 MED 1097 MED 1098 MED 1099 MED 1100 MED 1101 MED 1102 MED 1103 MED 1104 MED 1105 MED 1106 MED 1107 MED 1108 MED 1109 MED 1110 MED 1111 MED 1112 MED 1113 MED 1114 MED 1115 MED 1116 MED 1117 MED 1118 MED 1119 MED 1120 MED 1121 MED 1122 MED 1123 MED 1124 MED 1125 MED 1126 MED 1127 MED 1128 MED 1129 MED 1130 MED 1131 MED 1132 MED 1133 MED 1134 MED 1135 MED 1136 MED 1137 MED 1138 MED 1139 MED 1140 MED 1141 MED 1142 MED 1143 MED 1144 MED 1145 MED 1146 MED 1147 MED 1148 MED 1149 MED 1150 MED 1151 MED 1152 MED 1153 MED 1154 MED 1155 MED 1156 MED 1157 MED 1158 MED 1159 MED 1160 MED 1161 MED 1162 MED 1163 MED 1164 MED 1165 MED 1166 MED 1167 MED 1168 MED 1169 MED 1170 MED 1171 MED 1172 MED 1173 MED 1174 MED 1175 MED 1176 MED 1177 MED 1178 MED 1179 MED 1180 MED 1181 MED 1182 MED 1183 MED 1184 MED 1185 MED 1186 MED 1187 MED 1188 MED 1189 MED 1190 MED 1191 MED 1192 MED 1193 MED 1194 MED 1195 MED 1196 MED 1197 MED 1198 MED 1199 MED 1200 MED 1201 MED 1202 MED 1203 MED 1204 MED 1205 MED 1206 MED 1207 MED 1208 MED 1209 MED 1210 MED 1211 MED 1212 MED 1213 MED 1214 MED 1215 MED 1216 MED 1217 MED 1218 MED 1219 MED 1220 MED 1221 MED 1222 MED 1223 MED 1224 MED 1225 MED 1226 MED 1227 MED 1228 MED 1229 MED 1230 MED 1231 MED 1232 MED 1233 MED 1234 MED 1235 MED 1236 MED 1237 MED 1238 MED 1239 MED 1240 MED 1241 MED 1242 MED 1243 MED 1244 MED 1245 MED 1246 MED 1247 MED 1248 MED 1249 MED 1250 MED 1251 MED 1252 MED 1253 MED 1254 MED 1255 MED 1256 MED 1257 MED 1258 MED 1259 MED 1260 MED 1261 MED 1262 MED 1263 MED 1264 MED 1265 MED 1266 MED 1267 MED 1268 MED 1269 MED 1270 MED 1271 MED 1272 MED 1273 MED 1274 MED 1275 MED 1276 MED 1277 MED 1278 MED 1279 MED 1280 MED 1281 MED 1282 MED 1283 MED 1284 MED 1285 MED 1286 MED 1287 MED 1288 MED 1289 MED 1290 MED 1291 MED 1292 MED 1293 MED 1294 MED 1295 MED 1296 MED 1297 MED 1298 MED 1299 MED 1300 MED 1301 MED 1302 MED 1303 MED 1304 MED 1305 MED 1306 MED 1307 MED 1308 MED 1309 MED 1310 MED 1311 MED 1312 MED 1313 MED 1314 MED 1315 MED 1316 MED 1317 MED 1318 MED 1319 MED 1320 MED 1321 MED 1322 MED 1323 MED 1324 MED 1325 MED 1326 MED 1327 MED 1328 MED 1329 MED 1330 MED 1331 MED 1332 MED 1333 MED 1334 MED 1335 MED 1336 MED 1337 MED 1338 MED 1339 MED 1340 MED 1341 MED 1342 MED 1343 MED 1344 MED 1345 MED 1346 MED 1347 MED 1348 MED 1349 MED 1350 MED 1351 MED 1352 MED 1353 MED 1354 MED 1355 MED 1356 MED 1357 MED 1358 MED 1359 MED 1360 MED 1361 MED 1362 MED 1363 MED 1364 MED 1365 MED 1366 MED 1367 MED 1368 MED 1369 MED 1370 MED 1371 MED 1372 MED 1373 MED 1374 MED 1375 MED 1376 MED 1377 MED 1378 MED 1379 MED 1380 MED 1381 MED 1382 MED 1383 MED 1384 MED 1385 MED 1386 MED 1387 MED 1388 MED 1389 MED 1390 MED 1391 MED 1392 MED 1393 MED 1394 MED 1395 MED 1396 MED 1397 MED 1398 MED 1399 MED 1400 MED 1401 MED 1402 MED 1403 MED 1404 MED 1405 MED 1406 MED 1407 MED 1408 MED 1409 MED 1410 MED 1411 MED 1412 MED 1413 MED 1414 MED 1415 MED 1416 MED 1417 MED 1418 MED 1419 MED 1420 MED 1421 MED 1422 MED 1423 MED 1424 MED 1425 MED 1426 MED 1427 MED 1428 MED 1429 MED 1430 MED 1431 MED 1432 MED 1433 MED 1434 MED 1435 MED 1436 MED 1437 MED 1438 MED 1439 MED 1440 MED 1441 MED 1442 MED 1443 MED 1444 MED 1445 MED 1446 MED 1447 MED 1448 MED 1449 MED 1450 MED 1451 MED 1452 MED 1453 MED 1454 MED 1455 MED 1456 MED 1457 MED 1458 MED 1459 MED 1460 MED 1461 MED 1462 MED 1463 MED 1464 MED 1465 MED 1466 MED 1467 MED 1468 MED 1469 MED 1470 MED 1471 MED 1472 MED 1473 MED 1474 MED 1475 MED 1476 MED 1477 MED 1478 MED 1479 MED 1480 MED 1481 MED 1482 MED 1483 MED 1484 MED 1485 MED 1486 MED 1487 MED 1488 MED 1489 MED 1490 MED 1491 MED 1492 MED 1493 MED 1494 MED 1495 MED 1496 MED 1497 MED 1498 MED 1499 MED 1500 MED 1501 MED 1502 MED 1503 MED 1504 MED 1505 MED 1506 MED 1507 MED 1508 MED 1509 MED 1510 MED 1511 MED 1512 MED 1513 MED 1514 MED 1515 MED 1516 MED 1517 MED 1518 MED 1519 MED 1520 MED 1521 MED 1522 MED 1523 MED 1524 MED 1525 MED 1526 MED 1527 MED 1528 MED 1529 MED 1530 MED 1531 MED 1532 MED 1533 MED 1534 MED 1535 MED 1536 MED 1537 MED 1538 MED 1539 MED 1540 MED 1541 MED 1542 MED 1543 MED 1544 MED 1545 MED 1546 MED 1547 MED 1548 MED 1549 MED 1550 MED 1551 MED 1552 MED 1553 MED 1554 MED 1555 MED 1556 MED 1557 MED 1558 MED 1559 MED 1560 MED 1561 MED 1562 MED 1563 MED 1564 MED 1565 MED 1566 MED 1567 MED 1568 MED 1569 MED 1570 MED 1571 MED 1572 MED 1573 MED 1574 MED 1575 MED 1576 MED 1577 MED 1578 MED 1579 MED 1580 MED 1581 MED 1582 MED 1583 MED 1584 MED 1585 MED 1586 MED 1587 MED 1588 MED 1589 MED 1590 MED 1591 MED 1592 MED 1593 MED 1594 MED 1595 MED 1596 MED 1597 MED 1598 MED 1599 MED 1600 MED 1601 MED 1602 MED 1603 MED 1604 MED 1605 MED 1606 MED 1607 MED 1608 MED 1609 MED 1610 MED 1611 MED 1612 MED 1613 MED 1614 MED 1615 MED 1616 MED 1617 MED 1618 MED 1619 MED 1620 MED 1621 MED 1622 MED 1623 MED 1624 MED 1625 MED 1626 MED 1627 MED 1628 MED 1629 MED 1630 MED 1631 MED 1632 MED 1633 MED 1634 MED 1635 MED 1636 MED 1637 MED 1638 MED 1639 MED 1640 MED 1641 MED 1642 MED 1643 MED 1644 MED 1645 MED 1646 MED 1647 MED 1648 MED 1649 MED 1650 MED 1651 MED 1652 MED 1653 MED 1654 MED 1655 MED 1656 MED 1657 MED 1658 MED 1659 MED 1660 MED 1661 MED 1662 MED 1663 MED 1664 MED 1665 MED 1666 MED 1667 MED 1668 MED 1669 MED 1670 MED 1671 MED 1672 MED 1673 MED 1674 MED 1675 MED 1676 MED 1677 MED 1678 MED 1679 MED 1680 MED 1681 MED 1682 MED 1683 MED 1684 MED 1685 MED 1686 MED 1687 MED 1688 MED 1689 MED 1690 MED 1691 MED 1692 MED 1693 MED 1694 MED 1695 MED 1696 MED 1697 MED 1698 MED 1699 MED 1700 MED 1701 MED 1702 MED 1703 MED 1704 MED 1705 MED 1706 MED 1707 MED 1708 MED 1709 MED 1710 MED 1711 MED 1712 MED 1713 MED 1714 MED 1715 MED 1716 MED 1717 MED 1718 MED 1719 MED 1720 MED 1721 MED 1722 MED 1723 MED 1724 MED 1725 MED 1726 MED 1727 MED 1728 MED 1729 MED 1730 MED 1731 MED 1732 MED 1733 MED 1734 MED 1735 MED 1736 MED 1737 MED 1738 MED 1739 MED 1740 MED 1741 MED 1742 MED 1743 MED 1744 MED 1745 MED 1746 MED 1747 MED 1748 MED 1749 MED 1750 MED 1751 MED 1752 MED 1753 MED 1754 MED 1755 MED 1756 MED 1757 MED 1758 MED 1759 MED 1760 MED 1761 MED 1762 MED 1763 MED 1764 MED 1765 MED 1766 MED 1767 MED 1768 MED 1769 MED 1770 MED 1771 MED 1772 MED 1773 MED 1774 MED 1775 MED 1776 MED 1777 MED 1778 MED 1779 MED 1780 MED 1781 MED 1782 MED 1783 MED 1784 MED 1785 MED 1786 MED 1787 MED 1788 MED 1789 MED 1790 MED 1791 MED 1792 MED 1793 MED 1794 MED 1795 MED 1796 MED 1797 MED 1798 MED 1799 MED 1800 MED 1801 MED 1802 MED 1803 MED 1804 MED 1805 MED 1806 MED 1807 MED 1808 MED 1809 MED 1810 MED 1811 MED 1812 MED 1813 MED 1814 MED 1815 MED 1816 MED 1817 MED 1818 MED 1819 MED 1820 MED 1821 MED 1822 MED 1823 MED 1824 MED 1825 MED 1826 MED 1827 MED 1828 MED 1829 MED 1830 MED 1831 MED 1832 MED 1833 MED 1834 MED 1835 MED 1836 MED 1837 MED 1838 MED 1839 MED 1840 MED 1841 MED 1842 MED 1843 MED 1844 MED 1845 MED 1846 MED 1847 MED 1848 MED 1849 MED 1850 MED 1851 MED 1852 MED 1853 MED 1854 MED 1855 MED 1856 MED 1857 MED 1858 MED 1859 MED 1860 MED 1861 MED 1862 MED 1863 MED 1864 MED 1865 MED 1866 MED 1867 MED 1868 MED 1869 MED 1870 MED 1871 MED 1872 MED 1873 MED 1874 MED 1875 MED 1876 MED 1877 MED 1878 MED 1879 MED 1880 MED 1881 MED 1882 MED 1883 MED 1884 MED 1885 MED 1886 MED 1887 MED 1888 MED 1889 MED 1890 MED 1891 MED 1892 MED 1893 MED 1894 MED 1895 MED 1896 MED 1897 MED 1898 MED 1899 MED 1900 MED 1901 MED 1902 MED 1903 MED 1904 MED 1905 MED 1906 MED 1907 MED 1908 MED 1909 MED 1910 MED 1911 MED 1912 MED 1913 MED 1914 MED 1915 MED 1916 MED 1917 MED 1918 MED 1919 MED 1920 MED 1921 MED 1922 MED 1923 MED 1924 MED 1925 MED 1926 MED 1927 MED 1928 MED 1929 MED 1930 MED 1931 MED 1932 MED 1933 MED 1934 MED 1935 MED 1936 MED 1937 MED 1938 MED 1939 MED 1940 MED 1941 MED 1942 MED 1943 MED 1944 MED 1945 MED 1946 MED 1947 MED 1948 MED 1949 MED 1950 MED 1951 MED 1952 MED 1953 MED 1954 MED 1955 MED 1956 MED 1957 MED 1958 MED 1959 MED 1960 MED 1961 MED 1962 MED 1963 MED 1964 MED 1965 MED 1966 MED 1967 MED 1968 MED 1969 MED 1970 MED 1971 MED 1972 MED 1973 MED 1974 MED 1975 MED 1976 MED 1977 MED 1978 MED 1979 MED 1980 MED 1981 MED 1982 MED 1983 MED 1984 MED 1985 MED 1986 MED 1987 MED 1988 MED 1989 MED 1990 MED 1991 MED 1992 MED 1993 MED 1994 MED 1995 MED 1996 MED 1997 MED 1998 MED 1999 MED 2000 MED 2001 MED 2002 MED 2003 MED 2004 MED 2005 MED 2006 MED 2007 MED 2008 MED 2009 MED 2010 MED 2011 MED 2012 MED 2013 MED 2014 MED 2015 MED 2016 MED 2017 MED 2018 MED 2019 MED 2020 MED 2021 MED 2022 MED 2023 MED 2024 MED 2025 MED 2026 MED 2027 MED 2028 MED 2029 MED 2030 MED 2031 MED 2032 MED 2033 MED 2034 MED 2035 MED 2036 MED 2037 MED 2038 MED 2039 MED 2040 MED 2041 MED 2042 MED 2043 MED 2044 MED 2045 MED 2046 MED 2047 MED 2048 MED 2049 MED 2050 MED 2051 MED 2052 MED 2053 MED 2054 MED 2055 MED 2056 MED 2057 MED 2058 MED 2059 MED 2060 MED 2061 MED 2062 MED 2063 MED 2064 MED 2065 MED 2066 MED 2067 MED 2068 MED 2069 MED 2070 MED 2071 MED 2072 MED 2073 MED 2074 MED 2075 MED 2076 MED 2077 MED 2078 MED 2079 MED 2080 MED 2081 MED 2082 MED 2083 MED 2084 MED 2085 MED 2086 MED 2087 MED 2088 MED 2089 MED 2090 MED 2091 MED 2092 MED 2093 MED 2094 MED 2095 MED 2096 MED 2097 MED 2098 MED 2099 MED 2100 MED 2101 MED 2102 MED 2103 MED 2104 MED 2105 MED 2106 MED 2107 MED 2108 MED 2109 MED 2110 MED 2111 MED 2112 MED 2113 MED 2114 MED 2115 MED 2116 MED 2117 MED 2118 MED 2119 MED 2120 MED 2121 MED 2122 MED 2123 MED 2124 MED 2125 MED 2126 MED 2127 MED 2128 MED 2129 MED 2130 MED 2131 MED 2132 MED 2133 MED 2134 MED 2135 MED 2136 MED 2137 MED 2138 MED 2139 MED 2140 MED 2141 MED 2142 MED 2143 MED 2144 MED 2145 MED 2146 MED 2147 MED 2148 MED 2149 MED 2150 MED 2151 MED 2152 MED 2153 MED 2154 MED 2155 MED 2156 MED 2157 MED 2158 MED 2159 MED 2160 MED 2161 MED 2162 MED 2163 MED 2164 MED 2165 MED 2166 MED 2167 MED 2168 MED 2169 MED 2170 MED 2171 MED 2172 MED 2173 MED 2174 MED 2175 MED 2176 MED 2177 MED 2178 MED 2179 MED 2180 MED 2181 MED 2182 MED 2183 MED 2184 MED 2185 MED 2186 MED 2187 MED 2188 MED 2189 MED 2190 MED 2191 MED 2192 MED 2193 MED 2194 MED 2195 MED 2196 MED 2197 MED 2198 MED 2199 MED 2200 MED 2201 MED 2202 MED 2203 MED 2204 MED 2205 MED 2206 MED 2207 MED 2208 MED 2209 MED 2210 MED 2211 MED 2212 MED 2213 MED 2214 MED 2215 MED 2216 MED 2217 MED 2218 MED 2219 MED 2220 MED 2221 MED 2222 MED 2223 MED 2224 MED 2225 MED 2226 MED

С.О. Крамарьов, д.м.н., професор, І.Ю. Серякова, кафедра дитячих інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ефективність енісамію йодиду в лікуванні гострих респіраторних вірусних захворювань

У цьому огляді розглянемо ефективність застосування енісамію йодиду, ґрунтуючись на результатах сучасних міжнародних досліджень. Водночас цей матеріал зацікавить медичних працівників (із метою підвищення поінформованості) щодо доцільності застосування енісамію йодиду в терапії гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Крім того, в статті наведено результати вітчизняних і зарубіжних рандомізованих контрольованих досліджень застосування енісамію йодиду при грипі та COVID-19, а також продемонстровано механізм противірусної дії цього засобу.

Епідеміологія грипу та COVID-19

ГРВІ є однією з найчастіших причин звернень по медичну допомогу як серед дорослого, так і дитячого населення, тому питання пошуку актуальних підходів до лікування ГРВІ залишаються нагальними й сьогодні, особливо з огляду на сталу сезонність та періодичну циркуляцію різних штамів вірусів, що спричиняють масові спалахи захворювання [58-60].

Грип, COVID-19 та інші ГРВІ накладають значний економічний тягар на суспільство та систему охорони здоров'я. Витрати в разі респіраторних інфекцій пов'язані з необхідністю амбулаторного та стаціонарного лікування, а також з'являються значні непрямі витрати через втрату продуктивності під час хвороби [20].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на респіраторні інфекції припадає 6% загального тягара захворювань у світі. Щороку в світі помирають ≈6,6 млн дітей віком до 5 років, 95% з яких походять із країн зі слабкою економікою; 1/3 загальної кількості смертей припадає на ГРВІ [8]. У США без урахування грипу та COVID-19 ГРВІ спричиняють прямі витрати в сумі 17 млрд дол., непрямі – 8 млрд дол. щороку [55].

Пандемія COVID-19, що спіткала людство в 2020 році, зробила значний внесок не лише у фінансову сферу глобального тягара інфекції, а й посприяла впливу на стан психічного здоров'я через економічні, соціальні та психологічні наслідки [36]. На початок квітня 2023 року в Україні триває 4-й рік боротьби з вірусом SARS-CoV-2; налічується 5,44 млн лабораторно підтверджених випадків захворювання, з яких ≈112 тис. є летальними. Загальна кількість випадків у всьому світі сягнула >761 млн, з яких 6,88 млн завершилися летально [62]. За оцінками вчених, рівень інфікування COVID-19 у США зумовив загальні прямі медичні витрати в сумі 163,4 млрд дол. упродовж пандемії [51]. За даними Міністерства фінансів України, в 2021 році з метою протидії пандемії COVID-19 Кабінет Міністрів України витратив 46,4 млрд грн [41].

Що стосується грипу, то щороку уражаються 5-10% дорослого населення та 20-30% дітей у всьому світі. Летальність – 0,5-1 випадок/1000 захворюлих. Смертність підвищується не лише в разі розвитку грипу та пневмонії, а й унаслідок загострення хронічних захворювань, що зазвичай спостерігається під час грипу. Також для грипу характерною є сезонність; зокрема, в Україні пік захворюваності на грип припадає на період із грудня до березня [17].

За даними дослідження, опублікованого до пандемії COVID-19, грип складав 65% загального економічного тягара, причому переважання витрат, пов'язаних із цим захворюванням, спостерігалось у віковій групі від 19 до 49 років, де грип становив 85% економічного тягара захворювань, яких можна було уникнути за допомогою вакцинації (порівняно із 67% для вікової групи від 50 до 64 років і 55% серед осіб віком >65 років) [46].

У США загальні річні прямі медичні витрати на грип оцінюються в 3,2 млрд дол., тоді

як непрямі становлять 8,0 млрд дол. Для останніх 67% випадків спостерігалися серед хворих віком від 18 до 64 років. У Європейському Союзі витрати на сезонний грип оцінюються від 6 до 14 млрд євро/рік [20, 49].

За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, станом на березень 2023 року триває широке географічне розповсюдження вірусів грипу. В 15 (60%) регіонах України в системі рутинного епідемічного нагляду зафіксовано одночасну циркуляцію вірусів грипу типів А і В. У 5 регіонах України зберігається епідемічна активність середнього та низького рівнів. Показник захворюваності на ГРВІ разом із новою коронавірусною інфекцією становить 360,1/100 тис. населення. В системі рутинного епідемічного нагляду найбільший приріст захворюваності зафіксовано серед дітей віком до 17 років – 12,4% і серед дорослих – 7,9%. На території країни циркулюють віруси SARS-CoV-2, парагрип, RS-віруси, аденовіруси та риновіруси [47].

Відповідно до даних поширеності грипу в країнах Європи, ВООЗ повідомлено стосовно активної захворюваності в 20 із 37 країн, що свідчить про значну сезонну циркуляцію вірусу грипу в європейському регіоні. Зареєстровано значне переважання вірусу грипу типу В. Госпіталізовані пацієнти з підтвердженою інфекцією вірусу грипу були зареєстровані у відділеннях інтенсивної терапії (з більшою часткою вірусів типу В). 4 країни повідомили про рівень позитивного результату на вірус грипу >10% під час спостереження за ГРВІ (Литва, Румунія, Сербія та Україна) [58].

На початку лютого 2023 року Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) повідомили про 9 летальних випадків серед дітей, пов'язаних із грипом, у результаті чого загальний показник за сезон досяг 106 випадків, що є найбільшою кількістю смертей від грипу серед дітей з початку пандемії COVID-19. Більшість із цих дітей не були щеплені. Протягом останніх 10 сезонів грипу кількість дитячих смертей від цього захворювання за сезон коливалася від 1 (2020-2021 рік) до 199 (2019-2020 рік). До пандемії COVID-19 рекордно низька кількість педіатричних смертей становила 37 у сезоні 2011-2012 рік [14].

Засоби проти грипу

Найефективнішим методом протидії грипу є безпосереднє пригнічення збудника, що полягає у застосуванні специфічної противірусної терапії. Противірусні лікарські засоби можуть призначатися як для лікування грипу, так і для його профілактики.

У 2022 році CDC надали оновлені рекомендації щодо противірусної терапії грипу та ГРВІ. Пріоритетними групами для противірусного лікування грипу є госпіталізовані пацієнти, хворі з тяжкою, ускладненою чи прогресувальною хворобою або ті, хто мають підвищений ризик розвитку ускладнень. Емпіричне противірусне лікування слід розпочати якнайшвидше та без очікування результатів лабораторного підтвердження.

4 противірусні препарати від грипу, схвалені Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), рекомендовані для використання протягом сезону грипу 2022-2023 року. 3 препарати – це інгібітори нейрамінідази, які мають активність проти вірусів грипу А та В і блокують вірусний фермент нейрамінідазу: пероральний озельтамівір фосфат, інгаляційний занамівір і внутрішньовенний перамівір. 4-м препаратом є оральний балоксавір марбоксил, який активно діє проти вірусів грипу А і В, проте має інший механізм дії. Балоксавір – кеп-залежний інгібітор ендонуклеази, що перешкоджає транскрипції вірусної РНК і блокує реплікацію вірусу. Госпіталізованим пацієнтам із підозрою на грип або підтвердженням його діагнозом рекомендується призначення озельтамівіру перорально чи ентерально. Для амбулаторних хворих рекомендовано застосування озельтамівіру перорально, занамівіру – у вигляді інгаляцій, перамівіру – внутрішньовенно чи перорального балоксавіру (залежно від віку хворих та протипоказань) [13].

Амантадин і римантадин є лікарськими засобами, що належать до групи адамантанів; вони активні щодо вірусу грипу А, але ефективність грипу В у них відсутня. За спостереженнями останніх декількох сезонів захворюваності, серед циркулювальних штамів вірусів грипу А (H3N2) та А(H1N1)pdm09 спостерігалось підвищення резистентності до адамантанів, тому ці препарати не рекомендовані для лікування грипу А [3]. Із 2003-2004 року стійкість до цієї групи препаратів стрімко зросла в усьому світі. Відповідно до Центру співробітництва ВООЗ з епідемічного нагляду, епідеміології та контролю за грипом у CDC, відсоток резистентних до адамантанів ізолятів вірусу грипу А зріс з 0,4 до 12,3%, а за даними інших досліджень, глобальна частота резистентності вже через рік зросла до 96% у Китаї, до 72% у Південній Кореї, до 14,5% у США [3, 10]. Під час сезону грипу 2005-2006 року CDC визначив, що 92% вірусів грипу А (H3N2), виділених від пацієнтів у 26 штатах, продемонстрували мутацію амінокислоти S31N у гені M2, яка надає стійкість до адамантанів [10]. Частота резистентності продовжувала зростати в геометричній прогресії; з 2005 по 2006 рік майже 90,6% штамів H3N2 і 15,6% H1N1 були резистентними до адамантану [21]. Мутація, що надає резистентність, поступово виявлялася у все більшій кількості штамів вірусу грипу та до 2013 року майже 45% усіх ізолятів IAV були стійкими до адамантанів [22]. Резистентність до цієї групи залишається надзвичайно високою, тому амантадин і римантадин не рекомендуються для емпіричної терапії грипу.

Наразі резистентність циркулювальних вірусів грипу до озельтамівіру, занамівіру та перамівіру є низькою порівняно з адамантанами, але ситуація динамічна; зокрема, повідомлялося про низку спорадичних випадків інфікування вірусом H1N1 2009 року, стійким до озельтамівіру, в т. ч. із рідкісними епізодами обмеженої передачі [6, 13, 47].

За даними Глобальної мережі чутливості до інгібіторів нейрамінідази (із 1996 по 1999 рік),



С.О. Крамарьов

усі ізоляти людського грипу виявилися чутливими до групи інгібіторів нейрамінідази. Проте в 2005 та 2007 році частота резистентності до озельтамівіру в ізолятах H1N1 зросла на 0,4 та 0,6% відповідно [24]. В 2008 році було зафіксовано значне зростання на 7% резистентних до озельтамівіру штамів H1N1, а впродовж року цей показник зріс уже до 90% [44, 54]. Віруси грипу А, зокрема H1N1 і H5N1, продемонстрували стійкість через мутацію гістидину в тирозин у залишку 274 NA (H274Y), що надає високий рівень резистентності до озельтамівіру [5]. Повідомлялося також про стійкість озельтамівіру до вірусів грипу А(H3N2) і А(H1N1)pdm09 у дітей віком до 13 років [39, 53] та імунокомпрометованих осіб [40].

Новим препаратом із класу противірусних засобів для лікування грипу, що був затверджений FDA в 2018 році, є балоксавір марбоксил. Із квітня 2020 року препарат схвалено для клінічного застосування в Україні [45]. Він інгібує білок, що бере участь в ініціації вірусної транскрипції шляхом розщеплення кепованої мРНК, завдяки чому пригнічується реплікація вірусу грипу [1]. Рандомізоване контрольоване дослідження M.G. Ison і співавт. (2020) продемонструвало вищу ефективність балоксавіру порівняно з озельтамівіром у підлітків і дорослих із підтвердженим грипом В [33].

Препарат є новим і достатньо ефективним, однак випадки резистентності були задокументовані й щодо нього. Зокрема, описані випадки зниження сприйнятливості до балоксавіру, що спостерігалися під час клінічних випробувань за участю імунокомпрометованих дітей і дорослих [29, 30, 43].

Ще один противірусний препарат – фавіпіравір; належить до групи засобів прямої дії. Ця сполука є похідною піразинкарбоксаміду, проявляє активність проти РНК-вмісних вірусів. Механізм дії полягає у селективному пригніченні ферменту РНК-залежної РНК-полімерази. У 2014 році фавіпіравір схвалено в Японії для лікування атипичних форм грипу за неефективності лікування іншими противірусними засобами. Пізніше його почали вивчати щодо ефективності лікування Еболи та COVID-19 [26, 38]. Препарат є українератогенним і призначається винятково для надтяжких форм захворювання.

На сьогоднішні дані щодо резистентності цього препарату досить обмежені, але стійкість активно вивчається дослідниками в межах лабораторних умов. Наприклад, у досліді Р.Р. Cheung і співавт. (2014) виявили одну мутацію V43I у PB1, що була отримана в культурах клітин, інфікованих вірусом грипу під час селекції, яка зумовила підвищення стійкості до фавіпіравіру [18]. В іншій роботі вчені вивчали передумови, необхідні для стійкості до фавіпіравіру пандемічного вірусу грипу А H1N1. Отже, було виявлено дві мутації, які сприяють виникненню стійкості до фавіпіравіру. Науковці продемонстрували *in vitro* виникнення резистентності вірусу грипу до фавіпіравіру через мутацію Р653L та К229R у F субодиниці PB1 РНК-залежної РНК-полімерази (RdRP) у культурі клітин [28].

Результати проведених досліджень свідчать про невпинний розвиток резистентності вірусів грипу до противірусних препаратів.

Стійкість до наявних засобів із роками зростає, тому проблема лікування грипу залишається актуальною.

Противірусна активність енісамію йодиду

Наразі вчені активно вивчають нові засоби із противірусною активністю, що впливатимуть на вірусні білки. Одним із таких препаратів є енісамію йодид, що продемонстрував позитивний ефект у лікуванні респіраторних інфекцій.

З огляду на високу частоту захворюваності на ГРВІ та грип в Україні й світі гостро постає питання вибору дієвого лікування. Одним із засобів, що впродовж 25 років представлений на фармацевтичному ринку України, є препарат енісамію йодид (АТ «Фармак»), відомий під торговою назвою Амізон®. Розробку та дослідження цього препарату проводили вітчизняні фахівці ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (м. Київ) з урахуванням міжнародних стандартів; було залучено вчених із США та ЄС. У 1997 році Амізон® зареєстровано в Україні як ненаркотичний анагетик. У 2005 році була доведена його противірусна дія *in vitro* щодо вірусу грипу. З огляду на ці дані в 2008 році АТ «Фармак» розпочала глобальний неклінічний і клінічний розвиток енісамію йодиду як противірусного препарату при грипі та ГРВІ [63].

Енісамію йодид представлено в таблетованій формі в дозуванні 125 та 250 мг, а також у вигляді капсул у дозі 500 мг під назвою Амізон® Макс. Для дітей передбачена зручна лікарська форма з назвою Амізончик® у формі сиропу 10 мг/мл у флаконі 100 мл.

На сьогодні Амізон® застосовується пацієнтами як противірусний лікарський засіб, проте результати численних рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про більший спектр його властивостей і дозволяють ширше оцінити механізм дії та ефективність проти респіраторних вірусів, серед яких COVID-19, а також вірус грипу.

Енісамію йодид у лікуванні грипу

В дослідженні американських учених D. Boltz і співавт. (2018) оцінювали противірусну активність енісамію йодиду на експериментальній моделі нормальних бронхоепітеліальних клітин людини, а також проникність та цитотоксичність препарату. Було виявлено пригнічення енісамію йодидом реплікації кількох підтипів вірусів грипу А, включаючи сезонний H1N1, пандемічний H1N1 2009 року, H3N2 H5N1, H7N9, варіант, що був стійким до інгібіторів нейрамінідази H275Y NA (нумерація N1), та вірус грипу В з 90% ефективністю при застосуванні в діапазоні концентрацій 157-439 ммоль (دوزи є у 23-64 рази нижчими за цитотоксичні концентрації). Не спостерігалось характерного вірусного цитопатичного ефекту у випадку зараження оброблених клітин вірусами грипу. Також дослідники дійшли висновку, що енісамій впливає на ранню стадію життєвого циклу вірусу, оскільки при вивченні результату додавання препарату після інюкації вірусу А (H1N1) було визначено зниження титру вірусу в >100 разів, тому виявлена противірусна активність *in vitro* свідчить про імовірну клінічну ефективність проти інфекцій, зумовлених вірусом грипу [9].

Схоже дослідження, проведене європейськими вченими в первинно диференційованих нормальних бронхіальних епітеліальних клітинах людини та тхорів проти вірусу грипу, також представило ефективну противірусну дію. Енісамій 500 мкг/мл значно пригнічував реплікацію вірусу грипу та знижував експресію вірусного М-гена в бронхіальних епітеліальних клітинах. Лікування тхорів цим препаратом у дозуванні 200 мг/кг протягом 7 днів, розпочате через 24 год після інюкації вірусу грипу А (H3N2), продемонструвало значне зниження титрів вірусу у верхніх дихальних шляхах [19].

В іншій спільній роботі американських та німецьких науковців вивчали ефективність енісамію йодиду в пацієнтів віком від 18 до 60 років із підтвердженим діагнозом грипу.

Лікування препаратом зумовило зменшення виділення вірусу грипу порівняно із плацебо (71,2 проти 25%; $p < 0,0001$), швидше одужання пацієнтів (на 14-й день одужали 93,9% у групі енісамію порівняно із 32,5% у групі плацебо; $p < 0,0001$) та зменшення симптомів захворювання (із $9,6 \pm 0,7$ до $4,6 \pm 0,9$ балів у групі енісамію проти $9,7 \pm 1,1$ до $5,6 \pm 1,1$ балів у групі плацебо; $p < 0,0001$). Автори ідентифікували гідроксильований метаболіт енісамію VR17-04 та виявили, що він здатен інгібувати синтез РНК вірусу грипу, що свідчить про можливість енісамію метаболізуватися в організмі людини до інгібітора РНК-полімерази вірусу грипу, який зменшує виділення вірусу й покращує одужання хворих на грип [56]. Метаболіт VR17-04 пригнічував активність вірусу грипу *in vitro* також у дослідженні A.P. Walker і співавт. (2020), проведеному спільно з українськими та британськими вченими. В своїй

роботі науковці підтвердили інгібування РНК-полімераз вірусу грипу А препаратом енісамію йодиду [57].

Поточна ситуація з COVID-19

На початку березня 2020 року ВООЗ оголосила пандемію COVID-19. Перші випадки захворювання зафіксували в Китаї 31 грудня 2019 року. В Україні перші лабораторно підтверджені випадки задокументували в березні 2020 року [62].

Особливість COVID-19 – невинна мутація вірусу, що спричиняє появу нових циркулювальних штамів, які, своєю чергою, сприяють хвилеподібному перебігу пандемії. Кожна нова хвиля захворюваності характеризується переважанням певного штаму SARS-CoV-2 та має свої клінічні особливості. З початку пандемії COVID-19 ВООЗ виділила низку варіантів вірусу, що викликають стурбованість, і варіантів,

що зумовлюють інтерес, з огляду на оцінку їхньої потенційної здатності поширюватися, витіснити інші варіанти, спричинити нові хвилі з підйомом циркуляції, а також створювати необхідність коригування заходів щодо захисту здоров'я населення. З лютого 2022 року домінувальним варіантом вірусу залишається омікрон; він становить >98% загальнодоступних послідовностей і є найімовірнішим генетичним джерелом формування нових варіантів SARS-CoV-2. Прикладами таких підваріантів омікрону є ХВВ.1.5 та ВQ.1.1, які на сьогодні переважають у світі [61].

Поточний домінувальний варіант ХВВ.1.5, який ще називають кракеном, відрізняється високою активністю зв'язування вірусу із клітинами людини, що робить його набагато контагіознішим. Клінічна картина є схожою

Продовження на стор. 12.

25 років практичного застосування в Україні³

Амізон®

оригінальний противірусний засіб з прямою противірусною дією¹

Амізончик® (сироп) для лікування грипу та ГРВІ. 100 мл. Для дітей від 3-х років.

Амізон® (таблетки) для лікування і профілактики грипу. 20 таблеток, вагетта оболонкою, по 0,125 г.

Амізон® (таблетки) для лікування і профілактики грипу. 40 таблеток, вагетта оболонкою, по 0,25 г.

Амізон® Макс (капсули) для лікування грипу та ГРВІ. 20 капсул, по 0,5 г.

Амізон Макс довів противірусну ефективність при COVID-19 в багатоцентровому подвійному рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні²

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон; 2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон Макс; 3 - Реєстраційне посвідчення № Р/97770/16 від «6» березня 1997р. (наказ МОЗ України від 13 вересня 2000 р. № 1422).
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. Р.П. № UA/6493/01/01, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 90), Р.П. № UA/6493/01/02, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 478), Р.П. № UA/12415/01/01, від «4» липня 2017 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922), Р.П. UA/11862/01/01 №2779 від 02.12.2020. Виробник: АТ «Фармак». Місцезнаходження: Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. тел.: +38 (044)239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86/ e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua / УКР/ПРОМО/02/2023/AMIZON/001

Ефективність енісамію йодиду в лікуванні гострих респіраторних вірусних захворювань

Продовження. Початок на стор. 10.

на таку омیکрону та характеризується лихоманкою, загальною слабкістю, головним болем, міалгією, нежиттю, кашлем, чханням і можливими гастроінтестинальними розладами. На думку вірусолога Школи громадського здоров'я Блумберга Університету Джонса Хопкінса Енді Пекоша, ця мутація вірусу схожа на сезонний грип [34]. Ця схожість може значно ускладнювати встановлення діагнозу та заважати лікарю ідентифікувати збудника, крім того, маскуванню вірусу ставить під сумнів ефективність вакцини та ускладнює лікування. Саме тому актуальним є якнайраніше призначення протівірусного засобу із прямою протівірусною дією.

Незважаючи на війну в Україні, епідеміологічний нагляд за варіантами SARS-CoV-2 триває. Наприкінці січня 2023 року зафіксовано перший випадок інфікування новою сублінією варіанта SARS-CoV-2 XBB.1.5 у Сумській області. Наразі його виявлено в 6 областях: Закарпатській, Львівській, Одеській, Сумській, Тернопільській, Черкаській [48]. Отже, пандемія продовжується; очевидно, що вона супроводжуватиме людство ще довго. Хоча особливості нових варіантів передбачити складно до їхньої появи, розгляд імовірних прогнозів має вирішальне значення для планування та ухвалення ефективних рішень у сфері охорони здоров'я.

В нещодавньому дослідженні співробітників Університету Вашингтона, опублікованому на сервері препринтів medRxiv, дослідники змоделювали прогнози пандемії COVID-19 з урахуванням різних варіантів і сценаріїв втручання. В базовому варіанті розглядається думка, що нових варіантів вірусу не буде. Решта 3 сценарії мали спільні риси та полягали в поширенні нових варіантів SARS-CoV-2. За прогнозом одного з них, можливе виникнення нового вірусу, що буде схожим на омикрон, в іншому варіанті – на дельта, а за третім (найгіршим сценарієм) прогнозується варіант, що має назву «дельтакрон», який за поширеністю схожий на омикрон, а інтенсивністю передачі та тяжкістю – на варіант дельта [52]. Іншими дослідниками описано такі перспективи COVID-19, як повне викорінення або елімінація вірусу, життя з вірусом (за дотримання масової вакцинації) та продовження масштабного спалаху в разі недостатнього колективного імунітету [35].

Протівірусні препарати в рекомендаціях з ведення COVID-19

У березні 2023 року видано оновлені рекомендації Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб (IDSA) щодо лікування та ведення пацієнтів із COVID-19. До наявних настанов додано зауваження щодо стійкості до тиксагевімабу/цилгавімабу. Згідно з даними CDC, <10% циркулювальних варіантів у США є чутливими до тиксагевімабу/цилгавімабу – єдиного продукту, доступного для доконтактної профілактики, тому цей препарат більше не дозволений для використання до подальшого погодження FDA. Комбінації нейтралізуючих антитіл проти SARS-CoV-2, ухвалені раніше (бамланівімаб/етесевімаб і касирівімаб/імдевімаб), виявилися неактивними проти варіантів омикрон BA.1 і BA.2 *in vitro*, що робить їх також непридатними для постконтактної профілактики та лікування. В результаті FDA скасовано дозвіл на екстрене використання як для бамланівімабу/етесевімабу, так і для касирівімабу/імдевімабу, не залишаючи доступних нейтралізуючих антитіл з метою терапії COVID-19 [7].

Що стосується чинних настанов із протівірусного лікування, то експертною групою IDSA рекомендовано не застосовувати для

лікування пацієнтів із COVID-19 гідроксихлорохін і хлорохін. Результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про підвищення ризику розвитку побічних ефектів, подовження інтервалу QT, вищу частоту виявлення аритмії та шлунково-кишкових розладів у хворих [11, 15, 16].

Контактним особам не рекомендовано проводити постконтактну профілактику за допомогою лопінавіру/ритонавіру через підвищений ризик виникнення побічних реакцій. Також препарат не рекомендований до застосування на амбулаторному та госпітальному етапах. Це насамперед пов'язано зі шлунково-кишковими побічними явищами, ризиком ураження печінки, підшлункової залози та подовженням інтервалу QT [50].

Застосування тоцилізумабу чи сарилумабу (за відсутності доступу до першого) в комплексі зі стандартним лікуванням є рекомендованим серед госпіталізованих дорослих із прогресувальною тяжкою або критичною формою COVID-19, які мають підвищені маркери системного запалення [7].

Протівірусний засіб ремдесивір ухвалено для застосування в разі легкого чи середнього ступеня тяжкості COVID-19 в осіб із груп ризику, а також за тяжкої форми хвороби, в т. ч. із випадками необхідності застосування кисневої терапії. Однак для пацієнтів, які перебувають на інвазивній вентиляції легень та/або ЕСМО, комісія IDSA не рекомендує проведення терапії ремдесивіром [7].

Інформація щодо розвитку резистентності SARS-CoV-2 до протівірусної терапії наразі є досить обмеженою, проте американські науковці опублікували перші клінічні випадки незалежно отриманої РНК-залежної мутації РНК-полімерази V792I, що виникла в реципієнтах ниркового трансплантата після впливу ремдесивіру на тлі персистувального COVID-19 [31].

В оновленій версії настанови до рекомендацій також внесено молнупіравір для амбулаторних пацієнтів віком >18 років із легким і помірним перебігами захворювання COVID-19 або високим ризиком прогресування до тяжкого захворювання, які не мають іншої альтернативи лікування. Проте препарат є токсичним; його не схвалено для застосування хворим віком до 18 років, оскільки він може вплинути на ріст кісток і хрящів [7].

З огляду на продовження пандемії, постійну мутацію вірусів, поступовий розвиток резистентності до протівірусних засобів, підвищений ризик виникнення побічних реакцій та токсичність препаратів пошук альтернативних безпечних й ефективних засобів проти COVID-19 триває.

Енісамію йодид при COVID-19

З початку пандемії COVID-19 у період відсутності вакцинації проти SARS-CoV-2 вчені шукали альтернативні протівірусні стратегії з метою боротьби проти коронавірусної хвороби, оскільки основною мішенню енісамію є вірусна РНК-полімераза, яка відповідає за синтез вірусної РНК. У лабораторіях Великої Британії та України дослідники вивчили ефективність препарату проти SARS-CoV-2. В дослідженні *in vitro* виявлено пригнічення активності вірусу SARS-CoV-2 метаболітом VR17-04 енісамію. Як і нуклеотидний аналог ремдесивіру трифосфат, VR17-04 демонстрував ефективність проти РНК-полімерази SARS-CoV-2, що свідчить про перспективу успішного застосування препарату енісамію йодиду в лікуванні інфекції SARS-CoV-2 [57]. Однак ключовою перевагою енісамію є його пероральний шлях застосування, що надає можливість приймати препарат амбулаторно (на відміну від ремдесивіру, який потребує внутрішньовенного введення).

Інгібувальна дія енісамію щодо РНК SARS-CoV-2 була також підтверджена *in vitro*

в роботі S. Elli та співавт. (2021). Дослідження проводилося спільно з науковцями Німеччини, Італії, України та Великої Британії. На моделях клітини епітеліальної аденокарциноми людини (Caco-2) та нормальних бронхоепітеліальних клітин людини (NHBE) вчені досліджували вплив енісамію на вірус SARS-CoV-2. Культури клітин були оброблені енісамію йодидом (торгова назва Амізон®) і згодом інфіковані SARS-CoV-2. За допомогою світлової мікроскопії та кількісної ПЛР досліджували інфіковані культури та РНК вірусу, отже, через 48 год було виявлено цитопатичний ефект. Науковцями зафіксовано зменшення кількості копій вірусного геному в інфікованих клітинах залежно від концентрацій енісамію та зниження експресії вірусного нуклеопротеїну SARS-CoV-2 на клітині Caco-2 [23]. Ці результати корелювали з інгібувальною дією препарату на реплікацію вірусу грипу А в клітинах Caco-2, що було досліджено попередньо в роботі американських та європейських учених A.J.W. Te Velthuis і співавт. (2021). З метою оцінки пригнічення реплікації коронавірусу в NHBE культуру цих клітин інкубували з енісамію йодидом протягом 6 год, після чого інфікували вірусом (HCoV-NL63). Отже, було виявлено значний вплив енісамію на синтез вірусної РНК. Також автори використали метод мінігеномного аналізу для перевірки можливості енісамію пригнічувати синтез РНК SARS-CoV-2 *in vitro*. Залежно від концентрації препарату в середовищі інкубації культури клітин спостерігалось значне пригнічення сигналу мінігеному. Вчені виявили пригнічення реплікації коронавірусу на моделі Caco-2 і NHBE енісамію йодидом і пов'язали отриманий ефект із пригніченням елонгації РНК SARS-CoV-2 [56].

В міжнародному рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні взяли участь науковці України, Німеччини та США; вони оцінили клінічну ефективність лікування COVID-19 енісамію йодидом (торгова назва Амізон® Макс) у поєднанні зі стандартним лікуванням порівняно із плацебо-контролем. 592 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в 14 клінічних центрах різних регіонів України, рандомізували на прийом енісамію (500 мг на дозу 4 р/день) або плацебо. Результати випробування продемонстрували, що саме терапія із застосуванням препарату Амізон® Макс достовірно (p=0,00945) пришвидшує покращення стану хворих на COVID-19 на 2 бали за модифікованою шкалою BOO3 щодо оцінки тяжкості стану пацієнта порівняно з особами, котрі отримували плацебо. Крім того, застосування зазначеного препарату прискорює процес видужання пацієнтів, особливо при ранньому застосуванні, пришвидшує зменшення вираженості кашлю, має вираженішу ефективність у пацієнтів віком >50 років і дозволяє достовірно (p=0,016) запобігти погіршенню стану, розвитку вираженішої дихальної недостатності в процесі лікування COVID-19 [4, 32].

Сучасний стан протівірусної терапії інших ГРВІ на сьогодні залишається дискусійним. Для більшості з цих інфекцій засоби специфічної терапії відсутні; показане винятково симптоматичне лікування.

Поодинокі дослідження продемонстрували ефективність рибавіріну в лікуванні парогрипу в імуноскомпрометованих осіб, проте в актуальних настановах цей препарат відсутній; застосовується лише симптоматичне лікування [17]. Така сама ситуація спостерігається і з аденовірусною інфекцією, адже схвалені протівірусні препарати з доведеною ефективністю для лікування тяжкої аденовірусної інфекції відсутні; водночас немає жодних проспективних рандомізованих контрольованих досліджень потенційно корисної антиаденовірусної терапії. Найбільше в літературі описане використання внутрішньовенного рибавіріну та цидофовіру. Рибавірін – аналог гуанозину; має широку протівірусну дію проти РНК- і ДНК-вірусів, у т. ч. виявляє активність проти аденовірусу *in vitro*. Однак препарати не рекомендовані для рутинного застосування через високу частоту побічних реакцій. Найпоширенішим ускладненням після прийому рибавіріну є виникнення анемії, а застосування цидофовіру було обмежено у зв'язку з нефротоксичністю [27].

Використання рибавіріну схвалено FDA у формі аерозолі для лікування дітей з тяжким перебігом респіраторно-синцитіальної інфекції, але його застосування обмежується через тератогенний вплив на медичний персонал, невисоку ефективність щодо зниження тривалості госпіталізації та смертності, а також високу вартість [17].

Із 2021 року Американською академією педіатрії (AAP) схвалено палівізумаб для лікування дітей через підвищений рівень захворюваності на респіраторно-синцитіальну інфекцію. Це гуманізовані IgG1k моноклональні антитіла, що застосовуються для профілактики тяжких захворювань нижніх дихальних шляхів, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом [2]. Засіб є надзвичайно дорогим і перебуває на стадії досліджень, тому широких рекомендацій не має.

З огляду на низьку доказову базу зазначених препаратів, побічні реакції, високу вартість існує необхідність подальшого дослідження ефективності та доступної терапії ГРВІ.

Загальновідомий досвід використання енісамію в лікуванні парогрипу, риновірусів, аденовірусів, респіраторно-синцитіальної інфекції обмежений, проте дослідження щодо цього засобу тривають. На прикладі використання енісамію в лікуванні проявів ГРВІ вчені вивчили доцільність його застосування в лікуванні експериментального риносинуситу шляхом оцінки гістоморфологічного дослідження слизової оболонки порожнини носа та придаткових пазух у 24 кролів. Гістоморфологічну оцінку проводили на 25-ту добу дослідження стандартними методами світлової мікроскопії. Гістоморфологічне дослідження впливу енісамію на риносинусит у кролів, який вводили протягом 10 діб, виявило суттєвий терапевтичний ефект, який виражався зменшенням запального процесу в епітелії порожнини носа та слизової оболонки навколоносових пазух. Вивчення фармакологічних властивостей досліджуваного препарату на риносинусит продемонструвало високу швидкість настання позитивного ефекту порівняно із застосуванням симптоматичної терапії [64].

Отже, можна стверджувати, що Амізон® чинить протівірусну активність щодо збудників грипу, COVID-19 та інших респіраторних вірусів. За 25 років застосування в Україні Амізон® зарекомендував себе як ефективний та безпечний протівірусний лікарський засіб, що підтверджується потужною доказовою базою [4, 25, 32]. Амізон® Макс – перший вітчизняний протівірусний лікарський засіб, який пройшов повноцінне клінічне дослідження при COVID-19, під час якого було доведено ефективність його застосування.

ВІСНИК

online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Замісна ферментна терапія в хворих на цукровий діабет з екзокринною панкреатичною недостатністю

У березні відбулася науково-практична конференція «Пацієнт у ракурсі міждисциплінарного погляду», під час проведення якої доцент кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ігор Ярославович Лопух виступив із доповіддю «Екзокринна панкреатична недостатність у хворих на діабет: причини, можливості корекції».



І.Я. Лопух

Питання гастроентерологічних проблем у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) постають дуже гостро; про їх зростання свідчить статистика. Поширеними симптомами при ЦД є нудота, блювання, диспепсія, здуття живота, абдомінальний біль тощо. Часто водночас страждає підшлункова залоза, причому в основі її екзокринної недостатності можуть бути не тільки панкреатичні причини, а й метаболічні зміни, зумовлені ЦД.

Фактори сприяння патології органів травлення при ЦД є такими: розлади взаємодії осі «мозок – ШКТ», автономна (вагальна) і периферична нейропатія (гіпосенситивність, розлади моторики), структурні та функціональні розлади центральної нервової системи (діабетична енцефалопатія), порушення постпрандіального артеріального кровотоку (зокрема, в басейні *a. mesenterica*), гостра й хронічна дисглікемія, а також препарати фармакотерапії ЦД (Quan C., Talley N.J. et al., 2008).

В Європейському консенсусі (2017) йдеться про те, що причинами екзокринної панкреатичної недостатності можуть бути недостатність (відсутність) стимулів до секреції панкреатичного соку, зменшення кількості ацинарних клітин, швидке руйнування ферментів (у т. ч. ліпази) в тонкій кишці, недостатнє змішування панкреатичного секрету з їжею, асинхронія між моторною і секреторною функціями органів травлення, неадекватна відповідь на стимули. Ці стани можуть бути наслідком гострого і хронічного панкреатиту, муковісцидозу, раку підшлункової залози, операції панкреатектомії, метаболічних хвороб, зокрема ЦД 1 та 2 типу; запальних хвороб кишечника, післяопераційних станів (гастректомія, панкреатодуоденальна резекція, резекція тонкої кишки), целіакії, синдрому Золлінгера – Еллісона, інволютивних змін підшлункової залози (HaPanEU, 2017).

У зазначеному протоколі також зафіксовано важливість діагностики екзокринної панкреатичної недостатності. З огляду на значну резервну здатність підшлункової залози легка та середня екзокринна недостатність може бути певний час компенсованою. Однак пацієнти з компенсованою екзокринною недостатністю також мають підвищений ризик нутритивних дефіцитів, зокрема жиророзчинних вітамінів, із відповідними клінічними наслідками. Рекомендована ретельна нутритивна оцінка для своєчасного виявлення ознак мальабсорбції.

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози зумовлює мальдигестію (абдомінальний біль, стеаторея) та мальабсорбцію (діарея, поліфекалія, втрата маси тіла). Ці стани спричиняють порушення кишкового біоценозу, дефіцит вітамінів А, С, D, К і мінералів Са, Fe, зниження імунітету, розвиток серцево-судинних ускладнень. Це, своєю чергою, стає причинами зниження якості та тривалості життя, інвалідизації, ранньої смерті пацієнтів.

Також рекомендовано оцінювати серологічні маркери мальнутриції: рівні гемоглобіну, альбуміну, преальбуміну, ретинолзв'язувального білка, вітаміну D, мінералів (Mg, Zn, Fe) (Lindkvist et al., 2012).

У настанові ESPEN із клінічного харчування при гострому та хронічному панкреатиті (2020) зазначено, що ризик виникнення мальнутриції у разі хронічного панкреатиту є дуже високим. Ключовими причинами її розвитку є панкреатична недостатність, абдомінальний біль, вживання алкоголю, недостатнє споживання їжі, ЦД і куріння. Пацієнтам слід проводити скринінг мікро- та макронутритивних дефіцитів щонайменше кожні 12 міс.

Для об'єктивної діагностики екзокринної панкреатичної недостатності проводяться такі лабораторні та інструментальні тести:

- визначення фекальної еластази (панкреатоспецифічний фермент; не модифікується під час проходження кишечника; є стабільним за кімнатної температури – $N > 200$ мкг/г);

- кількісна оцінка виділення жиру в калі (коефіцієнт абсорбції жиру – КАЖ) – у нормі становить 4-5 г/100 г; цей метод є золотим стандартом діагностики екзокринної панкреатичної недостатності; передбачає дієту з умістом жиру 100 г/добу впродовж 5 днів; збір усіх порцій калу – протягом останніх 72 год;

- ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест (^{13}C -MTG-BT) – неінвазійний тест із вживанням харчового субстрату з ізотопом ^{13}C ; у процесі травлення і подальшого метаболізму трансформується в $^{13}\text{CO}_2$ і виводиться дихальною системою;

- секретин-стимульований МРХП-тест – визначення міри розширення панкреатичної протоки протягом 10 хв після введення секретину та кількості панкреатичного секрету в ДПК; повторні знімки – кожні 30 с, оральне контрастування.

Існує багато досліджень і метааналізів, які засвідчують, що в пацієнтів із ЦД (як 1, так і 2 типу) спостерігається зниження рівня фекальної еластази, яке прогресує залежно від тривалості ЦД. Визначення фекальної еластази визнано найбільш оптимальним високоспецифічним об'єктивним методом діагностики екзокринної панкреатичної недостатності (Philip D. Hardt, Nils Ewald, 2011).

У пацієнтів із ЦД 1 типу екзокринна панкреатична недостатність виникає рано, причому 10% хворих мають тяжку форму, 45% – помірну форму недостатності. Додатковими факторами ризику виникнення і ступеня тяжкості панкреатичної недостатності є рання поява ЦД 2 типу, тривалість хвороби, високі рівні HbA_{1c} (Piciucchi Matteo et al., 2015).

В одному з відносно нещодавніх досліджень продемонстровано кореляційний зв'язок між ступенем декомпенсації ЦД і певними супутніми порушеннями (ретинопатія, нейропатія, порушення вітальних функцій), а також такими показниками, як FBС, PPBS, HbA_{1c} . Висновок дослідників: що вищим є ступінь декомпенсації діабету, то вищим буде рівень екзокринної панкреатичної недостатності (Prasanna Kumar H.R. et al., 2018).

До біохімічних метаболічних патофізіологічних процесів, що сприяють розвитку екзокринної панкреатичної недостатності, належать зниження секреції ендогенного інсуліну, здатності регулювати метаболізм глюкози, а також експресії мікроДНК амілази – зменшення синтезу та вивільнення ферменту, зниження цитозольної концентрації кальцію, магнію, активності $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ази і тирозинкінази, нечутливості холецистокінінових рецепторів панкреатичних ацинарних клітин (Vujasinovic M. et al., 2016).

Існують певні гіпотези щодо виникнення екзокринної панкреатичної недостатності в хворих на ЦД. В основі патогенезу лежить дія інсуліну, який чинить трофічний ефект на тканину підшлункової залози, тоді як його нестача може зумовлювати її атрофію. Гормони острівців підшлункової залози чинять регуляторний вплив на екзокринну тканину підшлункової залози; ця функція може погіршуватися в хворих на ЦД. Діабетична автономна нейропатія, специфічна в межах підшлункової залози, може сприяти порушенню ентероанкреатичних рефлексів. Діабетична ангіопатія зумовлює погіршення кровопостачання підшлункової залози, ішемію та сприяє розвитку фіброзу й атрофії її тканини. Підвищена концентрація контрінсулярних гормонів і пептидів, зокрема глюкагону та соматостатину, може пригнічувати екзокринну функцію підшлункової залози. Діабетичний ацидоз може бути одним з етіологічних чинників панкреатиту. Можливе одночасне вірусне, автоімунне чи генетично опосередковане ураження екзокринної та ендокринної тканини підшлункової залози (Vujasinovic M. et al., 2016).

Відповідно до європейських настанов (HaPanEU, 2017) препарати вибору для лікування екзокринної панкреатичної недостатності – кишковорозчинні мікросфери чи мінімікросфери < 2 мм. Окрім того, ефективними є мікро- чи мінітаблетки діаметром 2,3-2,5 мм. Оптимальна доза для основних панкреатичних ензимів складає 40 000-50 000 PhU ліпази на основний прийом їжі та половина доза передбачена для перекусів. Перевіреною у клінічній практиці препаратом, який відповідає усім цим критеріям, є Мезим® капсули (10 000/25 000). Розчинення капсули в шлунку забезпечує швидке вивільнення кислотостійких монорозмірних мінітаблеток; їхній малий розмір забезпечує рівномірне переміщення з їжею в шлунку та одномоментну евакуацію з нього. У дванадцятипалій кишці відбувається швидке та повне вивільнення панкреатичних ферментів.

Мінітаблетки препарату Мезим® капсули виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки чому мають однаковий діаметр (2 мм); вкриті функціональною оболонкою, що забезпечує контроль швидкості вивільнення ліпази в складі панкреатину, рівномірність перемішування з їжею та оптимальну активацію ферментів. Завдяки цій технології капсули вивільняються своєчасно, повною мірою та за правильного рН.

Рекомендована стартова доза для дітей віком до 4 років – 1000 ОД ліпази/1 кг маси тіла/добу, а для дітей віком > 4 роки – 500 ОД ліпази/1 г жирів у добовому об'ємі їжі. Дітям шкільного віку та підліткам рекомендується 10 000-25 000 ОД на прийом їжі.

Практика показує, що при хронічному панкреатиті ефективність замісної ферментної терапії у хворих на ЦД зазвичай є нижчою, що може потребувати корекції дози та подальшого ретельного контролю ефективності лікування.

До методів оцінки ефективності замісної ферментної терапії належать аналіз клінічних і лабораторних ознак зменшення проявів мальнутриції, КАЖ, (жирно) кислотний стеатокрит, ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест (^{13}C -MTG-BT). Однак проведення більшості таких тестів в Україні обмежено відсутністю лабораторних можливостей.

Згідно з європейськими настановами (HaPanEU, 2017), для оцінки ефективності замісної ферментної терапії достатньо оцінити нормалізацію нутритивних показників і зменшення клінічних проявів. Якщо симптоми зберігаються за адекватної терапії, для оцінки ефективності лікування рекомендовано провести функціональні дослідження (^{13}C -MTG-BT, кислотний стеатокрит або визначення КАЖ).

Висновки

- Екзокринна панкреатична недостатність присутня в значній кількості (30-50%) хворих на ЦД 1 та 2 типів.
- У хворих із ЦД 1 типу екзокринна панкреатична недостатність корелює з тяжкістю захворювання.
- Замісну ферментну терапію слід розглядати як один із перспективних методів компенсації нутритивних порушень і дефіцитних станів у хворих на ЦД.
- Для проведення замісної ферментної терапії рекомендовано застосовувати ферментні препарати IV покоління (Мезим® капсули 10 000/25 000).
- Ефективність замісної ферментної терапії у хворих на ЦД зазвичай є нижчою, ніж при хронічному панкреатиті (гастропарез, діабетична ентеропатія), що може потребувати корекції дози, ретельного контролю ефективності лікування.

Підготував Олександр Соловійов

Сучасні перспективи лікування пацієнтів з акне

Серед хронічних запальних дерматозів неінфекційного ґенезу акне є одним із найрозповсюдженіших захворювань шкіри в підлітків та осіб молодого віку. За літературними даними, акне виявляють у 60-80% підлітків, а також у 5% жінок і в 3% чоловіків раннього дорослого та дорослого періодів життя. Майже в 20% осіб розвиваються тяжкі форми акне (конглобатні та абсцедувальні), які в кожному 4-му випадку спричиняють формування спотворювальних рубців. Захворювання часто супроводжується психоемоційними розладами та депресивними станами, обумовленими неефективною противугревою терапією та персистенцією висипів, а також суттєво знижують якість життя хворих. Особливо це стосується тяжких форм захворювань, які спричиняють значні косметичні вади. Зазначені фактори потребують призначення найдієвіших та найефективніших методів лікування акне.

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено значну кількість лікарських препаратів і косметичних засобів, призначених для терапії акне різного ступеня тяжкості. Особливе місце серед них посідають похідні ретиноевої кислоти (ретиноїди), терапевтична ефективність яких пов'язана з їхньою здатністю активувати ретиноїдорецептори ретиноевої кислоти (RAR) типу γ , що локалізуються в протоці сально-волосяного фолікула. Зрештою, це зумовлює зменшення зчепленості між кератиноцитами та прискорює їхню десквамацію. Системний ретиноїд I покоління ізотретиноїн впливає на всі ланки патогенезу акне, тому вважається сьогодні найефективнішим засобом лікування акне. Відповідно до рекомендацій Американської академії дерматології (AAD), цей препарат рекомендовано для лікування вузликів, стійких до лікування вугрів, вугрів із рубцями чи вугрів, що спричиняють стрес [1].

Як проліки ізотретиноїн перетворюється в клітині на активні метаболіти, які зв'язуються з ядерними рецепторами RAR і RXR, індукуючи транскрипцію цільових генів, зокрема білків FoxO, що, своєю чергою, модулюють експресію інших генів [2]. Клінічним ефектом часто є загострення або тривала ремісія, яка пояснюється апоптозом себоцитів,

збільшенням епідермального обміну, зменшенням колонізації *Cutibacterium acnes* та неспецифічної протизапальної дії [3, 4]. Ефективність ізотретиноїну залежить від курсової дози та тривалості лікування.

Ізотретиноїн належить до погано розчинних у воді сполук, тому його біодоступність значно залежить від супутнього прийому їжі. Засвоєння звичайного ізотретиноїну при його використанні окремо від прийому їжі становить у середньому 25%, тоді як з їжею може перевищувати 40%. Окрім того, індивідуальні особливості метаболізму ізотретиноїну в організмі є украй варіабельними, що також значно ускладнює дотримання ефективної курсової дози препарату.

Для досягнення оптимального шлунково-кишкового всмоктування необхідно, щоб їжа була досить жирною (не менше 50 г жирів/1000 ккал вживаної їжі) [5]. Недотримання цього режиму вживання має наслідок – високий рівень рецидивів, який безпосередньо корелює зі зниженням загальної системної експозиції ізотретиноїну. Отже, недотримання або непостійне дотримання прийому рекомендованої їжі може збільшити ризик рецидиву після лікування та поставити під загрозу довгострокову ефективність терапії [6].

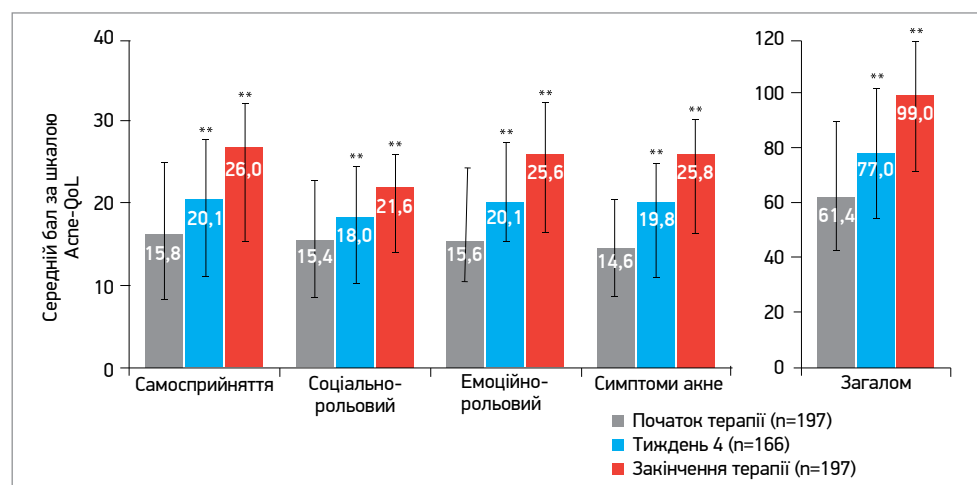


Рис. Покращення показника Acne-QoL протягом курсу лікування ізотретиноїном Lidose®

Примітка: ** $p < 0,0001$.

Відомо, що кумулятивна доза традиційного ізотретиноїну, що відображає загальну системну експозицію, є важливим фактором ризику рецидиву акне, причому нижчі кумулятивні дози (<120 мг/кг загальної дози) пов'язані з вищою частотою рецидивів порівняно з вищими кумулятивними дозами [7, 8].

За даними масштабного канадського дослідження за участю 17 351 пацієнта з акне, яким уперше було призначено звичайний ізотретиноїн, у 7100 (41%) випадків виникли рецидиви захворювання, що навряд чи можна назвати задовільним результатом терапії [9].

Для покращення терапевтичного ефекту було розроблено інноваційну форму ізотретиноїну – ізотретиноїн Lidose®, яка була схвалена FDA у 2012 р. і забезпечує високу біодоступність та меншу індивідуальну мінливість метаболізму в організмі, зменшуючи в такий спосіб імовірність розвитку побічних ефектів. Шлунково-кишкова абсорбція ізотретиноїну Lidose® менше залежить від кількості та/або типу спожитої їжі, ніж традиційного ізотретиноїну, що дозволяє пацієнтам досягати таких самих терапевтичних результатів навіть за недотримання рекомендованої дієти [10].

Це може покращити прихильність, особливо в підлітків або зайнятих дорослих, які приймають ізотретиноїн і часто не дотримуються необхідних рекомендацій з харчування [11, 12]. Через вищу біодоступність ізотретиноїн Lidose® здатен покращити результати терапії тяжких і резистентних форм акне, зменшуючи водночас ризик рецидивів. Про це переконливо свідчать результати відкритого дослідження IV фази з оцінки ефективності ізотретиноїну Lidose® у хворих із тяжким вузловим акне. Пацієнти отримували ізотретиноїн Lidose® 2 р/день без їжі протягом 20 тиж [13]. Після проходження курсу лікування за хворими спостерігали протягом 104 тиж, щоб визначити потребу в призначенні повторного лікування ізотретиноїном або будь-яким іншим препаратом. Упродовж 104-тижневого періоду спостереження лише 4,2% (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,7-8,5) пацієнтів потребували повторного лікування ізотретиноїном. Найчастіше така необхідність спостерігалася в пацієнтах чоловічої статі віком від 14 до 18 років. Узагалі 17,5% (95% ДІ 12,0-24,1) хворих потребували додаткового лікування будь-яким іншим препаратом проти акне. Дослідники дійшли висновку, що частота рецидивів протягом 104-тижневого періоду спостереження після 20-ти тиж лікування ізотретиноїном Lidose® (прийом препарату натще) знаходиться на нижній межі діапазону опублікованих показників рецидивів для традиційного ізотретиноїну, який приймається одночасно з їжею, забезпечуючи водночас кращу довгострокову ефективність. Отже, ізотретиноїн Lidose® слід вважати раціональним варіантом лікування тяжких форм акне.

Слід зазначити, що висока ефективність лікування ізотретиноїном Lidose® цілком прогнозовано спричинятиме покращення якості життя пацієнтів з акне. Це підтверджують результати дослідження A.L. Zaenglein і співавт. (2020), у якому брали участь пацієнти з тяжкою формою акне [14]. Учасники отримували капсули ізотретиноїну Lidose® 2 р/день без прийому їжі (>1 год до наступного прийому їжі)

чи щонайменше через 2 год після прийому їжі) протягом 20 тиж. Для досягнення цільової кумулятивної дози від 120 до 150 мг/кг пацієнти отримували початкову дозу 0,5 мг/кг/добу протягом 4 тиж, а потім – 1,0 мг/кг/добу впродовж 16 тиж. Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна якості життя хворого від базового рівня до моменту закінчення курсу лікування (на 4-му, 8-му, 12-му, 16-му та 20-му тиж). Для відстеження регресу уражень пацієнти заповнювали валідований опитувальник QoL для акне (Acne-QoL) [15]. Анкета містила 19 запитань, що охоплювали 4 домени: самосприйняття (5 запитань), емоційно-рольовий (5 запитань), рольові соціальні (4 запитання) та симптоми акне (5 запитань).

Середній (SD) загальний бал Acne-QoL достовірно покращився із 61,6 на початку дослідження до 101,8 після проходження курсу лікування ($p < 0,0001$). Значне поліпшення середнього загального показника Acne-QoL було досягнуто вже на 4-му тиж і продовжувалося згодом, причому позитивна динаміка спостерігалася за всіма доменами ($p < 0,0001$ для всіх візитів) (рис.).

Добре відомо, що терапія ізотретиноїном часто супроводжується такими побічними ефектами, як гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, сухість шкіри, носові кровотечі, втомлюваність тощо. При застосуванні ізотретиноїну Lidose® частота зазначених побічних явищ є значно нижчою, що є запорукою високої прихильності до лікування та досягнення кращих результатів терапії (табл.) [16].

Таблиця. Побічні ефекти при застосуванні ізотретиноїну та ізотретиноїну Lidose®

Побічні ефекти	Ізотретиноїн Lidose® (%)	Ізотретиноїн (%)
Частота побічних ефектів	55	64
Сухість шкіри	25	31
Гіперхолестеринемія	10	21
Біль у спині	6	5
Дерматит	4	11
Головний біль	4	2
Втомлюваність	2	2
Свербіж	2	4,5
Зміна настрою	2	1,5
Носова кровотеча	0	7
Підвищення АСТ	0	9
Підвищення АЛТ	0	3

В Україні інноваційний ізотретиноїн Lidose® представлений препаратом Акнетін (компанія «Ядран», Хорватія). Акнетін має кращу біодоступність, тому підвищує прихильність до лікування та покращує терапевтичну ефективність у пацієнтів з акне. Особливо він показаний особам, які не бажають або не можуть постійно приймати ізотретиноїн із рекомендованою їжею. Акнетін дозволяє знизити курсову дозу ізотретиноїну на 20% при збереженні показників ефективності терапії, а також зменшує ризик виникнення небажаних явищ (оскільки ступінь їхньої вираженості за прийому ізотретиноїну має дозозалежний характер).

Список літератури знаходиться в редакції

Підготував В'ячеслав Килимчук



Акнетін®

Ізотретиноїн LIDOSE

Технологія LIDOSE дозволяє знизити дозу на 20% при збереженні терапевтичного ефекту^{1,2}

10 мг звичайного Ізотретиноїну = 8 мг Ізотретиноїну Lidose

20 мг звичайного Ізотретиноїну = 16 мг Ізотретиноїну Lidose

- Знижена на 20% доза дозволяє знизити прояви побічних ефектів.³
- Засвоєння менш пов'язане з прийомом їжі.⁴

1. SMB-ISO-SD11, 2001 Бельгія. Одноразова доза, 2 схеми терапії, перехресне різноманітне дослідження за умови прийому препарату з їжею.

2. SMB-ISO-SD12, 2001 Бельгія. Одноразова доза, 2 схеми терапії, перехресне різноманітне дослідження за умови прийому препарату з їжею.

3. Інструкція для медичного застосування препарату Акнетін®. Наказ МОЗ України №939 від 05.12.2014.

4. Webster G, Leyden J, Gross J. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin treatment (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):762-767 under the same conditions.

Інформація виключно для спеціалістів охорони здоров'я для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №UA/10316/01/01 та 10316/01/02 від 05.12.2014. Наказ №939. Виробник С.М.Б. Технодрі С.А. Р. Юду Парк Ендастрієль 39, Б-6900 Мареш-ен-Фаме, Бельгія на заяву «Ядран-Галеніскай Лабораторій д.д.» Хорватія. Представництво в Україні: вул. Лаврська 16., м.Київ, 01015 Україна

Розрахувати дозу можна за посиланням <http://acnetnet.com.ua/specialist>

К.О. Бардова, к.м.н., кафедра дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
В.О. Костенко, д.м.н., кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету

Перспективи застосування пробіотиків на основі спор бактерій роду *Bacillus* у дерматології та косметології

Згідно з консенсусом, запропонованим Міжнародною науковою асоціацією пробіотиків і пребіотиків (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP), термін «пробіотики» слід використовувати для визначення живих мікроорганізмів, які при надходженні в адекватних кількостях позитивно впливають на здоров'я організму господаря [1]. Це визначення використовується також Всесвітньою гастроентерологічною організацією (World Gastroenterology Organization, WGO) [2].

Останніми роками поширюється застосування пробіотиків у дерматології та косметології як засобів, що забезпечують профілактичний і терапевтичний вплив на шкіру. Цьому, зокрема, присвячено низку сучасних оглядових публікацій [3-9]. Така дія досягається не лише в разі перорального надходження пробіотичних мікроорганізмів, а й за їх місцевого контакту зі шкірою. Показово, що не тільки ушкоджена шкіра, а й здорова позитивно реагує на пероральне надходження до організму пробіотичних бактерій [10].

Широкому застосуванню пробіотиків у дерматології та косметології сприяють результати фундаментальних досліджень, що встановили існування функціонально-метаболических зв'язків між мікробіотою кишечника і станом шкіри (вісь «кишечник – шкіра»), а також антиоксидантна, протизапальна, антипроліферативна та гістопротекторна функції нормальної кишкової / шкірної мікробіоти, її здатність забезпечувати захист біополімерів сполучної тканини й стримувати старіння шкіри.

Сучасні уявлення про взаємозв'язок між мікробіотою кишечника та станом шкіри

Шлунково-кишковий тракт людини містить >100 трлн мікроорганізмів (більшість з них є бактеріями, але виявляються також віруси, гриби та найпростіші) [11, 12]. Щільність бактеріальних клітин у товстій кишці оцінюється від 10^{11} до 10^{12} /мл, що робить цей відділ кишечника одним із найгустонаселеніших середовищ існування мікробів на Землі [13]. Майже 10 млн генів уже ідентифіковано в мікробіомі кишечника [14], тоді як геном людини складається з ≈23 000 генів [12].

Кишкова мікробіота виконує такі важливі функції, як ферментативне розщеплення клітковини, крохмалю, залишків харчових білків і жирів, органічних кислот, біосинтез вітамінів групи B, K, ніотинової кислоти, амінокислот та інших метаболітів, захист організму господаря від патогенних мікроорганізмів (через мікробний антагонізм, модифікацію pH, секрецію антимікробних сполук, клітинну сигналізацію), вплив на вроджений і адаптивний імунітет [15, 16].

Порушення видового та територіального складу кишкової мікробіоти (дисбіоз) спричиняє розлади бар'єрної функції товстої кишки [15, 17], бере участь у патогенезі низки захворювань, як-от псевдомембранозний (антибіотикоасоційований) коліт [18], виразковий коліт [19], колоректальний рак [20], ожиріння та цукровий діабет 2 типу [21], атеросклероз [22], стеатогепатит [23], автоімунні захворювання [24, 25], остеоартрит [26], патологія нервової системи (розсіяний склероз, нейродегенеративні захворювання, епілепсія, депресія, аутизм, шизофренія) [27-29].

Як відомо, мікроорганізми колонізують кишечник людини при народженні [30]. В ранньому віці склад його мікробіому змінюється із часом, доки він не стає відносно стабільним [31]. Кишечник містить ≈1000 різних видів бактерій, які належать до таких відділів, як *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Spirochaetes*, *Cyanobacteria* та *Saccharibacteria* [30-32]. Однією з найпомітніших змін у мікробіомі кишечника є співвідношення між *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, оскільки

в разі ожиріння повідомляється про збільшення представників відділу *Firmicutes* [33].

Нині відомо, що мікробіом кишечника виробляє щонайменше 30 біорегуляторних сполук, як-от коротколанцюгові жирні кислоти, вторинні жовчні кислоти, триметиламін, кортизон, глюкагоноподібний пептид-1, пептид YY, грелін, лептин, деякі нейромедіатори (гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), серотонін, дофамін і норадреналін) [34]. Деякі представники кишкової мікробіоти здатні реагувати на гормони, що секретуються господарем. Біорегулятори, які продукуються мікробіотою кишечника, вивільняються в кров і можуть діяти на віддалені органи та системи, в т. ч. на шкіру [35].

В таблиці 1 перераховано продукти метаболізму кишкової мікробіоти, що мають здатність долати кишковий бар'єр, надходити до системного кровотоку та впливати на шкіру [35].

Таблиця 1. Потенційний вплив метаболітів, що виробляються кишковою мікробіотою, на кишечник і шкіру (адаптовано за [35])		
Бактеріальні метаболіти	Задokumentований або можливий ефект на кишечник	Задokumentований або можливий ефект на шкіру
Коротколанцюгові жирні кислоти	Протизапальна дія	Протизапальна дія
ГАМК	Модуляція нейро-медіаторів	Обмеження свербіння
Дофамін	Модуляція нейро-медіаторів	Пригнічення росту волосся
Серотонін	Модуляція нейро-медіаторів	Меланогенез
Фенол і паракрезол	Біомаркер дисбіозу кишечника	Порушення бар'єрної функції епідермісу

За допомогою численних досліджень доведено існування взаємних зв'язків між мікробіотою товстої кишки та функціонально-метаболическим станом і структурою шкіри через вплив на імунну систему організму [36-38].

Коротколанцюгові жирні кислоти (монокарбонові кислоти з довжиною ланцюга до 6 атомів карбону) є продуктами бродиння неперетравлених полісахаридів кишковими бактеріями. Найпоширеніші з цих сполук у шлунково-кишковому тракті (≥95%) – ацетат, пропіонат і бутират, тоді як форміат, валерат, капроат та інші складають решту [39]. Ацетат і пропіонат продукуються здебільшого представниками відділу *Bacteroidetes*, тоді як бактерії відділу *Firmicutes*, у т. ч. представники рядів *Bacillales* і *Lactobacillales*, є основними джерелами бутирату [40]. Саме він найбільшою мірою посилює функцію епітеліального бар'єра [41, 42], при цьому надмірне споживання жиру та цукру за дефіциту в раціоні клітковини (дієта «західного типу») порушує нормальне співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. Це супроводжується підвищенням проникності кишкового бар'єра [43], що сприяє розвитку запальних та імунних захворювань [44]. Кількість коротколанцюгових жирних кислот зменшується також за розвитку кишкового дисбіозу, пов'язаного із застосуванням антибіотиків широкого спектра [45].

Нещодавно було показано, що харчові волокна і коротколанцюгові жирні кислоти здатні модулювати імунну відповідь при

різних запальних станах не лише в кишечнику, а й дистантно в таких органах, як легені [46] та шкіра [47]. Протизапальну дію цих кислот пов'язують із пригніченням бутиратом, пропіонатом ферменту гістондеацетилази [48, 49] та/або активацією метаболічних G-білок-зв'язувальних рецепторів GPR109A (ніацинового рецептора) бутиратом [50], а також GPR41 (відомого як рецептор вільних жирних кислот 3, FFAR3) і GPR43 (або FFAR2) ацетатом, пропіонатом, бутиратом [49, 51]. Наслідком пригнічення гістондеацетилази з одночасною активацією гістонацетильтрансферази є епігенетичні посттрансляційні модифікації, що супроводжується зниженням експресії прозапальних цитокінів та обмеженням системної запальної відповіді [52, 53].

Продемонстровано, що GPR109A здатний активувати макрофаги товстої кишки та дендритні клітини, індукувати диференціювання Т-регуляторних лімфоцитів – продуцентів протизапального цитокіну інтерлейкіну (IL)-10 [54]. Цей самий рецептор здатний блокувати ліпополісахарид (LPS)-індуковану активацію транскрипційного фактора каппа-B (NF-κB) [55]. Пов'язаний з ним сигнальний шлях відіграє ключову роль не тільки в запаленні товстої кишки, а також у розвитку низки захворювань шкіри, включаючи псоріаз, запальні процеси, як-от синдром Блоха – Сульцбергера (лат. *incontinentia pigmenti* – нетримання пігменту), сонячні опіки, алергічний контактний дерматит, автоімунні захворювання, рак шкіри [56, 57]. Це надає підстави вважати, що GPR109A може бути потенційною терапевтичною мішенню для лікування захворювань шкіри.

Слід зазначити, що нещодавно отримані докази свідчать про те, що в дітей і немовлят, які страждають на atopічний дерматит або схильні до розвитку алергічної сенсibiлізації, виявляється кишкова мікробіота зі зниженою здатністю виробляти коротколанцюгові жирні кислоти, зокрема бутират [58, 59]. Ці результати підтверджують думку про те, що низьке споживання клітковини, характерне для західного способу життя, може лежати в основі дисфункції шкірного бар'єра та подальшої схильності до ранньої алергенної сенсibiлізації. Дійсно, A. Trompette та співавт. [60] із використанням експериментальної моделі atopічного дерматиту виявили, що дієта, збагачена ферментованими харчовими волокнами, зменшує системну алергенну сенсibiлізацію та тяжкість захворювання. Автори пов'язують це явище саме із продукцією коротколанцюгових жирних кислот, зокрема бутирату, який посилює функцію не лише кишкового, а й шкірного бар'єра (шляхом індукування диференціювання епідермальних кератиноцитів і продукування ключових структурних компонентів епідермісу).

Нині підтверджено вплив інших метаболітів, що виробляються кишковою мікробіотою, на функціонування шкіри. Так, ГАМК (як і її ендогенний аналог, котрий виконує роль гальмівного нейромедіатора) виявляє здатність пригнічувати нейрони, які сигналізують про свербіж шкіри [61]. На мишачій моделі atopічного дерматиту було продемонстровано здатність ГАМК пом'якшувати ураження шкіри через урівноваження рівнів Т-хелперних клітин 1 (Th1) та 2 (Th2) типів за переважання Th1 [62].

ГАМК також здатна пригнічувати матриксну металопротеїназу-1 (MMP-1), що руйнує колаген I типу, та збільшувати експресію колагену I типу людини (COL1A1 і COL1A2). Ці процеси є важливими для підтримки еластичності шкіри [63].

Своєю чергою, дофамін чинить прямий вплив на волосні фолікули людини, обмежуючи ріст волосся шляхом індукції катагену (стадії відпочинку), що є важливим для попередження гірсутизму та гіпертрихозу [64]. Серотонін демонструє здатність посилювати меланогенез через активацію 5-HT2A-рецепторів [65].

Розвиток кишечного дисбіозу змінює характер системної дії метаболітів мікробіоти кишечника. За цих умов у плазмі крові зростає концентрація біоактивних токсинів, які є метаболітами ароматичних амінокислот, а саме фенолу та паракрезолу. Ці сполуки в наш час розглядаються як біомаркери дисбіозу кишечника. Нещодавно встановлено їхню здатність зменшувати гідратацію шкіри та порушувати бар'єрну функцію епідермісу через розлади диференціації кератиноцитів [66].

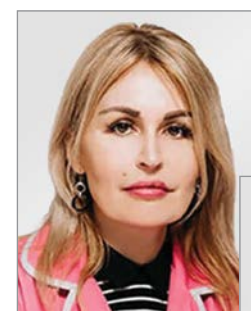
Патогенетичне значення осі «кишечник – шкіра»

Регулювання взаємодії господаря з мікробіотою є фундаментальною функцією імунної системи, тому регіони, колонізовані коменсалами, як-от шкіра та кишечник, містять значний об'єм імунних клітин в організмі. Завдяки домінувальній активності імунної системи коменсальні мікробні спільноти відіграють важливу роль у функціонуванні мукозального імунітету. Обмеження контакту між мікроорганізмами та кишковою епітеліальною мембраною для мінімізації запальних реакцій і мікробної транслокації має вирішальне значення з метою збереження гомеостатичного балансу господаря. Щоб досягти цієї сергерації, епітеліальний клітинний бар'єр кишечника, шар слизу, Т-клітини, секреторні імуноглобуліни А та дендритні клітини спільно створюють своєрідний екран під назвою «фаєрвол слизової оболонки». Ця структура обмежує переміщення коменсальних бактерій до лімфатичних тканин, запобігаючи розвитку запального процесу [30]. Крім того, клітини кишечника в нормальному стані характеризуються досить слабкою експресією Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів, із чим пов'язана нечутливість до дії бактеріальних LPS, яка посилюється виробленням слизовою оболонкою товстої кишки IL-10 [67], TLR-інгібувального пептиду [68].

Захисту організму господаря від запальної реакції на коменсальні мікроорганізми також сприяє здатність симбіотичної мікробіоти пригнічувати транслокацію NF-κB до ядра й усувати в такий спосіб експресію генів низки прозапальних і прооксидантних білків, а також гістолітичних ферментів [69].

Однак будь-яка зміна мікробного різноманіття кишечника здатна підвищувати уразливість організму господаря та порушувати імунологічну толерантність слизової оболонки [70], що згодом може впливати на здоров'я шкіри [71].

Наразі повідомляється про зв'язок запальних захворювань шкіри з розвитком дисбіозу кишечника (табл. 2). Наявність останнього істотно зменшує протизапальні властивості нормальної мікробіоти та створює умови для надходження молекулярних структур, пов'язаних із мікроорганізмами (Microbe-Associated Molecular Patterns, MAMPs), як-от LPS, пептидоглікан,



К.О. Бардова



В.О. Костенко

флагелін, бактеріальна ДНК тощо, через порушений епітеліальний клітинний бар'єр кишечника до системного кровотоку з подальшим розвитком системної запальної відповіді [72]. Так, ДНК представників кишкової мікробіоти було ідентифіковано в зразках плазми пацієнтів із псоріазом. У дослідженні 54 пацієнтів і 27 здорових осіб контрольної групи бактеріальна ДНК була виявлена в 16 із 54 хворих на псоріаз і не спостерігалася в жодній контрольній групі. Крім того, в хворих на псоріаз також було виявлено збільшення маркерів системної запальної відповіді (інтерферону- γ , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12 і фактора некрозу пухлини) порівняно зі здоровим контролем. Секвенування бактеріальної ДНК ідентифікувало той самий тип мікроорганізмів, які зазвичай зустрічаються в кишковій мікробіоті [30].

Таблиця 2. Сучасні уявлення щодо зв'язку кишкової мікробіоти з патологією шкіри (адаптовано за [35])		
Захворювання	Характер асоціації з кишковою мікробіотою	Зауваження
Акне (acne vulgaris)	Зменшення <i>Firmicutes</i> і збільшення <i>Bacteroides</i>	Зміна складу мікробіому кишечника та зменшення його різноманітності
Атопічний дерматит	Збільшення <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Clostridium</i> і <i>Escherichia</i> (в немовлят), зниження <i>Akkermansia</i> , <i>Bacteroidetes</i> , та <i>Bifidobacterium</i>	Позитивний ефект пробіотиків
Псоріаз	Значна різниця в бета-різноманітності. Мікробіом кишечника змінюється у відповідь на біологічні препарати	Підвищений ризик розладів місцевого імунітету. Дієта та мікробіом кишечника впливають на інтенсивність запального процесу
Гнійний гідраденіт	Невідомий	Підвищений ризик розвитку хвороби Крона
Розацеа	Може бути пов'язаний з чинниками синдрому надмірного бактеріального росту тонкої кишки, збільшенням <i>Acidaminococcus</i> і <i>Megasphaera</i> , зниженням <i>Peptococcaceae</i> , <i>Methanobrevibacter</i>	Може бути асоційований з інфікуванням <i>H. pylori</i>
Лупа та себореїний дерматит	Невідомий	Споживання пробіотиків може полегшувати помірну та тяжку лупу
Вогнищева алопеція	Без істотних відмінностей	Трансплантація фекальної мікробіоти в 2 пацієнтів продемонструвала відновлення росту волосся
Рак шкіри	Не повідомляється	Інші види раку також можуть бути пов'язані з кишковим дисбіозом
Ускладнення загоєння ран	Не повідомляється	Не повідомляється

Отже, наслідком надходження MAMPs до тканин шкіри є розвиток запалення, ушкодження її структур і порушення бар'єрної функції епідермісу [35].

За сучасними уявленнями, розвиток кишкового дисбіозу передбачає подальший комплекс патофізіологічних подій, що зумовлюють ушкодження шкіри [30, 73]:

1) збільшується проникність кишкового бар'єра, що спричиняє проходження через нього мікроорганізмів та їхніх продуктів, формується гіперчутливість В-клітин, погіршується диференціювання Т-клітин, зменшується секреція секреторних імуноглобулінів А;

2) дисбіотична кишкова мікробіота, токсичні продукти, нейротрансмітери та змінені імунні клітини через кровеносну систему досягають тканин шкіри, змінюють її стан зі здорового, що має збалансований склад мікроорганізмів і належну кількість антимікробних пептидів людського й бактеріального походження, на дисбіотичний;

3) MAMPs дисбіотичної кишкової та шкірної мікробіоти викликають через включення відповідних сигнальних каскадів (наприклад, NF- κ B-залежного) деструкцію сполучної тканини шкіри, порушення бар'єрної функції епідермісу, запальне й імунне ураження шкіри, розвиток її захворювань та/або старіння.

Звертає на себе увагу двоспрямований характер функціонування осі «кишечник – шкіра». Виявлено, що дія на шкіру ультрафіолетового випромінювання В (UVB) збільшує різноманіття мікробіому кишечника, що, на думку дослідників, опосередковується виробленням вітаміну D [74]. Так, концентрація вітаміну D у сироватці крові людей корелювала з відносною кількістю родів *Lachnospira* та *Fusicatenibacter*.

Окрім того, порушення шкірного бар'єра може також сприяти розвитку патологічних процесів у кишечнику, безпосередньо не пов'язаних з його дисбіозом. Наприклад, сенсibiliзація організму за епікутанного впливу протеїну арахісу

призводить до опосередкованої імуноглобуліном Е інфільтрації кишечника мастоцитами [75].

Застосування пробіотиків у дерматології та косметології

Найчастіше в дерматології та косметології як пробіотики використовуються деякі види лактобацил (*Lactobacillus*), біфідобактерій (*Bifidobacterium*), ентерококів (*Enterococcus*), а також окремі представники роду бацил (*Bacillus*). Повідомляється, що системний курс пробіотиків може вважатися новим підходом щодо підтримки структури та функції шкіри.

Останніми роками було опубліковано результати низки рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, що виявили ефективність застосування пероральних пробіотиків у разі атопічного дерматиту [76-81] та псоріазу [82, 83]. Повідомляється, що введення пробіотичних мікроорганізмів значно покращує якість життя пацієнтів і перебіг захворювань, зменшує

їхню тяжкість та ризик рецидивів, коригує концентрації біомаркерів запалення. Одне дослідження підтверджує ефективність місцевого терапевтичного впливу препарату, що містить продукти бродіння *Enterococcus faecalis*, на мікробіом шкіри та перебіг acne vulgaris [84].

Італійський дерматолог С. Diehl проаналізував механізми протизапальної та антиоксидантної дії пробіотиків на організм людини і ссавців [5], головними з яких виявилися такі:

- продукція пробіотичними мікроорганізмами (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus fermentum*) різних метаболітів із протизапальною та антиоксидантною активністю, як-от бутират, фолат і глутатіон;
- пригнічення NF- κ B-залежної продукції прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ, активних форм кисню та нітрогену (*Bacillus spp.*);

Продовження на стор. 20.



МЕТАПРОБІОТИК З СИСТЕМНИМ ВПЛИВОМ НА ОРГАНІЗМ

Ремедіум



УНІКАЛЬНЕ ПОЄДНАННЯ РІЗНИХ ЗА ФУНКЦІЯМИ ШТАМІВ *BACILLUS* З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ, ЩО НОРМАЛІЗУЄ МІКРОБІОМ КИШЕЧНИКА ТА ШКІРИ^{1,2}



B. subtilis

B. megaterium

B. amyloliquefaciens

B. pumilus

B. licheniformis

1. Листок-вкладиш «РЕМЕДІУМ» добавка дієтична, ТУ V 10.8-41827238-001:2020.

2. Л. А. Сафронова. Потенціал бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків/№ 13-14 (506-507) – 07.2022- Гастроентерологія. Наука – практиці. Інформація для професійної діяльності професіоналів фармацевтичної та лікарняної справи. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. На правах реклами. Інформація подана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в листі-вкладці. ТОВ «БІОТЕХНОС». 08129, Київська обл., Києво-Святошинський район, с. Петропавлівська Борщагівка, вул. Соборна, будинок 2В, офіс 86. Тел.: (044) 33-48-777, E-mail: info@biotechnos.com.ua

www.remedium.in.ua

К.О. Бардова, к.м.н., кафедра дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
В.О. Костенко, д.м.н., кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету

Перспективи застосування пробіотиків на основі спор бактерій роду *Bacillus* у дерматології та косметології

Продовження. Початок на стор. 18.

- індукція сигнального шляху Nrf2 – Keap1 – антиоксидант-респонсивний елемент (*Bacillus* sp. strain LBP32);
- гістопротекторна дія – інгібування експресії матриксних металопротеїназ (*L. acidophilus*, *L. plantarum*), антиелазазна та антиколагеназна активність (*L. casei*, *L. diolivorans*, *L. rhamnosus*, *L. exopolysaccharides*);
- гальмування ферментів, що продукують активні форми кисню, наприклад, NADPH-оксидази, циклооксигенази-2 (*L. fermentum* CECT5716, *L. coryniformis* CECT5711, *L. gasseri* CECT5714);
- хелатування іонів металів, зокрема катіонів Fe²⁺ і Cu²⁺ (*Streptococcus thermophilus* 821, *L. casei* KCTC3260, *L. helveticus* CD6);
- експресія ферментативних антиоксидантів – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази (*L. fermentum*, *L. lactis*).

В експериментах на тваринах доведено здатність пробіотичних бактерій при їхньому нанесенні на шкіру забезпечувати фотопротекторну дію (*Bifidobacterium breve*, *L. johnsonii*, *L. plantarum* HY7714, *L. acidophilus*) та прискорювати загоєння ран шкіри (*L. plantarum*), покращувати функціонування шкірного бар'єра (*Streptococcus thermophilus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium breve*), поліпшувати гідратацію шкіри (*Bifidobacterium*) [5]. Здатність пробіотиків покращувати зволоження шкіри та запобігати фотостарінню було підтверджено в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні з пероральним вживанням *L. plantarum* HY7714 добровольцями, які мають суху шкіру, а також зморшки [85].

У лабораторії Theofilos Poutahidis було встановлено омолоджувальний ефект пробіотичних бактерій на шкіру та хутро літніх мишей [86]. Вживання пробіотичного йогурту, за даними дослідників, викликає зсув фази анагену (активної фази росту волосся) із себоцитогенезом, що спричиняє формування густого блискучого хутра через індукцію бактеріями протизапального IL-10 та нейрорегуляторного окситоцину [86, 87]. Старі самці, що вживали пробіотики, демонструють посилений субкутикулярний фолікулогенез порівняно з відповідними контрольними тваринами [86]. Дослідники розглядають наявність більш блискучого волосся в дослідній групі самок як ознаку, що корелює з їхньою фертильністю.

Водночас пробіотичні бактерії при пероральному вживанні можуть мати побічну дію – аж до виникнення септичних станів (за дисфункції кишкового бар'єра й імунodefіциту), імунних і метаболічних розладів, наслідків горизонтального перенесення генів [88, 89]. Описано випадки бактеріємії та сепсису, пов'язаних із надходженням до крові *L. acidophilus*, *L. casei*, *S. boulardii*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* та *Bacillus subtilis* [88].

Певний ризик у разі застосування пробіотиків при запальних захворюваннях шкіри можуть мати лактобацили внаслідок їхньої властивості активувати вироблення Т-хелперами 1 типу прозапальних цитокінів [90]. Окрім того, виявлено здатність *L. reuteri* стимулювати автоімунні реакції при моделюванні в експерименті на мишах червоного вовчака [91].

Сучасні літературні джерела критикують думку щодо можливості пробіотичних мікроорганізмів прищеплюватися до стабільної біоплівки, яку утворює резидентна мікробіота. Крім того, представники родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* за перорального вживання характеризуються дуже повільним ростом та значною чутливістю до шлункового соку, що суттєво порушує їхній транзит шлунково-кишковим трактом [92]. Вважається, що ефекти пробіотичних бактерій пов'язані насамперед із безпосереднім впливом на епітеліальні й імунні клітини, підтримкою проблемної мікробіоти через обмін генами та метаболітами [93].

Отже, сучасна наукова література обґрунтовує необхідність розширення пошуку ефективних пробіотичних засобів для перорального та місцевого застосування в дерматології та косметології, що відрізняються високим профілем безпечного вживання. Перспективним шляхом у цьому напрямі може бути застосування як пробіотиків представників транзитної мікробіоти, зокрема спороутворювальних бактерій роду *Bacillus*. Ці мікроорганізми, незважаючи на обмежений час перебування в кишечнику та неможливість входження до біоплівки, здатні позитивно впливати на функціонування останньої, посилювати епітеліальні бар'єри, протидіяти імунним, запальним і метаболічним розладам, пов'язаним із дисбіозом кишечника та шкіри, основним захворюванням, а також віковим змінам.

Бактерії роду *Bacillus* як пробіотики і перспективи їхнього застосування в дерматології та косметології

Рід *Bacillus* налічує 77 видів і поєднує велику групу аеробних або факультативно анаеробних грампозитивних мікроорганізмів паличкоподібної форми, що утворюють терmostійкі ендоспори [94]. Бактерії цього роду разом із лактобацилами є головними складовими мікробіоценозу товстої кишки [95, 96], при цьому завдяки виробленню каталази та субтилізину бацили можуть посилювати ріст і життєздатність культури *Lactobacillus* [97]. Показово, що деякі з бацил (наприклад, *B. subtilis natto*) споконвіку використовуються у ферментованих продуктах азійської кухні [95]. Більшість з комерційних пробіотиків містить *B. subtilis*, *B. polyfermenticus*, *B. clausii*, деякі – *B. cereus*, *B. coagulans*, *B. pumilus*, *B. licheniformis* [98], спори яких є стабільними при зберіганні та резистентними до температурного чинника, кислотності шлункового соку, жовчі [94, 95].

На слизових оболонках ротової порожнини, глотки, а потім і шлунка спори активуються та зазнають вегетативного росту. Аналіз фекалій показав, що пробіотичні штами *B. cereus*, *B. clausii* та *B. pumilus* можуть зберігатися в шлунково-кишковому тракті мишей до 16 діб [99].

Низка оглядових і оригінальних публікацій висвітлює переваги пробіотичних штамів *Bacillus*, головними з яких є їхня нешкідливість навіть у високих концентраціях, антагонізм щодо широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, здатність синтезувати корисні біологічно активні сполуки, позитивний вплив на імунологічний статус організму господаря, антимутагенні, антиоксидантні, протизапальні, гістопротекторні,

антипроліферативні властивості, стійкість до літичних ферментів та обумовлена цим висока життєздатність під час перебування в шлунково-кишковому тракті, екологічна безпека [94-96, 98, 100].

За даними дослідників, ≈800 речовин, що можуть генеруватися бацилами, виявляють антибактеріальну активність. До таких сполук належать бактеріоцини – рибосомальні пептиди чи білки, що зазнають посттрансляційної модифікації (субтилін, ерицин S, коагулін, мегацин), або антибіотики (бацилізин, сурфактин) [101].

Перспективи використання в дерматології та косметології бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків значно зростають через їхню антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну, гістопротекторну та антипроліферативну дію. Така активність значною мірою пов'язана із продукуванням бацилами екзополісахаридів (EPS) – високомолекулярних екзогенних продуктів метаболізму бактерій [102-104]. Так, EPS *B. subtilis* модулюють вироблення цитокінів Т-хелперами 1 і 2 типів [105], поляризують макрофаги в напрямку M2 фенотипу [106], зменшують експресію компонентів прозапальних сигнальних шляхів – транскрипційних факторів NF-κB і STAT6, а також янус-кінази 1 (JAK1) [107]. Ці транскрипційні фактори беруть провідну участь у патогенезі псоріазу та запальних захворювань шкіри [108, 109], а також вікових розладів [110].

При внесенні *B. subtilis* до культури ентероцитів було виявлено суттєве зменшення продукції прозапального IL-8 та індукцельної ізоформи NO-синтази на різні стимули (IL-1β, дезоксиніваленіл флагелін) унаслідок пригнічення активації NF-κB шляхом порушення деградації інгібіторного білка IκB [111]. Автори показали, що деякі штами *B. subtilis* можуть значно покращувати цілісність кишкового бар'єра, посилюючи експресію білків щільного з'єднання. Водночас пробіотичні штами цього виду виявляють здатність обмежувати деструкцію сполучнотканинних компонентів екстрацелюлярного матриксу [112].

Цікавою особливістю *B. subtilis* є потенційна здатність уповільнювати старіння та подовжувати тривалість життя, що було виявлено під час дослідження модельного організму – нематоди *Caenorhabditis elegans* [113]. Важливо відзначити, що цей ефект *B. subtilis* насамперед викликається негативною регуляцією сигнальної системи, пов'язаної з інсуліноподібним фактором росту, характерною для здорового довголіття людей, що досягають столітнього віку.

EPS *B. amyloliquefaciens* також знижують експресію прозапальних цитокінів, фагоцитарну активність та окисний стрес, що

пов'язують з гальмуванням NF-κB-сигналіну і позаклітинних сигнально-регульованих протеїніназ 1/2 [114]. Крім того, EPS активує антагоністичну щодо NF-κB сигнальну систему – Nrf2 (Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2) / антиоксидант-респонсивний елемент. Разом усі ці механізми істотно зменшують ознаки окисного стресу та тяжкість запалення.

Нещодавно виявлено здатність *Bacillus* spp. блокувати сигнальну систему колоній патогенних мікроорганізмів, що реалізується через механізм підтримки «соціальної поведінки бактерій», відомий як quorum sensing (відчуття кворуму) [115]. Така дія бацил виявляється вкрай важливою з метою корекції дисбіозу шкіри та створює передумови для включення певних штамів представників роду *Bacillus* до складу пробіотиків для місцевого застосування й засобів особистої гігієни (спреї для тіла, мило для рук, креми для шкіри, паста, засоби для чищення зубних щіток тощо). Нині для цих цілей уже застосовуються такі види, як *B. subtilis*, *B. licheniformis* і *B. pumilus* [101].

Одним із найперспективніших шляхів оптимізації позитивної дії бацил та уникнення, пов'язаних з їхнім надходженням, побічних ефектів (ризик утворення ентеротоксину, формування антибіотикорезистентності, вироблення біогенних амінів) є створення і використання багатокомпонентних композицій пробіотиків. Збалансованим складом пробіотичних штамів бацил, що забезпечують антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну, гістопротекторну та антипроліферативну дію за достатнього профілю безпеки, характеризується дієтична добавка Ремедіум (сировина Chrisal NV, Бельгія), що містить 5 видів полірезистентних до антибіотиків штамів бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. pumilus* і *B. megaterium*) [116]. Безпечність пробіотичної композиції підтверджено висновками Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA). В 1 дозі продукту – 1,7×10⁹ КУО/флакон живих пробіотичних бактерій.

Показово, що Ремедіум містить два види бацил (*B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*) із доведеним механізмом фармакологічної дії, пов'язаним зі впливом на сигнальні системи NF-κB, STAT і Nrf2 [107, 111, 114]. Іншим важливим ефектом дієтичної добавки Ремедіум є її антибактеріальні властивості, пов'язані з антагонізмом пробіотичних штамів щодо широкого спектра умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема до бактерій роду *Staphylococcus*, *Proteus* і грибів роду *Candida* [117].

Висновки

- 1 Коменсальна мікробіота товстої кишки постійно знаходиться у функціональному зв'язку із клітинами шкіри, складовими її мікробіоценозу (вісь «кишечник – шкіра»), що відбувається через продукцію бактеріями біорегуляторних сполук (коротколанцюгових жирних кислот, ГАМК, серотоніну, дофаміну тощо), метаболітів і за участю ефекторів природного та адаптивного імунітету.
- 2 Розвиток кишечного дисбіозу змінює характер системної дії метаболітів мікробіоти кишечника, збільшує проникність кишкового бар'єра, що спричиняє надходження до внутрішнього середовища мікроорганізмів, токсичних продуктів, нейротрансмітерів і змінених імунних клітин, які через кровоносну систему досягають тканини шкіри, порушуючи її мікробіоценоз, структуру сполучної тканини, бар'єрну функцію епідермісу, що є чинниками патогенезу захворювань шкіри та її прискореного старіння.
- 3 Сучасні літературні джерела підтверджують доцільність перорального й місцевого застосування пробіотиків у дерматології та косметології, результатом чого є покращення якості життя пацієнтів і перебігу запальних, імунних, гіперпроліферативних

- захворювань шкіри (акне, atopічний дерматит, псоріаз, гнійний гідраденіт, розацеа, себорейний дерматит, вогнищева alopecія, рак шкіри), зменшення їхньої тяжкості, ризику рецидивів, забезпечення захисту від дії чинників навколишнього середовища, прискорення загоєння ран шкіри.
- 4 Сучасні літературні джерела обґрунтовують доцільність застосування пробіотичних штамів спороутворювальних бактерій роду *Bacillus* у дерматології та косметології на підставі їхніх властивостей відновлювати нормальне функціонування осі «кишечник – шкіра», пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів, уповільнювати старіння, забезпечувати суттєву антиоксидантну, протизапальну, імуномодулювальну, гістопротекторну та антипроліферативну дію, пов'язану зі впливом на системи внутрішньоклітинної сигналізації.
- 5 Використання багатокомпонентних пробіотиків на основі композицій найперспективніших штамів бактерій роду *Bacillus* є далекосяжним шляхом оптимізації позитивної дії цих мікроорганізмів у дерматологічній і косметологічній практиці та уникнення їхніх небажаних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Лікування інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу та вітряної віспи

Віруси герпесу людини, що належать до ДНК-вірусів, є одними з найпоширеніших вірусних збудників. На сьогодні охарактеризовано 8 вірусів герпесу, що є патогенними для людини. Первинне зараження зазвичай супроводжується латентністю вірусу, а подальші вірусні реактивації загалом є симптоматичнішими, ніж первинні інфекції; вони частіше потребують медичного втручання. В повсякденній практиці на перший план виходять інфекції, зумовлені вірусом простого герпесу-1 (HSV-1), вірусом простого герпесу-2 (HSV-2) і вірусом вітряної віспи (HHV3).

Вірус простого герпесу-1, -2 (HSV-1, HSV-2)

Віруси простого герпесу, що є нейротропними та епідермотропними, розподіляються на 2 підтипи: простого герпесу типу 1 (HSV-1) і простого герпесу типу 2 (HSV-2). Зазвичай HSV-1 уражає шкіру та слизові оболонки порожнини рота, HSV-2 – слизові оболонки статевих органів. Дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2020 році показало, що в 2016 році поширеність HSV-1 у всьому світі становила 66,6% населення світу віком 0-49 років; HSV-2 виявлено в 13,2% осіб віком 15-49 років [14].

Первинне зараження вірусом простого герпесу переважно відбувається контактним шляхом, якому сприяють незначні ерозії або епідермальні дефекти слизових оболонок. Ці первинні інфекції зазвичай залишаються субклінічними та безсимптомними з подальшою персистенцією вірусу [12]. В багатьох пацієнтів інфекція простого герпесу рецидивує. Зазвичай ураження завжди з'являються на тому самому місці. Клінічна картина характеризується групами хворобливих пухирів на еритематозному тлі в місці інфікування (рис. 1).



Рис. 1. Прояви HSV-1 на лівій щоці в 6-річної дівчинки. Бульбашковий висип із почервонінням

Місцеве лікування

Неускладнену первинну інфекцію простого герпесу можна лікувати місцево вірусостатичними чи антисептичними препаратами. Загалом переваги місцевого лікування інфекції простого герпесу є суперечливими. Існують лише обмежені наукові докази, що підтверджують значну користь місцевого лікування ацикловіром [31, 32].

Системне лікування

Системне лікування пероральними вірусостатиками є однаковим для HSV-1 і HSV-2 та передбачає призначення таких препаратів, як фамцикловір, ацикловір або валацикловір.

Фамцикловір – проліки, які метаболічно перетворюються на пенцикловір. Справжнім вірусостатичним агентом є пенцикловір фосфат, який демонструє той самий механізм дії, що й цикловір (у клітинах, інфікованих вірусом герпесу) [39]. Фамцикловір має довший період напіврозпаду, ніж цикловір, тому потребує менших добових доз. Так, згідно з рекомендаціями спеціалістів Німецького дерматологічного товариства (DDG), як при лікуванні первинних проявів HSV-1 та HSV-2, так і при веденні тяжких випадків захворювання цей препарат призначають перорально по 250 мг 3 р/добу, що є меншим дозуванням за рекомендовані дози ацикловіру й валацикловіру в разі аналогічних станів.

Системне лікування рецидивуючого герпесу

Для лікування рецидиву HSV також рекомендовано використовувати фамцикловір, ацикловір і валацикловір. Короткочасного лікування протягом декількох днів може бути достатньо для рецидивуючого герпесу за умови, що перша доза вводиться протягом 24 год після перших продромальних симптомів [44].

Профілактика та короткочасне лікування орального герпесу

В пацієнтів з уже наявним рецидивуючим оральним герпесом можуть розвиватися симптоматичні рецидиви після впливу певних провокувальних факторів, наприклад, після планового лазерного лікування або хімічного пілінгу. В таких випадках профілактичне лікування рекомендовано розпочинати за 2 дні до впливу тригера на термін 7-10 днів [47, 48]. Рекомендовано призначати фамцикловір, ацикловір або валацикловір.

Оскільки вивільнення вірусу відбувається протягом перших 24 год, альтернативою може бути короткочасне лікування. Короткочасне лікування особливо підходить у разі відомих психосоціальних тригерів.



Рис. 2. Оперізувальний герпес Th5 (ліворуч), S2 (праворуч). Типові еритематозні папули, розташовані групами

Інфекція простого герпесу в пацієнтів з ослабленим імунітетом

У пацієнтів з ослабленим імунітетом, наприклад, після трансплантації органів, або в хворих із ВІЛ HSV-інфекція може спричинити незвичайне та тяжке захворювання. На шкірі в пацієнтів з ослабленим імунітетом спостерігаються типові герпетичні пухирі. Однак вони є масштабнішими; часто спостерігається формування декількох стадій розвитку простого герпесу одночасно.

Одним із терапевтичних варіантів терапії таких розладів є застосування фамцикловіру та валацикловіру. Тривалість лікування – 14-21 день. Якщо після 10 днів лікування не спостерігається достатньої відповіді, слід запідозрити резистентний HSV.

Герпесвірусна інфекція при вагітності

Рецидив, а також первинне інфікування HSV також може статися під час вагітності. Активна герпетична інфекція матері може зумовити інфікування HSV немовляти внутрішньоутробно (5%), під час пологів (85%) або постнатально (10%) [63]. Варіанти лікування залежать від того, чи інфекція була первинною або рецидивною, а також від часу зараження, особливо для перипартальної інфекції. Згідно із сучасними даними, ацикловір, фамцикловір і валацикловір у звичайних дозах не зумовлюють збільшення частоти вад розвитку плода, навіть якщо їх застосовувати протягом I триместру вагітності [66].

Вірус герпесу людини 3, або вірус вітряної віспи (HHV3)

Первинне зараження

Первинне зараження HHV3 зазвичай відбувається в дитинстві через краплинну інфекцію або прямий контакт. Оскільки цей вірус є дуже контагіозним, ~90% людей вікової групи 0-15 років у промислово розвинених країнах уже інфіковані [1]. Як і у всіх вірусів герпесу після зараження існує латентний період, коли вірус зберігається в спинномозкових гангліях заднього рогу.

Симптоми захворювання: шкірний висип, перед яким більшість пацієнтів відчують продромальну фазу з лихоманкою та загальним нездужанням. Висипи на шкірі розпочинаються з дисемінованих темно-червоних плям, які протягом декількох годин перетворюються на везикули. Синопис історії хвороби та клінічні дані є достатніми для встановлення діагнозу і (за потреби) лікування. Вітряна віспа зазвичай є самообмежувальною хворобою, яка проходить спонтанно. Системне противірусне лікування показано при тяжкому перебігу, імуносупресії, новонародженим і вагітним [1, 6].

Реактивація вірусу вітряної віспи – оперізувальний герпес

Реактивація вірусу вітряної віспи спричиняє нейротропне та епідермотропне ураження із залученням однієї або декількох дерматом; ~80% пацієнтів відчують продромальні симптоми (локалізований біль та неспецифічне загальне нездужання) перед появою класичного поясоподібного висипу навколо одного боку тіла. Після продромальної стадії з'являються групи пухирів на еритематозному тлі (рис. 2).

Можуть виникати некротичні, мультисегментарні чи генералізовані перебіги, особливо в пацієнтів з ослабленим імунітетом (рис. 3).

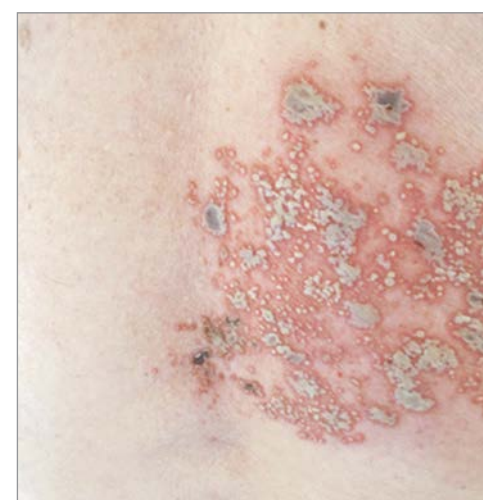


Рис. 3. Тяжкий оперізувальний герпес Th10-12. Зливні ураження з некротичним центром. Типовий вигляд у ділянці дерматому

Гістологічні особливості такого перебігу представлено на рисунках 4 та 5.

Такі тяжкі форми захворювання можуть свідчити про основний імунodefіцит (спричинений прийомом ліків, похилим віком, інфекціями, як-от ВІЛ, або зловживаннями) [80, 81].

Лікування оперізувального герпесу складається із 3 основних компонентів:

✓ **противірусне лікування.** Як терапія першої лінії схвалено такі препарати, як фамцикловір, ацикловір, валацикловір і бривудин. У разі

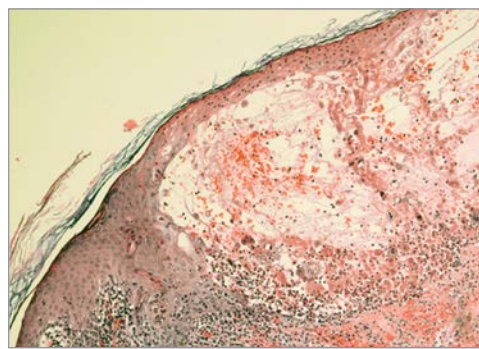


Рис. 4. Набряклі світлі кератиноцити із блакитними ядрцями (клітини Тцанка)

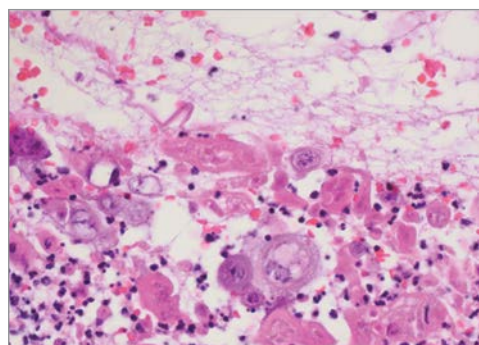


Рис. 5. Багатоядерні гігантські клітини епідермісу

призначення фамцикловіру його приймають перорально по 500 мг 3 р/добу протягом 7-10 днів. Протівірусне лікування слід розпочинати негайно – в ідеалі протягом 72 год після появи перших симптомів;

✓ **полегшення болю.** Знеболення є другою основною складовою лікування оперізувального герпесу. Його слід виконувати відповідно до таблиці анальгетиків ВООЗ для пухлинного болю [92];

✓ **лікування можливих ускладнень.** До найчастіших ускладнень належать постгерпетична невралгія, що характеризується неврологічним болем, який зберігається ≥ 12 тиж після зникнення шкірних висипань. Має високу тенденцію до хронізації та складно лікується. Епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик серцево-судинних подій, як-от інфаркт міокарда чи інсульт, який знижується через декілька місяців після епізоду оперізувального герпесу.

Висновки

1 Віруси герпесу людини, зокрема HSV-1, HSV-2 та HHV3, є одними з найпоширеніших вірусних збудників. Вони мають здатність до тривалої персистенції в організмі та схильні до реактивації.

2 Для системного лікування захворювань, спричинених HSV-1, HSV-2 та HHV3, рекомендовано використовувати такі протівірусні препарати, як фамцикловір, ацикловір і валацикловір. Фамцикловір має довший період напіврозпаду, тому потребує менших добових доз порівняно з іншими препаратами першої лінії.

3 Фамцикловір може використовуватися як для системного лікування герпесвірусної інфекції різного ступеня тяжкості, в т. ч. під час I триместру вагітності, так і для профілактики рецидивів.

За матеріалами: Wilms L., Weßollek K., Peeters T.B. et al. Infections with Herpes simplex and Varicella zoster virus. Journal of the German Society of Dermatology. October 2022. Vol. 20. Is. 10. p. 1327-1351. <https://doi.org/10.1111/ddg.14917>

Список літератури доступний в оригінальній публікації.

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку фамцикловір представлений препаратом вітчизняного виробництва **ВіроSTAT** («Київський вітамінний завод»), який виготовляється в таблетованій формі та містить 250 або 500 мг активної речовини. Призначений для лікування інфекційних розладів, спричинених вірусом простого герпесу та вірусом вітряної віспи.

ВіроSTAT є біоеквівалентним оргінальному фамцикловіру. Вартість препарату є зівставною з іншими аналогічними лікарськими засобами даної категорії.

Прийом препарату забезпечує скорочення терміну регресу шкірних проявів, збільшення тривалості безрецидивного періоду та зниження інтенсивності больових відчуттів. Через фармакологічні особливості препарату його можна застосовувати коротшим курсом і з меншою кратністю прийому, ніж інші протівірусні засоби аналогічного призначення, що покращує комплаєнс, а відтак, результат терапії.

Підготувала **Юлія Котиків**

Famciclovir ВІРОСТАТ® — протівірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю

- Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), — генітальний герпес
- Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), — оперізувальний лишай
- Прискорення лікування постгерпетичної невралгії⁴



• **Фамцикловір** входить до світових протоколів як препарат першої лінії для лікування та профілактики інфекцій, що викликаються Herpes Simplex та Varicella Zoster^{1,2,3}

• **Фамцикловір** має високу біодоступність — 77% (10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру)^{4,5,6}

Література: 1. Андрюнова В.Л. Сучасна етіотропна хіміотерапія герпесвірусних інфекцій: Питання вірусології. 2018; 63(4). 2. Guideline on the Management of Herpes Zoster — guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Part 2: Treatment. < p. 20-29. 3. www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/herpes.htm. 4. CDC's Sexually Transmitted Infections (STI) Treatment Guidelines, 2021. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВіроСТАТ®. 6. De Clercq E., Field H. J. Antiviral prodrugs — the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. Br. J. Pharmacol. 2006; 147(1): 1–11.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІРОСТАТ®. Склад: 1 таблетка містить фамцикловіру 250 мг або 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди та нуклеотиди. Фамцикловір. Код АТХ J05A B09. Фармакодинаміка. Фамцикловір швидко перетворюється in vivo в пенцикловір, який демонструє in vitro наявність протівірусної активності відносно вірусів простого герпесу (типу 1 і 2), вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу. Пенцикловір трифосфат має період напіввиведення 10 годин у клітинах, інфікованих HSV-1 (вірус Герпес Simplex), 20 годин у клітинах, інфікованих вірусом Varicella Zoster (VZV), вирощених у культурі. У нефітозних клітинах, які тікалися до пенцикловіру, концентрація пенцикловіру-трифосфату лише виявляється. Біодоступність його токсично діє на клітини своєю надто низькою, і маломовне ураження нефітозованих клітин за умови терапевтичних концентрацій пенцикловіру. Дослідження показали, що фамцикловір значно зменшує тривалість постгерпетичної невралгії у пацієнтів віком понад 50 років, хворих на оперізувальний лишай, за умови застосування якомога швидше після появи висипу (протягом 72 годин). У процесі досліджень за участю пацієнтів з імунodefіцитом, хворих на СНІД, виявлено, що фамцикловір у дозі 500 мг 2 рази на добу значно зменшує величину співвідношення кількості днів із проявами симптомів HSV-пов'язаних уражень і кількості безсимптомних днів. У дослідженні було показано ефективність та гарну переносимість фамцикловіру в лікуванні оперізувального лишая з очною локалізацією. Фармакокінетика. При пероральному застосуванні фамцикловіру швидко й ефективно абсорбується та перетворюється на активну ацикловірусну сполучку пенцикловір. Біодоступність пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру становить 77 %. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення №UA19436(01/01) та №UA19436(01/02). Наказ МОЗ України №995 від 28.05.2022. Інформація надана скорочено для спеціалістів та працівників охорони здоров'я. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Кошівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua

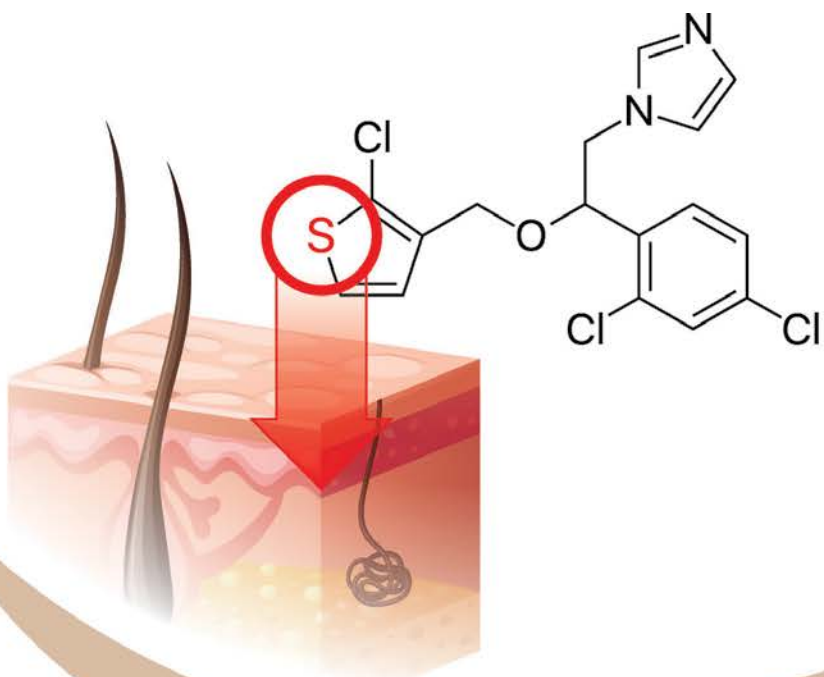


КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

НОВИНКА

ТІОМЕКС

крем тіоконазол **30 г (g)**



- Єдиний крем тіоконазол в Україні¹
- Широкий спектр дії²
- Симптоматичне полегшення – перші дні лікування²

ТІОМЕКС нанести на уражену та прилеглу зони 1-2 рази на добу, вранці та/або вночі.



- висівкоподібний лишай – 7 днів;
- тяжкі випадки дерматофітії стоп, до 6 тижнів;
- дерматомікози іншої локалізації, кандидоз та еритразма зазвичай 2–4 тижні.

Тіомекс. Склад. 1 г крему містить тіоконазолу 10 мг, 30 г крему в тубі.

Показання. Тіомекс показаний: для місцевого лікування дерматомікозів (дерматофітії стоп, мікозу кистей рук, висівкоподібного лишая), викликаних чутливими до препарату грибами (дерматофітами та дріжджами); для застосування в нігтьовому ложі після кератолітичної екстракції при оніхомікозі, спричиненому дерматофітами.

Фармакологічні властивості. Тіоконазол є протигрибковим засобом широкого спектра дії, має антибактеріальну активність проти кількох грампозитивних мікроорганізмів, включаючи *Staphylococcus spp.* та *Streptococcus spp.* У дослідженнях *in vitro* він проявляв фунгіцидну дію проти дерматофітів, дріжджів та інших патогенних грибів. При застосуванні тіоконазолу симптоматичне полегшення інфекцій шкіри виявляється у перші дні лікування.

Спосіб застосування. Крем Тіомекс слід обережно нанести на уражену та прилеглу зони 1–2 рази на добу, вранці та/або вночі. На інтертригінозні ділянки крем слід наносити помірно та добре розподілити, щоб уникнути мацерації тканин.

Побічні реакції. Повідомляється про побічні реакції з боку імунної, нервової системи, шкіри та підшкірної клітковини, загальні розлади та порушення у місці введення. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування.

Термін придатності. 3 роки. Після першого відкриття туби лікарський засіб придатний до застосування протягом 1 року.

Протипоказання. Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до діючої речовини, протигрибкових засобів групи імідазолу або до будь-якої допоміжної речовини. **Тіомекс відпускається тільки за рецептом лікаря.**

Номер реєстраційного посвідчення: UA/19132/01/01. Термін дії посвідчення: з 23.12.2021 по 23.12.2026. Наказ МОЗ: №2852 від 23.12.2021

Перелік інформаційних посилань: 1. Реєстр ДЛС зареєстрованих лікарських засобів 5.01.2023р. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тіомекс.

Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Схвалено для друку в січні 2023р.

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

Виробник: Лабораторіос Базі – Індустрія
Фармацевтіка, С.А. Промисловий парк
Мануель Лоуренсо Феррейра, будівлі 8, 15
та 16, Мортагуа, 3450-232, Португалія

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

 **farmlyga®**



Т.В. Проценко, д.м.н., професор, консультант багатoproфiльної медичної приватної клініки VERUM expert clinic, м. Київ

Крем Тіомекс — нові можливості топічної терапії поверхневих мікозів шкіри

Поверхневі мікози шкіри й донині є одними з найпоширеніших інфекційних дерматозів; відрізняються різноманіттям видів збудника (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, дріжджоподібні та плісняві грибки), топографією уражень (мікоз кистей, стоп, тулуба) і клінічними формами (еритематосквамозна, інтертригінозна, сквамозно-гіперкератотична, дисгидротична) [1, 2]. Спектр клінічних мікотичних уражень шкіри є надзвичайно широким; він включає, крім мікозу кистей і стоп, різнокольоровий, або висівкоподібний лишай, спричинений грибками роду *Malassezia*, себореїний дерматит, який також розглядають у групі мікотичних уражень через доведений факт значимості грибків роду *Malassezia* в патогенезі дерматозу [4].

Незважаючи на вивченість епідеміології, проблема підвищення ефективності лікування поверхневих мікозів не втратила актуальності й сьогодні. Зараження відбувається за безпосереднього контакту зі збудником, від хворої людини і через предмети побуту (рушники, мочалки, одяг), у разі відвідування басейну, спортзалу тощо. Під час потрапляння до шкіри грибки не завжди зумовлюють видимі зміни, може спостерігатися різної тривалості міконосійство. Проникненню грибка до шкіри сприяють порушення цілісності її структури та неповноцінність її бар'єрних властивостей; у разі повторного контакту за певних умов знову може розвинути мікотичне ураження, особливо при обтяженому соматичному анамнезі (цукровий діабет, інсулінорезистентність, ендокринопатії унаслідок патології щитоподібної залози, статевих гормонів тощо). Саме тому із практичного погляду важливими є не тільки повноцінна антимікотична терапія, профілактичне лікування раніше захворілих, а й можливість обрання топічних антимікотичних препаратів із широким спектром антимікробної дії, ураховуючи не лише встановлений патоген, а й мікробіоту шкіри певного топографічного регіону. Можливість обрання протигрибкового препарату є особливо актуальною для пацієнтів, які раніше багаторазово лікувалися щодо мікозу стоп або кистей, висівкоподібного лишая, еритразми тощо.

У клінічній практиці успішність ведення дерматомікозів пов'язана зі своєчасним установленням діагнозу та раціональним обранням антимікотичної терапії, яка може бути обмежена лише зовнішнім впливом.

Вибір антимікотичних лікарських засобів для зовнішнього застосування є досить широким і варіює від 2% спиртової настоянки йоду, 10% сірчано-3% саліцилової мазі (при гіперкератотичних формах) до кетоназолу (крем або мазь), ізоконазолу (крем), клотримазолу (мазь, крем чи розчин), нафтифіну (крем або розчин), тербінафіну (крем), еконазолу (крем) тощо [3].

Особливу цікавість спричиняє група імідазолів із широким спектром антифунгальної та антимікробної дії, одним із представників якої є тіокназол (Тіомекс). За допомогою проведення досліджень *in vitro* продемонстровано його високу фунгіцидну активність проти антропофілних та зоофілних дерматоміцетів, дріжджоподібних й інших патогенних грибків, деяких грам-позитивних мікроорганізмів, у т. ч. *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [6-8].

Особливістю дії тіокназолу є прямий шкідливий ефект на мембрану грибової клітини за рахунок пригнічення активності ферментів, необхідних для її синтезу, що спричиняє неповноцінність захисту та підвищує їх проникність для лікарського засобу [5].

С. Sobue та К. Sekiguchi [10] провели експериментальні дослідження з вивчення черезшкірної абсорбції та внутрішньодермального розподілу розчину і крему тіокназолу порівняно з розчином міконазолу й розчином біфоканазолу; показано особливості їхньої антифунгальної дії, виявлено вищу ефективність тіокназолу, швидше і глибше його проникнення до всіх шарів шкіри. Продemonстровано, що тіокназол зберігає вищу концентрацію, ніж мінімальна інгібувальна, проти більшості дерматофітів і дріжджоподібних грибків >2 доби.

Клінічними дослідженнями була доведена активність тіокназолу за уражень шкіри, зумовлених *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus spp.*, а також у разі висівкоподібного лишая, еритразми, бактеріальної інфекції шкіри, спричиненої *Corynebacterium minutissimum* [6]. Що стосується *Candida spp.*, то активність тіокназолу *in vitro* була значно вищою, ніж міконазолу [6]. Фармакокінетичні дослідження на тваринах показали мінімальність системної дії при аплікаціях на шкіру. В усіх дослідженнях разом з ефективністю було зазначено, що покращення стану шкіри та зменшення симптомів спостерігалися вже в перші дні лікування [5-9].

Y.M. Clayton і співавт. [6] у порівняльних клінічних дослідженнях ефективності 28-денного застосування 2% крему з тіокназолом та 2% крему з міконазолом у 107 хворих із дерматомікозами, висівкоподібним лишаєм, кандидозом, еритразмою показали при статистичному аналізі достовірно більшу мікологічну ефективність тіокназолу порівняно з міконазолом ($p \leq 0,05$). Клініко-мікологічна ефективність після лікування була досягнута у 88% хворих, лікованих тіокназолом, і лише у 60,5% хворих, які застосовували міконазол. Особливий інтерес зумовлював той факт, що через 4 тиж після лікування таких хворих стало 90,5 та 80% відповідно [6].

Е.М. O'Neill і співавт. [9] при 3-тижневому лікуванні 1% кремом із тіокназолом 65 пацієнтів із висівкоподібним лишаєм продемонстрували повне клініко-мікробіологічне вилікування 81,5% хворих; 18,5% пацієнтів мали рецидив дерматозу та лише 7,5% хворих спостерігали незначні побічні ефекти, що проявлялися свербіжем і почервонінням. Системних побічних ефектів не було в жодному із 65 спостережень. Негативні мікроскопічні дослідження на патогенні грибки були у всіх 65 випадках після 1-го тижня лікування. Однак у 18,5% випадків через 6 тиж вони стали позитивними [7].

Крем Тіомекс показаний для топічної терапії мікозів гладкої шкіри, мікозів кистей та стоп різного генезу, в т. ч. за мікст-інфікування, висівкоподібного лишая, еритразми тощо. Його також можна використовувати для обробки нігтьового ложа після видалення ураженої нігтьової пластини.

Крем Тіомекс слід наносити 1-2 р/день на уражену шкіру протягом 10-14 днів. Мінімальна тривалість терапії пояснюється часом регенерації рогового шару епідермісу, що насамперед уражається грибковими патогенами. В деяких випадках (гіперкератотичні форми грибової інфекції) тривалість лікування може бути збільшена до 6 тиж. При використанні крему Тіомекс на нігтьовому ложі після видалення ураженої нігтьової пластини тривалість лікування є довшою – до повного відновлення нігтьової пластини (до 4-6 міс на кистях і до 8-9 міс на стопах). Крем Тіомекс містить бензиловий спирт, який у деяких випадках за рахунок ефекту висушування і ризику ушкодження гідроліпідної мантії шкіри може зумовити подразнення шкіри. Це потрібно враховувати за локалізації грибового ураження в складках (пахові, міжпальцеві). Щоб уникнути цього можливого побічного ефекту, крем краще втирати в шкіру та не допускати надлишкового нанесення. Відомо, що крем вбирається в шкіру протягом до 10 хв. Надлишки будь-якого крему не посилюють його лікувальної дії.



Т.В. Проценко

Через уміст спирту нанесення крему Тіомекс на слизові не є доцільним.

Хоча резорбтивний ефект при нанесенні крему Тіомекс не описаний, застосування його в разі вагітності, жінками, котрі годують грудьми, або дітьми раннього віку є небажаним, оскільки такі дослідження не проводилися.

Із практичного погляду важливо зауважити, що крем Тіомекс ефективно впливає не лише на різні види грибових патогенів, а й на стрепто- та стафілококи, які як коменсали мікробіоту шкіри досить часто посилюють запальний процес, особливо в разі порушеної цілісності шкірного бар'єра.

Крем Тіомекс забезпечує швидкість досягнення і стійкість лікувального ефекту за рахунок глибокого внутрішньодермального проникнення та збереження робочої антифунгальної концентрації >2 доби. Саме ці відмінні риси забезпечують високу його ефективність за різних видів поверхневої грибової інфекції як при найближчих, так і відтермінованих спостереженнях.

ВИСНОВКИ

- 1 Крем Тіомекс – ефективний протигрибковий препарат із широким спектром активності.
- 2 Крем Тіомекс забезпечує глибокий внутрішньодермальний розподіл і швидкість досягнення клінічного ефекту.
- 3 Крем Тіомекс за рахунок особливостей фармакокінетичної дії зберігає робочу протигрибкову концентрацію >2 доби.

Література

1. Гудкова Ю.И. Микозы кожи и ее придатков у пациентов, длительно получающих системные кортикостероиды (текст) / Ю.И. Гудкова и др. // Проблемы медицинской микологии.– 2006. – Т. 8, № 1. – С. 11-15.
2. Кутасевич Я.Ф., Зимина Т.В. Микозы стоп и онихомикозы у лиц пожилого и старческого возраста (текст) / Я.Ф. Кутасевич, Т.В. Зимина // Дерматология и венерология.– 2003. – № 3 (21). – С. 29-31.
3. Персоналізований підхід до зовнішньої терапії в дерматології. Перше видання (текст) / О.І. Літус, Т.В. Проценко, Я.М. Юрчик та ін. – Київ: Med Know Hub Press, 2020.– 60 с.
4. Фриго Н.В. Роль грибів роду *Malassezia* в патогенезі дерматозів (текст) / Н.В. Фриго і др. // Вестн. дерматол. венерол.– 2005.– № 6. – С. 17-21.
5. Ansehn S. Direct Membrane Damaging Effect of Ketoconazole and Tioconazole of *Candida albicans* Demonstrated by Bioluminescent Assay of ATP (text) / S. Ansehn, L. Nilsson // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.– 1984. – Vol. 26, N1. – P. 22-25.
6. Clayton Y.M. Double blind comparison of the efficacy of tioconazole and miconazole for the treatment of fungal infection of the skin or erythrasma (text) / Y.M. Clayton et al. // Clinical and Experimental Dermatology.– 1982. – Vol. 7. – P. 543-551.
7. Jevons S. Antifungal Activity of Tioconazole (UK-20,349), a New Imidazole Derivate (text) / S. Jevons et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.– 1979. – Vol. 15, N4. – P. 597-602.
8. Marriot M.S. Tioconazole, a new imidazole, antifungal agent for the treatment of dermatomycoses (text) / M.S. Marriot et al. // Dermatologica.– 1983. – Vol. 166. – S. 1.
9. O'Neill East M. Tioconazole in the treatment of fungal infections of the skin (text) / O'Neill East M. et al. // Dermatologica.– 1983. – Vol. 166. – P. 20.
10. Satoshi S. Difference in Percutaneous Absorption and Intracutaneous Distribution in Guinea Pigs among Topical Antifungal Drugs (Tioconazole Solution, Tioconazole Grease, Miconazole Nitrate Solution and Bifonazole Solution) (text) / Satoshi Sobue, Kaneo Sekiguchi // Biol. Pharm. Bull.– 2004. – Vol. 27, No 9. – P. 1428-1432.

Актуальні питання діагностики та лікування поширених дерматологічних захворювань

У березні відбувся онлайн-конгрес «Київські дерматологічні дні – 2023: весняний симпозіум», який об'єднав лікарів дерматовенерологічного, алергологічного, естетичного та суміжних профілів. На конгресі обговорювалися підходи до діагностики, лікування та профілактики таких поширених дерматологічних захворювань, як акне і atopічний дерматит, а також відбувся обмін інноваційними ідеями й клінічним досвідом.

Про основні принципи місцевої терапії акне розповіла засновник і керівник CLINIC dr. N. Kliahina, консультант універсальної клініки «Оберіг» (м. Київ), кандидат медичних наук Наталія Петрівна Клягіна.

– Акне – це хронічне запальне захворювання багатофакторної природи (генетично детерміноване), яке характеризується гіперсекрецією себуму, зміною його хімічного складу та виникненням вугрів на ділянках шкірного покриву зі значною кількістю сальних залоз; має прогредієнтний перебіг, пов'язаний зі психоемоційними розладами. Основними факторами етіопатогенезу є збільшення проліферації базальних кератиноцитів у волосяних протоках, неповний розподіл кератиноцитів унаслідок порушеного апоптозу з подальшою обструкцією волосяних протоків, андрогенно-опосередковане збільшення виділення шкірного сала, а також запалення в комедоні та навколо нього.

Гіперпроліферація кератиноцитів і посилена адгезія відбуваються за рахунок андрогенної стимуляції, низької концентрації лінолевої кислоти та підвищеної активності IL-1α.

C. *acnes* сприяє запаленню шляхом вироблення антигену до антигена клітинної стінки (водночас активується комплемент), реакції гіперчутливості уповільненого типу (синтезу ліпази, протеази, гіалуронідази, а також наявні хемотаксичні фактори), стимуляції експресії цитокінів у результаті зв'язування з Toll-подібним рецептором-2 на моноцитах і поліморфноядерних клітинах (що спричиняє вивільнення IL-1, IL-8, IL-12, TNF).

В основі акне лежить мікрозапалення, яке є початковою ланкою акне-циклу.

Біоптовані клінічно нормальні фолікули шкіри пацієнтів порівнювали з такими, ураженими вугровою хворобою, а також зі здоровим контролем; водночас були оцінені різні типи маркерів запалення. Отже, підвищений рівень маркерів запалення можна було виявити в фолікулах неухводженої шкіри пацієнтів порівняно з такими, які виявляють на ураженій шкірі. Запалення наявне на всіх стадіях акне – від субклінічного запалення до запальних папул. Субклінічні комедони – це перші вогнища ураження при акне, які дозрівають у клінічно відомі комедони та запальні ураження.

Основними завданнями при лікуванні акне є:

- запобігання утворенню комедонів;
- видалення комедонів (акне-туалет, комедоекстракція, третиноїн, адапален, бензоїлпероксид, азелаїнова кислота);
- зменшення продукції шкірного сала (ретиноїди – системно та зовнішньо, гормональні препарати – антиандрогени, естрогени тощо);
- запобігання розкриттю комедонів, пустул і розвитку запалення (антибактеріальні препарати для системного та місцевого запалення);
- запобігання появі рубців;
- покращення зовнішнього вигляду рубців – тільки після досягнення стійкої клінічної ремісії.

Рекомендована топічна терапія, яка призначається при акне, передбачає застосування топічних ретиноїдів, бензоїлпероксиду, азелаїнової кислоти, топічних антибактеріальних засобів (у фіксованих комбінаціях). Засоби для зовнішньої терапії показані в разі будь-якого ступеня тяжкості акне; їх слід призначати на довготривалий період, адже вони мають подіяти на шкіру протягом декількох строків оновлення епітеліального пласта (середня тривалість оновлення епітелію шкіри складає 28 днів).

З доповіддю «Акне. Терапевтичний update 2023» слово мав головний лікар Asclepius clinic group (м. Ужгород), асистент кафедри дерматології Ужгородського



національного університету, дерматолог, дерматоонколог, кандидат медичних наук Роман Романович Ярмекевич.

– Акне є поширеною причиною звернення до дерматолога, при цьому терапевтичний менеджмент цього захворювання викликає запитання. Так, американським національним обстеженням амбулаторної медичної допомоги (NAMCS) було проаналізовано призначення відповідних препаратів щодо акне спеціалістами в період із 1993 по 2016 рік. Виявилось, що лише дерматологи призначають препарати згідно з відповідними консенсусами та рекомендаціями – топічні ретиноїди (наступний щабель – системні ретиноїди, системні антибіотики, бензоїлпероксид), тоді як лікарі сімейної медицини та педіатри їх порушують і призначають на тривалий термін антибіотики, що спричиняє розвиток антибіотикорезистентності (Patrick O. Perche et al., 2023). Саме тому проблемою акне має займатися дерматолог.

При лікуванні акне монотерапія топічними антибіотиками не використовується. Перевага має надаватися бензоїлпероксиду. Значно підвищує ефективність лікування додавання бензоїлпероксиду до адапалену. Водночас першою лінією в разі комедонального та запального акне є топічні ретиноїди.

Важливо пам'ятати, що у 28% зрізів із ділянок клінічно здорової шкіри в пацієнтів з акне наявні гістологічні ознаки мікрокомедонів, тому топічні препарати необхідно використовувати на всіх ділянках потенційних висипів.

Системні антибіотики варто призначати лише тоді, коли топічна терапія, комбінована з топічними ретиноїдами та бензоїлпероксидом, не є ефективною. Системні антибіотики не рекомендовано використовувати в комбінації з топічними антибіотиками або як монотерапію. На сьогоднішню першою лінією антибіотикотерапії акне залишається доксициклін. Рекомендовано призначати антибіотики курсом тривалістю до 4 міс. За досягнення клінічного ефекту використання антибіотиків слід припинити та перейти на підтримку і долікування фіксованими комбінаціями топічних ретиноїдів із бензоїлпероксидом.

Пацієнтам віком до 12 років не рекомендовано призначати ізотретиноїн через брак даних клінічних досліджень і значну кількість (до 30%) випадків завчасного припинення терапії цим препаратом у зв'язку з вираженими прогнозованими побічними ефектами.

Водночас варто зауважити, що підтримувальна терапія топічними ретиноїдами та правильний косметичний супровід значно знижують ризики рецидиву акне після завершення курсу системного ізотретиноїну.



Доцент курсу дерматології та венерології Української військово-медичної академії (м. Київ), лікар-дерматовенеролог вищої категорії, кандидат медичних наук Людмила Ярославівна Федорич виступила з доповіддю «Системна терапія акне на тлі супутніх патологій».

– Незважаючи на те що більшість дерматологів знайомі з використанням системного ізотретиноїну в здорових пацієнтів з акне, поширеним явищем є незначеність щодо пацієнтів, які мають супутні захворювання (25% випадків), або тих, хто отримує системне лікування іншими препаратами. Література містить повідомлення про терапію ізотретиноїном у пацієнтів з акне із запальними захворюваннями кишечника, як-от виразковий коліт і хвороба Крона, епілепсія, інсулінозалежний діабет, розсіяний склероз

і хронічна ниркова недостатність. У деяких публікаціях повідомляється про успішне застосування ізотретиноїну із циклоспорином у реципієнтів серця та нирок.

Важливо пам'ятати, що побічними ефектами системного ізотретиноїну є збільшення рівня тригліцеридів у крові та зниження циркулювальних ліпопротеїдів низької щільності, підвищення рівня холестерину і глюкози в крові, гематурія, протеїнурія, тимчасове та зворотне збільшення трансаміназ тощо. Саме тому кожні 2-4 тиж лікування ізотретиноїном рекомендується проводити додаткові обстеження пацієнтів.

Запропоновано 3 протоколи лікування хворих з акне ізотретиноїном. Протокол А: стандартна схема лікування – цукровий діабет 1 типу, запальні захворювання кишечника, епілепсія (збільшення дози може знадобитися за хвороби Крона через пов'язане із захворюванням порушення всмоктування ізотретиноїну). Протокол В: у хворих із хронічною нирковою недостатністю, особливо в пацієнтів із трансплантатами серця та нирок, лікування розпочинають із ½ стандартної дози з подальшим поступовим збільшенням до нормального рівня дози, якщо ізотретиноїн добре переноситься. Протокол С: дозування варто розпочинати дуже обережно – 1 р/тиж 1 капсула зі щотижневим збільшенням на 1 капсулу (Meigel W.N. et al., 1997).

Що стосується взаємодії системного ізотретиноїну з іншими лікарськими засобами, то варто зауважити, що одночасне використання ізотретиноїну та тетрацикліну є протипоказаним через ризик доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії. При використанні ізотретиноїну із протиепілептичними препаратами рекомендовано вимірювати рівні карбамазепіну; якщо є показання, потрібно збільшувати дозу протиепілептичного засобу разом із лікуючим неврологом.



Віцепрезидент ГО «Асоціація косметологів України» (м. Харків), асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, дерматолог, трихолог, алерголог Олена Анатоліївна Саленкова виступила з доповіддю «Атопічний дерматит у дорослих пацієнтів».

– Атопічний дерматит – це хронічне складне (часто рецидивуюче) запальне захворювання шкіри. Його клінічні прояви: свербіж, ксероз та екзематозні ураження; патологія характеризується взаємодією між дефектами шкірного бар'єра та імунною дисрегуляцією, причому останні дані свідчать про те, що це системний розлад.

Існує послідовний зв'язок атопічного дерматиту з іншими атопічними й алергічними станами, включаючи астму, атопічний риніт (часто в прогресії), відомий як атопічний марш. У ≈90% пацієнтів з атопічним дерматитом захворювання діагностується в дитинстві (до 5 років); у 70-90% зникає до дорослішання. Отже, хвороба зберігається в дорослому віці в 10-30% тих, у кого атопічний дерматит був діагностований у дитинстві (з оціненою поширеністю в дорослих від 1 до 3%).

Для визначення діагнозу атопічного дерматиту запропоновано термін adult-onset atopic dermatitis (атопічний дерматит із початком у дорослому віці) (Bannister M.J., Freeman S., 2001), однак йому в літературі приділено недостатньо уваги порівняно з атопічним дерматитом у дітей, незважаючи на значний вплив тяжкого атопічного дерматиту на дорослих пацієнтів.

Виокремлюють 3 клінічні моделі атопічного дерматиту – хронічну персистувальну форму (розвивається в дитинстві; ≈20-30% випадків зберігаються в дорослому віці), рецидивувальний перебіг (зустрічається в ≈12,2% пацієнтів із дитячим атопічним дерматитом, у яких хвороба розрішується до або під час підліткового віку, а потім рецидивує у дорослому віці), а також атопічний дерматит у дорослому віці (цю форму складно виявити; діагноз часто встановлюється лише після виключення інших захворювань) (Hello M. et al., 2016).

Клінічними формами atopічного дерматиту є екзема голови та шиї, екзема рук, генералізована екзема, нумулярна екзема, еритродермія, вузлове пруріго, простий лишай, псоріази, формний дерматит. Інші типи локалізації atopічного дерматиту в дорослих – соски, а в жінок – статеві губи.

Хоча більшість людей з atopічним дерматитом спостерігають покращення після впливу сонячного світла, незначна частка (переважно дорослі) відчуває фотозагострений дерматит. Терапевтичне лікування цих випадків є набагато складнішим.

Спеціальних рекомендацій щодо лікування atopічного дерматиту немає.

У сучасних настановах рекомендовано поетапний підхід:

- 1 елімінація тригерів (подразників), що провокують загострення (механічні, хімічні, біологічні);
- 2 виключення специфічних алергенів;
- 3 призначення базової терапії із застосуванням емолієнтів;
- 4 рекомендації щодо харчування (виключення харчових алергенів, призначення про- та пребіотиків);
- 5 топічна протизапальна терапія (ТГКС, ТІК);
- 6 фототерапія;
- 7 системна терапія (антигістамінні препарати, циклоспорин, антибіотики, преднізолон, біологічні препарати).

Свою доповідь «Сучасне розуміння atopічного дерматиту: діагностичні та терапевтичні рекомендації» представила доцент кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук **Наталія Василівна Камуть**.

– Atopічний дерматит розвивається в осіб із генетичною схильністю та характеризується підвищеним рівнем загального й специфічних IgE в сироватці крові. Типові клінічні прояви: екзематозні та лихеноїдні висипи, що виникають унаслідок гіперчутливості до специфічних (алергени) і неспецифічних подразників.

Прояви atopічного дерматиту впливають на якість життя пацієнтів у фізичному, психологічному та соціальному аспектах, що визначило необхідність уніфікації, стандартизації діагностичної і терапевтичної тактик на основі оцінки наявних у вітчизняній та зарубіжній практиці підходів.

Упродовж останніх років в Україні спостерігаються поступове зростання захворюваності на atopічний дерматит і його поширеність серед дітей віком від 0 до 18 років.

Причини захворювання мають комплексну природу. Крім генетичної детермінованості, широкий спектр факторів зовнішнього середовища може бути причиною виникнення захворювання та погіршувати його перебіг, до яких належить сенсibilізація до різних видів алергенів; особливе значення мають інфекційні токсини. Також набувають значення медикаментозні чинники, засоби для догляду за шкірою, побутова хімія.

Важливий вплив на імунорегуляторні процеси в шкірі має стресовий фактор із дисбалансом у вегетативній нервовій системі та подальшим збільшенням виробництва медіаторів різними запальними клітинами, включаючи еозинофіли.

Патогенез atopічного дерматиту включає декілька етапів. За ушкодження шкіри алергени ззовні потрапляють крізь епідермальний бар'єр, клітини Лангерганса мігрують до лімфатичного вузла, де відбуваються антигенпрезентування, взаємодія з Т-хелперами, які перетворюються на Т-хелпери 2 типу, виділяються IL-4, відбувається продукція IgE, що фіксується на цих клітинах, унаслідок чого реалізується гостре запалення. Через деякий час воно трансформується в хронічне, включаються Т-хелпери 1, 17, 22 типів. Відбуваються виділення цитокінів і накопичення в зоні запалення еозинофілів, нейтрофілів та факторів росту (гіперплазія епідермісу). На цьому етапі лікувати хронічний atopічний дерматит значно складніше.

Необхідними діями лікаря при веденні пацієнтів з atopічним дерматитом є:

- збирання скарг та анамнестичних даних;
- огляд шкіри і слизової оболонки, проведення пальпації лімфатичних вузлів;
- проведення загальноклінічних досліджень;
- за підозри atopічного дерматиту необхідно скерувати пацієнта до алерголога та венеролога;
- в разі наявності супутніх захворювань у пацієнта з підозрою на atopічний дерматит необхідно скерувати хворого до суміжних фахівців.

Діагноз atopічного дерматиту встановлюється лікарем-дерматологом / дерматовенерологом / алергологом на підставі діагностичних критеріїв установлення діагнозу. Ступінь тяжкості визначається за індексом SCORAD.

Своєчасне спеціальне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій та одужанню.

На вторинній ланці медичної допомоги пацієнти проходять обстеження за направленням сімейного лікаря або дільничного педіатра. Для встановлення діагнозу використовується єдиний діагностичний алгоритм, що включає 4 послідовні етапи: оцінка симптомів та ознак; оцінка ступеня тяжкості; оцінка пускових факторів і супутніх захворювань; диференційна діагностика й діагноз.

Спеціальне лікування хворих з atopічним дерматитом здійснюється винятково під час надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та проводиться згідно з алгоритмом лікування залежно від ступеня тяжкості. Основними завданнями лікування є усунення чи зменшення запальних проявів на шкірі та свербіння, відновлення структури і функції шкіри, запобігання розвитку тяжких форм, лікування супутніх захворювань.

У менеджменті atopічного дерматиту важливими є навчання догляду за шкірою та уникнення впливу тригерних факторів, застосування антигістамінних препаратів, топічна терапія, антибактеріальна, протигрибкова, антивірусна терапія, використання алергенспецифічної імунотерапії, кортикостероїдів.



Професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної і лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗУ) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Лідія Денисівна Калюжна виступила з доповіддю «Зауваження щодо топічної терапії».

– Традиційними зовнішніми лікарськими формами є паста, мазь і крем. Водночас останнім часом популярності набувають емолієнти – препарати, що мають зволожувальну та пом'якшувальну дію, а також усувають лущення і стягнутість шкіри. Ці засоби існують у вигляді кремів, мазей, бальзамів, лосьйонів та гелів, а також додаткових засобів для гігієни і ванн.

З огляду на механізми дії емолієнти розподіляють на ті, що зволожують шкіру:

- ✓ шляхом закупорювання тонкою плівкою, яка запобігає втраті води (пасивне зволоження);
- ✓ нанесенням гідрофільних речовин, що утримують вологу всередині епідермісу (пряме зволоження);
- ✓ модулюванням вироблення внутрішньодермальної вологи (активне зволоження).

Головними позиціями посібника Британської асоціації дерматологів первинної ланки (2008) є саме використання пом'якшувальних засобів, які слід призначати у великій кількості (до 600 г/тиж) для дорослих і (до 250 г/тиж) для дітей. Інтенсивне використання пом'якшувальних засобів зменшить потребу в топічних стероїдах. Отже, кількість зволожувальних засобів має перевищувати таку стероїдів у 10 разів.

Емолієнти – основні засоби базисної терапії atopічного дерматиту, які відновлюють та захищають роговий шар епідермісу, підтримуючи гідроліпідний баланс і запобігаючи трансепідермальній втраті води. Емолієнти/регідранти чинять комплексну дію на суху та подразнену шкіру пацієнтів з atopічним дерматитом, обумовлюючи її пом'якшення, зволоження і захист. Для максимального терапевтичного ефекту термальна вода має бути стерильною із дрібнодисперсними кристалами правильної форми.

Зволожувальними засобами є продукти, які перешкоджають дегідратації, а також такі, що утримують воду: ліпофільні (закріплюють міжклітинну цементувальну речовину) та гідрофільні речовини (утримують воду – глікозаміноглікани).

Частою причиною свербіжів у людей, котрі живуть у холодному кліматі, є зимовий свербіж – ксероз; проявляється в результаті частого купання гарячою водою з використанням грубого (жорсткого) мила в комбінації з ефектом холодного повітря, низкою вологістю, нагріванням.

Важливою умовою здоров'я шкіри є стан її мікробіому. Мікробіом шкіри – це всі мікроорганізми, що живуть на поверхні шкіри та в її шарах. у середньому налічується ≈1 трлн бактерій, які живуть у шкірі однієї людини. Мікробіом забезпечує гомеостатичний стан організму,

захищає від шкідливих мікроорганізмів, покращує процеси життєво важливих функцій.

Важливо пам'ятати, що протеїни, вуглеводи, гліколіпіди мікробів, що колонізують на шкірі й спричиняють atopічний дерматит, можуть бути присутніми як чужорідні антигени та їхні екзотоксини, функціонують як суперантигени (і загострюють atopічний дерматит).

У 28-35% дітей причиною загострення atopічного дерматиту є сенсibilізація до пліснявих та дріжджоподібних грибів. У хворих частіше розвивається поверхнева грибова інфекція, в т. ч. зумовлена *Trichophyton rubrum*, *Malassezia furfur*. У підтримці запалення може мати значення алергічна реакція до компонентів гриба.

Отже, метою зовнішньої терапії є усунення ознак запалення шкіри та пов'язаних із цим симптомів, а також патогенетично значущих бактеріальних, грибкових, вірусних інфекцій шкіри, оновлення ушкодженого епітелію.



Завідувач кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної і лабораторної імунології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олександр Іванович Літус мав слово з доповіддю «JAK-інгібітори в лікуванні atopічного дерматиту: реалії сьогодення в Україні».

– Atopія – це багатфакторна генетично зумовлена схильність організму до продукції надмірної кількості IgE у відповідь на низькі дози різноманітних алергенів (зазвичай білкової природи). Насамперед важливими є інгаляційні та харчові алергени. Atopічні захворювання – це захворювання, зумовлені IgE-опосередкованим механізмом розвитку, який реалізується під впливом певних умов навколишнього середовища (atopічний дерматит, риніт, бронхіальна астма, кропив'янка тощо).

Atopічний дерматит (екзема) – хронічне чи рецидивувальне запальне захворювання шкіри, яке характеризується сухістю шкіри, сильним свербінням і екзематозними ураженнями. «Atopічний» означає, що зазвичай існує генетична схильність до розвитку алергії. Відсутність належного догляду зумовлює розвиток бактеріальних, вірусних, грибкових та інших ускладнень.

У європейських настановах щодо atopічного дерматиту (EuroGuiDerm, 2022) як поетапний план лікування дорослих рекомендовано додати антисептик / антибіотик / протівірусний засіб / протигрибковий засіб у випадках інфекцій; розглянути питання дотримання режиму терапії та діагностики, якщо терапія є недостатньо ефективною.

Перспективною в лікуванні atopічного дерматиту є високотаргетна терапія, яка передбачає використання знань патофізіологічних процесів на рівні молекулярних взаємодій і селективне блокування або стимулювання молекул, задіяних у патологічному процесі.

Відомо, що клітини передають одна одній сигнал за допомогою молекул – цитокінів. Щоб цитокін мав змогу передати сигнал, він має зв'язатися зі специфічним рецептором, який знаходиться на поверхні мембрани клітини. Рецептор прозапальних цитокінів (речовин, що викликають запалення) являє собою білок, який пронизує мембрану клітини. Янус-кінази (JAK) – це ще одні специфічні білки, прикріплені до цитокінових рецепторів; розташовуються всередині клітини. Після зв'язування цитокіну з рецептором янус-кінази, які знаходяться поруч, активуються. Активовані янус-кінази зв'язуються з іншими спеціальними STAT-білками й передають сигнал до ядра клітини, запускаючи подальший запальний процес. Препарати групи JAK-інгібіторів блокують янус-кінази, пов'язані з рецепторами. Через це передача сигналу зупиняється.

Ключовими цитокінами при atopічному дерматиті та сигнальними шляхами JAK/STAT, включаючи JAK1, є TSLP, IL-4, IL-13, IL-22, IL-31, IFN-γ.

Дослідження з оцінки ефективності та безпеки JAK-інгібітора в суб'єктів віком ≥12 років з atopічним дерматитом від помірного до тяжкого ступеня (JADE Mono-1 і JADE Mono-2) продемонстрували ефективність монотерапії JAK-інгібітором із показниками 61-62% проти 39,7-44,5% порівняно із плацебо.

В поєднанні з топічними кортикостероїдами дія JAK-інгібіторів підсилюється; полегшення свербіжів відбувається через день після першої дози, відповідь очищення шкіри спостерігається вже через 2 тиж лікування.

Підготував **Олександр Соловійов**



Mejor fámaco 1993

EUROPEAN
PHARMACOPOEIA
1st Spanish Medication



ЗАЛАЇН

Сертаконазол



1 туба (20 г) містить
0,4 г сертаконазолу нітрату**

Протигрибковий засіб з високою фунгіцидною активністю

Показання. Для місцевого лікування грибової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами і дріжджовими грибами: епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай. **Спосіб застосування та дози.** Крем наносять 1 або 2 рази на день тонким шаром на уражені ділянки шкіри, намагаючись захопити приблизно 1 см здорової шкіри. Рекомендована тривалість лікування — 4 тижні (для запобігання рецидиву, але в більшості випадків клінічне загоєння відбувається раніше — між 2 та 4 тижнями). **Побічні реакції.** Місцево може з'явитися контактний дерматит. Можливі місцеві, швидкоминучі еритематозні реакції, які не потребують припиняти застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. **Р.П.** №UA/1849/01/01. **Умови відпуску.** Без рецепта. **Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.





СЕРТАКОНАЗОЛ - застосування при поверхневих мікозах у дерматології та гінекології

Дерматологічні та гінекологічні інфекційні захворювання, спричинені грибками, уражають значну частку популяції та можуть бути причиною не лише погіршення якості життя, а й серйозніших наслідків для здоров'я. Згідно з даними літератури, в будь-який момент часу до 20% населення можуть бути ураженими поверхневими мікозами. Найчастішою із цієї групи захворювань є епідермофітія стоп (або т. зв. стопа атлета), що розвивається в 70% дорослих протягом життя. Крім того, ≈75% жінок мали хоча б один епізод вульвовагінальної інфекції, спричиненої *Candida spp.*, тому це захворювання – одна з головних причин звернень по гінекологічну допомогу.

Грибкові інфекції шкіри та слизових є украй поширеними в людей похилого віку, а також можуть становити небезпеку для імуноскомпрометованих осіб. У цих пацієнтів дерматофітії, кандидози й опортуністичні інфекції можуть мати серйозний перебіг і навіть зумовлювати системні наслідки, як-от сепсис, поліорганна недостатність та підвищена смертність. З огляду на це існує значний попит на протигрибкові агенти широкого спектра, здатні швидко, ефективно та з високим рівнем безпеки й прихильності пацієнтів до лікування ерадикувати поверхневі грибкові інфекції. Один із таких препаратів - сертаконазол, що застосовується для топічного лікування дерматофітії та кандидозів. У цьому матеріалі представлено огляд фармакологічних і терапевтичних властивостей сертаконазолу, а також надано рекомендації щодо використання топічних лікарських засобів на основі сертаконазолу в клінічній практиці.

Фармакологічні та терапевтичні властивості сертаконазолу

Сертаконазол належить до групи імідазольних протигрибкових препаратів, механізм дії яких полягає у пригніченні синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної стінки грибків, що спричиняє порушення росту та реплікації міцелію. У високих концентраціях сертаконазол безпосередньо зв'язується з нестероїдними ліпідами клітинної стінки гриба, що спричиняє підвищення проникності міцелію та його подальший лізис. Отже, залежно від концентрації сертаконазол може чинити як фунгістатичну, так і фунгіцидну активність.

Загалом фунгіцидні препарати є ефективнішими за фунгістатичні в терапії поверхневих дерматофітних інфекцій, оскільки вищі показники клінічного одужання й ерадикації збудника досягаються за коротший час лікування, що підвищує імовірність прихильності пацієнта до лікування та знижує частоту рецидивів.

Сертаконазол характеризується високою фунгістатичною активністю щодо широкого спектра дерматофітів із родів *Trichophyton*, *Epidermophyton* та *Microsporum*, а також дріжджових грибів родів *Candida* і *Cryptococcus*. Окрім того, сертаконазол продемонстрував антибактеріальну активність проти 21 штаму грампозитивних бактерій родів *Staphylococcus* і *Streptococcus*. Під час проведення дослідження зразків збудників дерматомікозів, отриманих з іспанських лікарень, лише 4% із 250 клінічних ізолятів дерматофітів продемонстрували резистентність до сертаконазолу, тоді як інші препарати групи азолів мали набагато вищі показники резистентності. В іншому випробуванні безперервне культивування двох клінічних ізолятів *Candida spp.* на субінгібувальних середовищах із вмістом сертаконазолу не спричинило розвитку резистентності до препарату в жодного зі штамів. За результатами подвійних сліпих рандомізованих багатоцентрових досліджень тривалістю 3-6 тиж (n=127-383), місцева терапія дерматомікозу гладкої шкіри та епідермофітії стоп виявилася ефективнішою в групі 2% крему із сертаконазолом (порівняно із плацебо). Під час проведення подвійного сліпого рандомізованого багатоцентрового порівняльного дослідження III фази було продемонстровано перевагу 2% крему сертаконазолу над 2% кремом міконазолу в разі застосування 2 р/день у пацієнтів зі шкірними мікозами (n=631) протягом 35 днів. Окрім вищої частоти клінічного та мікологічного одужання, сертаконазол (порівняно з міконазолом) зумовлював клінічне одужання пацієнтів у значно ранні терміни, а також мав нижчі показники частоти рецидивів.

За даними випробувань, під час проведення яких оцінювали частоту клінічного та мікологічного одужання пацієнтів із вагінальним кандидозом (n=37-327), одноразове застосування сертаконазолу в дозуванні 300 або 500 мг

вагінально спричиняло ерадикацію *Candida spp.* у 65-100% учасниць. Крім того, показники частоти та швидкості клінічного і мікологічного одужання серед пацієнток (n=37) із вагінальним кандидозом, спричиненим *Candida albicans*, були значно кращими при застосуванні одноразової дози сертаконазолу 500 мг вагінально, ніж у разі використання еконазолу 150 мг протягом 3 діб.

Сертаконазол добре переноситься пацієнтами з дерматологічними та гінекологічними мікозами. За топічного застосування крему із сертаконазолом рідко спостерігаються помірно виражені шкірні побічні реакції, як-от сухість, лущення, свербіж і болючість шкіри. Крім того, в здорових добровольців сертаконазол не продемонстрував жодних ознак сенсibiliзації до виникнення контактного дерматиту. В разі застосування у формі вагінальних песаріїв сертаконазол майже не спричиняє виникнення небажаних явищ, а в тих випадках, коли повідомлялося про них, спостерігалось лише місцеве подразнення після введення песарію.

Місце сертаконазолу в лікуванні поверхневих мікозів у дерматології та гінекології

За можливості в клінічній практиці бажано надавати перевагу топічному лікуванню поверхневих мікозів, оскільки цей метод дозволяє уникнути багатьох небажаних явищ, асоційованих зі системним впливом протигрибкових препаратів. З огляду на це Американська академія дерматології (AAD) рекомендує проводити терапію незапальних дерматофітій, як-от дерматомікоз гладкої шкіри, епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомікоз кистей, місцевими протигрибковими засобами, в т. ч. сертаконазолом. Проте винятково місцеве лікування не рекомендується при запальних дерматофітіях, оніхомікозах, дерматомікозах волосистої частини голови чи інвазивних грибкових інфекціях, оскільки для ефективної боротьби зі збудниками може знадобитися комбінація місцевих і системних протигрибкових засобів або додаткове застосування топічних кортикостероїдів.

Згідно із клінічними настановами щодо лікування кандидозу, опублікованими Американським товариством фахівців з інфекційних захворювань (IDSA), топічні препарати азолового ряду, зокрема сертаконазол, рекомендовані як терапія першої лінії у випадках неускладненого вульвовагінального кандидозу. Рекомендації щодо лікування висівкоподібного лишая не є уніфікованими, проте Британська асоціація дерматологів рекомендує місцеве лікування азолами чи сульфідом селену в разі поверхневих інфекцій, тоді як поширені або інвазивні інфекції потребують перорального застосування препаратів азолового ряду.

Сертаконазол затверджено в країнах Європейського Союзу для лікування поверхневих мікозів шкіри, спричинених дерматофітами та дріжджовими грибами, як-от епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладкої шкіри, трихофітія ділянки бороди і вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай. Випуск сертаконазолу можливий у вигляді кремів, розчинів, порошоків або гелів для місцевого застосування, а також у формі супозиторіїв, песаріїв і кремів для лікування вульвовагінальних кандидозів.

За даними фармакокінетичних досліджень, 2% крем із сертаконазолом демонструє хорошу шкірну проникність і ретенцію лікарського засобу. Аналогічно при застосуванні вагінальних песаріїв із сертаконазолом у дозі 300 мг препарат добре проникає до слизових та утримується у вагінальних рідинах. Рекомендований режим використання 2% крему сертаконазолу в терапії поверхневих мікозів становить 1-2 нанесення на день протягом 4 тиж, тоді як для лікування вагінального кандидозу рекомендується одноразове застосування сертаконазолу 300 мг у формі песаріїв із повторним призначенням через 7 днів за потреби.

Висновки

Сертаконазол, що належить до протигрибкових засобів імідазольного ряду, пригнічує синтез ергостеролу – важливого компонента клітинної стінки грибків, перешкоджаючи в такий спосіб росту та реплікації міцелію, а також сприяє лізису міцелію у високих концентраціях. Місцеві лікарські засоби на основі сертаконазолу схвалено для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами та дріжджовими грибами, як-от епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладкої шкіри, трихофітія ділянки бороди і вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай.

Сертаконазол має широкий спектр протигрибкової дії проти дерматофітів родів *Trichophyton*, *Epidermophyton* і *Microsporum*, дріжджових грибів родів *Candida* та *Cryptococcus*; крім того, він ефективний проти умовно-патогенних пліснявих грибів роду *Aspergillus*, а також грампозитивних бактерій родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*. За даними клінічних досліджень, протигрибкова активність сертаконазолу зберігається в клінічних ізолятах дерматофітів, резистентних до інших азолів. Завдяки своїй поєднаній фунгістатичній та фунгіцидній дії, а також низькій частоті розвитку резистентності мікроорганізмів сертаконазол доведено є одним із найефективніших та швидкодіючих антимікотичних препаратів азолового ряду. Незважаючи на те що препарат добре проникає через шкіру, абсорбція до плазми крові та системні ефекти навіть за тривалого використання сертаконазолу відсутні. Сертаконазол (як у вигляді крему для місцевого застосування, так і у формі супозиторіїв) загалом добре переноситься пацієнтами, вкрай рідко спричиняє помірно виражені місцеві небажані явища.

Отже, сертаконазол – ефективний та безпечний протигрибковий засіб, доступний у різних лікарських формах; залишається одним із основних варіантів топічного лікування шкірних мікозів, особливо для пацієнтів із грибковими інфекціями, резистентними до інших азолів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Гаврюшенко

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні топічні лікарські засоби на основі сертаконазолу представлені, зокрема, препаратами Залаін крем і Залаін овулі. Залаін крем має 2% концентрацію сертаконазолу, яка відповідає європейським та американським клінічним рекомендаціям щодо лікування поверхневих мікозів. Тривалість лікування препаратом Залаін крем залежить від етіології збудника та локалізації інфекції. Зазвичай рекомендується застосування протягом ≈4 тиж для досягнення клінічної ремісії з негативним результатом мікробіологічного контрольного дослідження для запобігання рецидиву, але в багатьох випадках клінічне одужання відбувається раніше – між 2-м і 4-м тижнями. Рекомендовано наносити крем на чисту і суху шкіру 1 або 2 р/день (бажано на ніч або зранку та ввечері) тонким шаром, м'яко й рівномірно на уражену ділянку шкіри, намагаючись захопити ≈1 см здорової шкіри навколо ураженої ділянки.

Для місцевого лікування вагінального кандидозу використовується препарат Залаін овулі, що являє собою песарії з вмістом сертаконазолу 0,3 мг. Рекомендовано дорослим жінкам 1 песарій вводити глибоко в піхву (бажано в положенні лежачи на спині, ввечері перед сном одноразово). Якщо клінічні ознаки захворювання не зникають, можливе повторне застосування препарату через 7 днів. Для найкращого терапевтичного ефекту доцільно також наносити протигрибковий крем Залаін на ділянку вульви та промежини.



ГЕПАЗАК ГЕПАЗАК ПЛЮС

Комплекс амінокислоти L-аргінін + бетаїн

ПІДТРИМКА НОРМАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ



Відновлює та захищає клітини печінки^{1,2,3}



Покращує детоксикаційні функції печінки^{1,3}



Сприяє відновленню енергетичного балансу^{1,2,3}



1. Адаптовано з інформаційних листів щодо застосування ДД Гепазак та ДД Гепазак Плюс. 2. Бекетова Г.В./Метаболічна корекція ацетонуричного синдрому у дітей/ Тематичний номер «Педіатрія» № 5 (56) 2020 р. 3. Крамарев С.А., Закордонец Л.В./Возможности применения аргинина и бетаина в клинической практике/ Журнал «Здоровье ребенка», том 14, №5, 2019.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом. Повна інформація міститься в інформаційному листі щодо застосування ДД Гепазак та ДД Гепазак Плюс. **Склад Гепазак:** 1 пакет-саше 10 мл (ml) містить: L-Аргенін 0,64 г (g), Бетаїн 1,00 г (g). **Склад Гепазак Плюс:** 1 пакет-саше 10 мл (ml) містить: L-Аргенін 1,00 г (g), Бетаїн 1,00 г (g). **Форма випуску.** Оральний розчин по 10 мл у пакетах саше. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-3 саше на добу після прийому їжі. Дітям в віці від 3-х років вживати тільки за рекомендацією лікаря. Якщо лікар не рекомендує інакше, то вживати по 1-2 саше на добу (зранку та ввечері). Вміст одного саше розвести в половині склянки 100 мл (ml) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хвилин. Зберігати у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі від 8°C до 25°C. Має протипоказання та побічні дії. Гепазак. №3/8-A-1695-19-67539E від 08.08.2022. Гепазак Плюс. №3/28-A-3924-20-69334E від 15.11.2022. **Виробник:** ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto - 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно. ТОВ «Асіно Україна», 03124, бул. В. Гавела 8, м. Київ, Україна, тел./факс: +38 044 281 23 33; www.acino.ua



Додаткове вживання аргініну та бетаїну як сучасний спосіб підтримання функцій печінки

Не секрет, що печінка в організмі людини є центральною метаболічною «лабораторією», що відповідає за синтез необхідних речовин і знешкодження токсинів, у т. ч. винайдених самою людиною. В сучасному світі печінка часто страждає від надмірного навантаження, а результат порушення її роботи впливає на весь організм. Спричинити інтоксикацію можуть як ендогенні токсини (ацетон, бактеріальні токсини), що утворюються в організмі за різних захворювань чи розладів, так і речовини з навколишнього середовища, які ми часто вживаємо добровільно або випадково: алкоголь, ліки, токсини рослинного/тваринного походження.

Актуальним є пошук безпечного та зручного засобу, який оптимізує роботу печінки і підсилить її детоксикаційні можливості. Таким засобом може бути препарат або дієтична добавка на основі натуральних метаболітів, які за фізіологічних умов наявні в організмі людини, забезпечують детоксикаційні реакції та антиоксидантний захист. Серед численних молекул-кандидатів увагу науковців і клініцистів привертають напівнезамінна амінокислота аргінін та амінокислотний метаболіт бетаїн.

В Україні комплекс L-аргініну з бетаїном представлений, зокрема, компанією Asino під назвою Гепазак і Гепазак Плюс. Дієтична добавка випускається у формі орального розчину в пакетах-саше, які зручно використовувати за будь-яких умов. Гепазак в 1 саше містить 0,64 г аргініну та 1,0 г бетаїну. Гепазак Плюс відрізняється підвищеним вмістом бетаїну – 1,0 г.

Гепазак може бути рекомендований як добавка до раціону харчування осіб, котрі перебувають під впливом шкідливої дії факторів навколишнього середовища, при станах, пов'язаних із порушенням білкового метаболізму (стреси, астения, травми, голодування, ацетонемічний стан тощо), як додаткове джерело аргініну та бетаїну з метою підтримки нормального функціонального стану гепатобіліарної системи, тобто в сучасних умовах збагачення раціону бетаїном і аргініном буде корисним практично для кожного.

Узагальнити функціональні властивості комплексу L-аргінін + бетаїн (Гепазак, Гепазак Плюс) можна трьома характеристиками:

- відновлює та захищає клітини печінки [1-3];
- покращує детоксикаційні функції печінки [1, 3];
- сприяє відновленню енергетичного балансу [1-3].

Розглянемо детальніше те, як дані сучасних досліджень обґрунтовують користь додаткового споживання бетаїну й аргініну на тлі впливу на наш організм різних токсичних агентів.

Бетаїн – цитопротектор і детоксикант

Бетаїн (від лат. beta – буряк) – триметильна похідна амінокислоти гліцину, органічна речовина, вперше виявлена в соку цукрових буряків. В організмі людини деяка кількість бетаїну утворюється природним шляхом при окисленні холіну в печінці та нирках. Найбільший вміст бетаїну визначається в печінці, де він виконує свої важливі функції. Головною метаболічною роллю бетаїну є зниження рівня гомоцистеїну – потенційно токсичного проміжного продукту в синтезі амінокислоти метіоніну. Завдяки цьому механізму бетаїн може використовуватися як захисний засіб проти гепатотоксичних речовин, як-от етанол і чотирихлористий вуглець (CCl_4). Крім того, бетаїн є осмотично активною сполукою – осмолітом, тобто молекулою, яка переміщається до клітини для підтримки її розміру та рівня гідратації. Висока концентрація бетаїну в клітині може зберігати клітинну структуру та сприяти вищій стійкості до подразників [4].

Бетаїн бере активну участь у побудові фосфоліпідів клітинних мембран за рахунок стимуляції синтезу фосфатидилхоліну. Інші біологічні функції бетаїну є різноманітними: він регулює діяльність травної системи (зокрема, секрецію кислоти в шлунку, засвоєння вітамінів, контролює апетит), активізує ліпідний обмін у печінці, сприяє підвищенню продукції жовчі та поліпшує її відтік.

Значна кількість даних, отриманих на моделях захворювання печінки тварин, а також у дослідженнях за участю людей, свідчить про те, що введення бетаїну до раціону харчування може зупинити і навіть запобігти прогресуванню порушень структури та функцій печінки [4, 5].

Бетаїн при стеатогепатозі та алкогольній інтоксикації

Незважаючи на різні причини, загальна риса багатьох захворювань печінки та хронічних інтоксикацій – це накопичення жиру в гепатоцитах (стеатогепатоз). Своєю чергою, жировий гепатоз є провідником серйозніших і незворотних змін порушень структури та функцій печінки – стеатогепатиту, фіброзу, цирозу. Зокрема, жировий гепатоз – наслідок зловживання алкоголем. Печінка є основним органом знешкодження етанолу й водночас першою мішенню гострої та хронічної алкогольної інтоксикації. Двома найважливішими біохімічними печінковими шляхами в печінці є ті, які синтезують метіонін і S-аденозилметіонін

(SAM) шляхом метилювання гомоцистеїну. Алкогольні експозиції (як і хронічне вживання алкоголю) зумовлюють ушкодження печінки, спричиняючи зниження активності метіонінсинтази – критичного ферменту, який реметилує гомоцистеїн. Бетаїн як донор метильних груп протидіє цьому процесу, а також відновлює шлях знешкодження гомоцистеїну. Введення бетаїну підвищує печінкові рівні S-аденозилметіоніну, забезпечуючи метильні групи для опосередкованого ферментом бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазою утворення метіоніну та S-аденозилметіоніну в разі інгібування метіонінсинтази під впливом алкоголю. Мінімальне додаткове збагачення харчового раціону бетаїном на рівні 0,5% збільшувало генерацію SAM удвічі в контрольних тварин і в 5 разів у щурів, яких годували з додаванням етанолу. Одночасно з підвищенням утворення SAM під впливом бетаїну зменшувалася індукована етанолом печінкова жирова інфільтрація. Отже, бетаїн може бути альтернативною дорожчому S-аденозилметіоніну при лікуванні захворювань печінки та інтоксикацій [6].

Пілотне дослідження вживання бетаїну в дозі 3000 мг 2 р/день протягом 1 року людьми з неалкогольним стеатогепатитом показало виражене зниження ферментів АСТ і АЛТ, а також значне скорочення об'єму некрозу печінки, фіброзу та жирової інфільтрації [7]. Позитивні ефекти були пізніше виявлені в проспективному когортному випробуванні з більшою кількістю пацієнтів. У результаті додаткового споживання бетаїну по 10 г 2 р/день упродовж 1 року спостерігалися поліпшення або нормалізація печінкових амінотрансфераз у 62,9% хворих, гомоцистеїну – у 45,7%, зниження чи зменшення ступеня стеатозу – в 57,1%, покращення або стабілізація запалення – в 60%, фіброзу – в 62,9% пацієнтів [8].

Нещодавно Argumagam і співавт. експериментально довели, що не лише хронічна алкоголізація, а й гостре (запійне) вживання алкоголю у великих кількостях різко спустошує печінкові запаси SAM, спричиняючи ураження печінки. Натомість у мишей, яким за 2 год або одночасно зі вживанням алкоголю давали бетаїн, відбувалося відновлення рівня SAM, що корелювало зі зниженням вираженості стеатозу й інших параметрів ураження печінки (рис.) [9].

Бетаїн протидіє свинцевій інтоксикації печінки та нирок

Свинець є широко розповсюдженим забруднювачем навколишнього середовища, який не розкладається, а лише накопичується і негативно впливає на організм людини через окислювальні механізми. Нещодавно проведене дослідження встановило наявність антиоксидантного захисного ефекту гліцинбетаїну проти ушкодження нирок і печінки, спричиненого свинцем. Годування гліцинбетаїном інтоксикованих щурів зумовлювало значне зниження рівнів креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, перекисного окислення ліпідів, а також суттєве підвищення рівня антиоксидантних ферментів [10].

Аргінін – прекурсор NO та універсальний анаболічний субстрат

Аргінін є напівнезамінною амінокислотою, якої організм людини особливо потребує у періоди максимального росту, сильного стресу та травм. Аргінін – субстрат для синтезу білка, але він також модулює клітинні біохімічні функції шляхом перетворення в низку біологічно активних сполук. Аргінін чинить багато впливів на організм, включаючи модуляцію імунної функції, загоєння ран, секрецію гормонів, тонус судин, чутливість до інсуліну та функцію ендотелію. Аргінін опосередковує свої ефекти через незалежні та залежні від оксиду азоту (NO) шляхи. NO модулює багато клітинних функцій, у т. ч. тонус судин, експресію молекул адгезії, адгезію лейкоцитів і агрегацію тромбоцитів. Через вплив на зазначені механізми аргінін модулює розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, покращує імунну функцію, стимулює загоєння ран, стримує канцерогенез і ріст пухлин [11].

Дані літератури дозволяють стверджувати, що потреба в аргініні різко зростає за станів, що супроводжуються переважанням катаболічних процесів (інфекції, стреси, травми). Він стимулює імунітет за допомогою впливу на лімфоцити, макрофаги та дендритні клітини, поліпшує азотистий баланс, модулює гормональний фон, підвищує

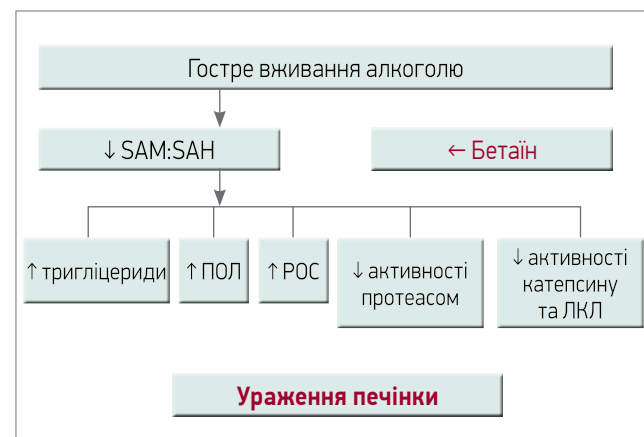


Рис. Механізми протидії бетаїну алкогольній інтоксикації

Примітка: гостре зловживання етанолом підвищує гепатоцелюлярний рівень S-аденозилгомоцистеїну (SAH), одночасно зменшуючи утворення S-аденозилметіоніну (SAM). Подальше зниження внутрішньоклітинного співвідношення SAM:SAH зумовлює багато шкідливих змін у печінці, які в комплексі сприяють розвитку ушкодження печінки. Одночасне вживання бетаїну запобігає збільшенню SAH, сприяє утворенню SAM і шляхом нормалізації співвідношення SAM:SAH послаблює гостре ураження печінки, спричинене етанолом; ПОЛ – перекисне окислення ліпідів; РОС – реактивні оксигенові сполуки; ЛКЛ – лізосомальна кисла ліпаза. Адаптовано за Argumagam і співавт. [9].

кровоток у мікросудинному руслі [5]. Аргінін посилює знешкодження аміаку в печінці, сприяючи перетворенню аміаку на сечовину, зв'язує токсичні іони амонію, що утворюються при катаболізмі білків у печінці, тому, зокрема, L-аргінін рекомендують використовувати для лікування гострої гіперамоніємії. Також L-аргінін має антиоксидантну активність, у результаті якої пригнічується перекисне окислення ліпідів, знижується вплив вільних радикалів оксигену на органи. L-аргінін має гепатопротекторні властивості, знижуючи в'язкість зон білково-ліпідного контакту та підвищуючи активність мембранозв'язаного ферменту цитохрому P450, що підтримує детоксикаційну функцію печінки, в т. ч. знешкодження ліків. Також аргінін покращує артеріальний кровообіг у печінці, зменшує венозний опір у системі портальної вени, активізує процеси печінкової мікроциркуляції та зменшує гіпоксію печінки [12].

Аргінін + бетаїн при ацетонемії у дітей

Бетаїн та аргінін можуть бути корисними навіть у дитячому віці. Зокрема, опубліковано серії випадків успішного застосування препарату аргініну та бетаїну за вторинного ацетонемічного синдрому в дітей. Уже із 2-ї доби лікування було досягнуто стійке полегшення абдомінального та диспептичного синдрому, зниження кетонурії. При застосуванні препарату, до складу якого входять аргінін і бетаїн, у комплексній терапії ацетонемічного синдрому в дітей із гострими респіраторними й кишковими інфекціями скорочується тривалість інтоксикаційного синдрому, усуваються диспептичні явища та зменшується виразність ацетонурії [12].

Вибір препарату та дозування

Бетаїн і аргінін вважаються нутрієнтами (харчовими речовинами), безпечними навіть при кратному збільшенні споживання. Середньодобова потреба в цих сполуках може варіювати залежно від фізичного стану, віку, стану здоров'я, значно зростає у разі стресів, захворювань та інтоксикації. Для аргініну типові межі дозувань становлять від 1 до 15 г/добу. Для бетаїну нижня межа дозувань – від 1 г/добу; залежно від потреби може бути підвищена до 20 г/добу, розподілена на декілька прийомів [5].

Дієтичні добавки Гепазак і Гепазак Плюс – зручний спосіб підтримати печінку та відновити сили й енергію [1] в різних життєвих ситуаціях. Гепазак і Гепазак Плюс – це комплекс амінокислоти L-аргініну і бетаїну, який має подвійну дію:

- відновлює та захищає клітини печінки [1-3];
- покращує детоксикаційні функції печінки [1, 3].

Гепазак – подвійна сила для захисту та відновлення!

Рекомендована добова доза для дорослих становить по 1-3 саше на добу після прийому їжі. Вміст одного саше можна розчинити в невеликій кількості води або приймати без води. Дітям віком від 3 років вживати тільки за рекомендацією лікаря або по 1-2 саше на добу (зранку та ввечері). Вміст одного саше слід розвести в половині склянки (100 мл) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хвилин [1].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

UA-HEPA-PUB-032023-010

ОМЕЗ® 20

омепразол 20 мг



Серед брендovаних омепразолів
№1 у світі¹ (у періоді
12 міс. до березня
2022 включно)¹

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ² для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ®

Показання

Діти віком від 1 року та масою тіла
понад 10 кг:

лікування рефлюкс-езофагіту;
симптоматичне лікування печії
та кислотної регургітації при
гастроезофагеальній рефлюксній
хворобі.

Діти віком від 4 років:

- у комбінації з антибіотиками
лікування виразки
дванадцятипалої кишки,
спричиненої *H. pylori*.



1. За даними IQVIA, MIDAS Database, за 12-місячний період, по березень 2022 року включно; (MAT Mar 2022). Серед брендovаних омепразолів на світовому ринку, в упаковках. Лист підтвердження IQVIA від 02.03.2022, на основі екстраполяції даних бази MIDAS компанії IQVIA, отриманих для виборки з 76 країн та територій світу. Розрахунки можуть містити статистичну похибку.

2. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ®

Витяг з інструкції з медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ® 20. **Склад:** діюча речовина: омепразол; **Лікарська форма:** Капсули. 1 капсула містить омепразолу 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС A02BC01. **Показання.** *Дорослі:* - для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); - для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів категорії ризику; - для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептичній виразці – у комбінації з відповідними антибіотиками; - для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, у т. ч. рефлюкс-езофагіту; - для довготривалого лікування пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою; - для лікування синдрому Золлінгера – Еллісона. *Діти:* діти віком від 1 року та масою тіла понад 10 кг: - для лікування рефлюкс-езофагіту; - для симптоматичного лікування печії та кислотної регургітації при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі; діти віком від 4 років: - для лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої *H. pylori* – у комбінації з антибіотиками. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до омепразолу, замінених бензimidазолів або до будь-якої допоміжної речовини. Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи (ІПП), не слід застосовувати одночасно з нефінавіром. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: часто – діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко – сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Д-р Реддіс Лабораторіс Лтд», Індія. Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України від 30.05.2019 р. № 1212.

Dr.Reddy's

Застосування інгібіторів протонної помпи в дітей та вагітних

30 квітня 2021 р. у м. Київ відбулося токшоу «Застосування інгібіторів протонної помпи у вагітних і дітей», запрошеними гостями якого стали експерт Міністерства охорони здоров'я України з дитячої гастроентерології, завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін і професор кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Андрій Едуардович Дорофєєв.



Професор О.Г. Шадрін висвітлив сучасні дані щодо ефективності та безпеки інгібіторів протонної помпи (ІПП) у дітей. Він нагадав, що незрілість нижнього стравохідного сфінктера, різноманітна перинатальна неврологічна патологія, підвищення внутрішньочеревного тиску, пов'язане з формуванням мікробіоти кишечника,

відносно ферментативною недостатністю підшлункової залози та транзиторною лактазною недостатністю тощо, є тими факторами, які сприяють виникненню гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей грудного віку. Водночас важливо розрізняти ГЕРХ і фізіологічний рефлюкс, за якого, незважаючи на зривання, дитина нормально набирає масу тіла.

Що стосується особливостей діагностики ГЕРХ у дітей, згідно із сучасними українськими та міжнародними рекомендаціями відсутність симптомів червоних прапорців дозволяє не проводити ендоскопічних досліджень та діагностувати ГЕРХ, базуючись лише на результатах клінічного обстеження. Під час виявлення скарг і огляду дитини насамперед необхідно звернути увагу на надмірне зривання та блювання, неспокій, відмову від їжі, синдром апное, недостатнє набирання маси тіла на першому році життя, адже ці прояви можуть бути еквівалентами болю в епігастрії, а також печії. Також іноді в дітей можуть спостерігатися прояви синдрому Сандіфера, як-от аномальні дистонічні рухи голови під час відрижки, пов'язані з ГЕРХ, езофагітом або грижею стравохідного отвору діафрагми. Однак, базуючись лише на клінічних даних, нерідко досить складно встановити точний діагноз у дітей раннього віку, тому й показань до проведення ендоскопічного дослідження та рН-метрії стравоходу в цій віковій групі значно більше.

Під час обрання оптимальної тактики ведення дітей з ГЕРХ слід звернути увагу на результати 5 рандомізованих клінічних досліджень застосування ІПП у дітей раннього віку. Хоча всі вони свідчать про зменшення вираженості симптомів ГЕРХ після застосування ІПП упродовж 2-4 тиж, аналогічні результати отримано і в групах контролю, тому згідно із клінічними рекомендаціями щодо лікування ГЕРХ у дітей, підготовленими спільно Північноамериканським та Європейським товариствами дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN, 2018) застосування ІПП у дітей грудного віку (віком до 12 міс) обмежується пацієнтами з ендоскопічно задокументованим ерозивним езофагітом. Водночас, за результатами низки досліджень, було доведено високу ефективність та безпеку застосування ІПП для лікування ГЕРХ у дорослих і дітей віком >1 рік.

Хоча ефективність ІПП у дітей є прямо пропорційною віку дитини, в деяких випадках цілком обґрунтованим може бути застосування ІПП як найбезпечнішого емпіричного лікування симптомів, що нагадують ГЕРХ, у дітей грудного віку. Тривалість пробного лікування має обмежуватися 2-4 тиж, проте за наявності позастравохідних проявів ГЕРХ, як-от фарингіт, синусит і отит, а також бронхіальної астми ІПП можуть призначатися на термін від 1 до 3 міс.

ІПП також рекомендовані до застосування при болювій формі функціональної диспепсії, гіперацидному хронічному гастриті та є одними з компонентів ерадикаційної терапії у разі *Helicobacter pylori* – грамнегативної бактерії, що спричиняє виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Було доведено, що порівняно із блокаторами H_2 -гістамінових рецепторів ІПП сприяють значнішому зниженню кислотопродукції (пригнічують як базальну, так і стимульовану секрецію соляної кислоти), не потребують підвищення дози препарату впродовж лікування та не зумовлюють медикаментозного панкреатиту. Рекомендована доза омепразолу при гіперацидному хронічному гастриті становить 10-20 мг 1 р/день зранку натще.

З огляду на те що в дітей раннього віку інфікування *H. pylori* є одним із чинників, які сприяють формуванню імунітету, а також враховуючи імовірність самоелімінації збудника і повторного зараження, питання доцільності ранньої ерадикації *H. pylori* при *H. pylori*-асоційованому гастриті чи функціональній диспепсії у дітей віком до 4 років включно залишається дискусійним і вирішується індивідуально. Саме тому важливим моментом, на який варто звернути увагу лікарю-практику, є доцільність проведення діагностики інфекції *H. pylori* в дітей раннього віку із симптомами функціональної диспепсії, ГЕРХ чи хронічного гастриту, адже її проведення передбачає готовність лікаря призначити ерадикаційну терапію в разі отримання позитивного результату. Водночас наявність у дитини *H. pylori* є прямим показанням до призначення ерадикаційної терапії незалежно від віку.

Омепразол дозволений до застосування в період грудного вигодовування. Відомо, що омепразол проникає у грудне молоко, але при застосуванні терапевтичних доз імовірність впливу на дитину є незначною. Незважаючи на це, за потреби застосування омепразолу під час годування грудьми бажано обирати схему лікування «на вимогу».



На особливостях призначення ІПП у період вагітності та грудного вигодовування зупинився **професор А.Е. Дорофєєв**. Він наголосив, що безпеку застосування ІПП у вагітних було оцінено в метааналізі, котрий включав 60 досліджень та майже 135 тис. пацієнтів (Gill S.K. і співавт., 2009). Отримані результати демонструють, що застосування ІПП не збільшує ризику розвитку патології плода, передчасних пологів або спонтанних абортів.

Harper і співавт. описали застосування омепразолу під час двох вагітностей у пацієнтки із синдромом Золлінгера – Еллісона. Під час першої вагітності жінка отримувала препарат у дозі 120 мг/добу з 11-го тижня вагітності, а під час другої – 180 мг/добу в комбінації із циметидином у дозі 450 мг. Обидві вагітності завершилися народженням здорової дитини.

В дослідженні G. Brunner і співавт. омепразол у дозі 20-60 мг було призначено 9 вагітним жінкам, 4 з яких отримували препарат у І триместрі вагітності. Як і в попередніх випробуваннях, жодних ускладнень перебігу вагітності, аномалій розвитку чи вроджених вад у немовлят виявлено не було. Варто зазначити, що період спостереження за дітьми тривав 12 років.

Вибір оптимальної дози омепразолу для вагітних відрізнятиметься залежно від стану, за якого цей препарат призначається. Зокрема, якщо при функціональній печії достатнім буде призначення омепразолу в дозі 20 мг/добу, то в разі ГЕРХ, особливо якщо діагноз було встановлено ще до вагітності, рекомендованою є доза 40 мг/добу, а за наявності епізодичних кислотних проривів доза збільшуватиметься. Найчастіше при наявності симптомів печії чи неприємних відчуттів за грудиною першим кроком є призначення ІПП «на вимогу». В разі неефективності цієї стратегії омепразол призначають у дозі 20 мг/добу, а за потреби – 40 мг/добу щодня. Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально. Зокрема, за необхідності пацієнтка може отримувати омепразол упродовж усієї вагітності. В цьому аспекті ще однією важливою перевагою ІПП, що сприяє його тривалому та безпечному застосуванню, є відсутність синдрому рикошету після відміни препарату.

Що стосується ерадикаційної терапії у вагітних, то згідно з п'ятим Маастрихтським (Маастрихт V/Флоренція 2015) та Кіотським консенсусом, у випадку відсутності в пацієнтки ерозивно-виразкового ушкодження слизової оболонки шлунка проведення ерадикаційної терапії під час вагітності рекомендовано відтермінувати. Це пов'язано не лише з небажаним застосуванням антибактеріальних препаратів у період вагітності, а й з можливим протекторним впливом мікроорганізму щодо ушкоджувальної дії соляної кислоти. В разі діагностики у вагітної ерозивно-виразкового ушкодження слизової оболонки шлунка питання проведення ерадикаційної терапії має вирішуватися індивідуально. Потрібно пам'ятати, що *H. pylori* є одним із небагатьох факторів розвитку раку шлунка, які можливо модифікувати.

На думку А.Е. Дорофєєва, препаратом вибору серед доступних наразі на фармацевтичному ринку України ІПП є омепразол (Омез®) у дозі щонайменше 20 мг 2 р/день, який довів свою ефективність та безпеку при застосуванні в період вагітності й грудного вигодовування незалежно від терміну вагітності. Варто зауважити, що у випадку отримання вагітною терапії ацетилсаліциловою кислотою омепразол призначається впродовж усього періоду вагітності.

А.Е. Дорофєєв також додав, що згідно з результатами досліджень безпеки застосування омепразолу під час годування грудьми, субмаксимальна доза препарату (80 мг/добу) є безпечною та за потреби може призначатися в період лактації.

Препарат Омез® (омепразол) від фармацевтичної компанії «Доктор Реддіс» випускається у формі капсул із дозуванням омепразолу по 10, 20 і 40 мг, а також ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій з дозуванням 40 мг. Капсули можливо відкрити та безпосередньо проковтнути вміст, запиваючи половиною склянки води, або розмішати у слабокислій рідині, наприклад у будь-якому фруктовому соку, яблучному пюре чи в негазованій воді. Таку суміш необхідно випити відразу після приготування протягом 30 хвилин.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**

Вушна сірка та сірчані корки: особливості виникнення та безпечний спосіб видалення

Сірчаний корок являє собою одну з поширених проблем, з якою мають справу не лише профільні спеціалісти в ЛОР-клініках або лікарі загальної практики на звичайному прийомі, а й кожна людина в повсякденному житті. Необхідність видалення надлишку сірки із зовнішнього слухового каналу (ЗСК) змушує звертатися по медичну допомогу значну кількість пацієнтів: згідно зі статистичними даними, в США лікарі загальної практики та оториноларингологи щотижня видаляють 150 000 сірчаних корок (Grossan M. et al., 1998), а в Англії щороку роблять 2,3 млн промивань вух (Guest J. et al., 2004).

Вушна сірка: фізіологічні особливості

Вушна сірка (чи саєгүмен) являє собою не просто зайвий або непотрібний секрет сіркових залоз; це особлива речовина, яка складається із клітинного та безклітинного компонентів, котрі в комплексі забезпечують механічний, протимікробний, протигрибовий захист ЗСК. Частка клітинного компонента вушної сірки складає майже 60%; вона представлена злущеними епітеліальними клітинами ЗСК, тоді як довголанцюгові насичені та ненасичені жирні кислоти, спирти, сквален, холестерин – безклітинні компоненти. Фізичні характеристики сірки залежать від переважання окремих складових компонентів: звичайній вона є гідрофобною та воскоподібною; зростання кількості кератину робить її твердішою, а запальний процес у слуховому каналі (СК) обумовлює появу в складі сірки нейтрофілів, бактерій (*Staphylococcus aureus*), грибків (*Aspergillus terreus*) (Sevy J. et al., 2023). Сформована вушна сірка не залишається назавжди в СК; здебільшого вона видаляється

Анатомічні особливості, які погіршують прохідність ЗСК	Вузький або звивистий ЗСК, остеома / екзостоз зовнішнього вуха, значна кількість волосся у ЗСК, вади розвитку м'яких тканин
Механічні перешкоди	Носіння слухових апаратів / берушів, використання ватних паличок або пальцевої маніпуляції для очищення ЗСК, уповільнення міграції злушеного епітелію СК
Властивості сірки	Вихідне вироблення щільної сірки, зростання щільності сірки зі збільшенням віку через вікову атрофію сірчаних залоз, зовнішній отит, ідіопатична гіперпродукція вушної сірки
Недостатній рівень обізнаності щодо гігієни вух	Діти, літні особи, когнітивні порушення
Коморбідні дерматологічні захворювання	Екзема, псоріаз, себорейний дерматит

із ЗСК сама собою завдяки її м'якій кон-
систенції та повільному ковзанню вушним
епітелієм, яке полегшують періодичні рухи
нижньої щелепи.

Доведено, що часте введення сторонніх предметів у зовнішній слуховий прохід, як-от ватні палички, деякі типи слухових апаратів / беруші, не лише прискорює утворення сірки, а й сприяє її гіперпродукції, обумовлює зміни хімічного складу та фізичних властивостей (Sevv J. et al., 2023).

Збільшення щільності сірки відбувається під впливом чисельних факторів (табл.); пальцеві маніпуляції або використання ватних паличок для чищення ЗСК, тривале носіння внутрішньовушних навушників механічно перешкоджають нормальному руху сірки та проштовхують її углиб СК.

Набуття сіркою змінених фізико-хімічних властивостей спричиняє уповільнення її пересування, накопичення надлишку сірки в просвіті ЗВК і формування сірчаного корка (рис. 1).

Клінічні ознаки

Інколи формування сірчаного корка відбувається без будь-яких клінічних ознак, але здебільшого він провокує виникнення низки патологічних симптомів – погіршення слуху, появу таких неприємних відчуттів у вусі, як свербіж, закладеність, шум, гул. На тлі зменшення гостроти слуху може виникати головний біль, який навіть супроводжується запамороченням.

Сірчаний корок: нюанси самостійного видалення

Повернути звичну гостроту слуху та позбавитися головного болю, шуму у вухах можна за допомогою, на перший погляд, дуже простого способу – очищення ЗСК. Згідно з результатами дослідження, 98% населення самостійно очищує СК (Khan N. et al., 2017), полюючи їх чистити за допомогою ватних паличок: їх використовують 65% респондентів, 20% із цією метою застосовують рушник, 5% вдаються до пальцевого втручання, 2% видаляють надлишок сірки за допомогою сірників, 2% звертаються по допомогу до ЛОР-лікаря, 3% застосовують інші різноманітні предмети, які є під рукою (Khan N. et al., 2017).

Досить проста, здавалося б, процедура самоїсного очищення ЗСК у 2,4% супроводжується травматичним ураженням СК чи м'яких тканин (Khan N. et al., 2017). І це не єдині можливі ризики: видалення надлишку вушної сірки без візуального контролю завжди асоціюється з ризиком перфорації барабанної перетинки, розривом СК та невдалим видаленням сірного корка. Незважаючи на статистичні дані, які яскраво підтверджують імовірність різних травматичних уражень при застосуванні ватних паличок, 15-20% населення категорично не вірять у можливість перфорації барабанної перетинки, uszkodження цілісності вушного епітелію та розвитку інфекції ЗСК (Hobson J. et al., 2005).

Видалення сірки: безпечний спосіб

Ризик будь-якого травматичного ураження під час видалення сірки можна зменшити шляхом застосування низки терапевтичних / профілактичних стратегій. Із цією метою використовують різноманітні методики, включаючи засоби для



Рис. 1. Сірчаний корок у ЗСК

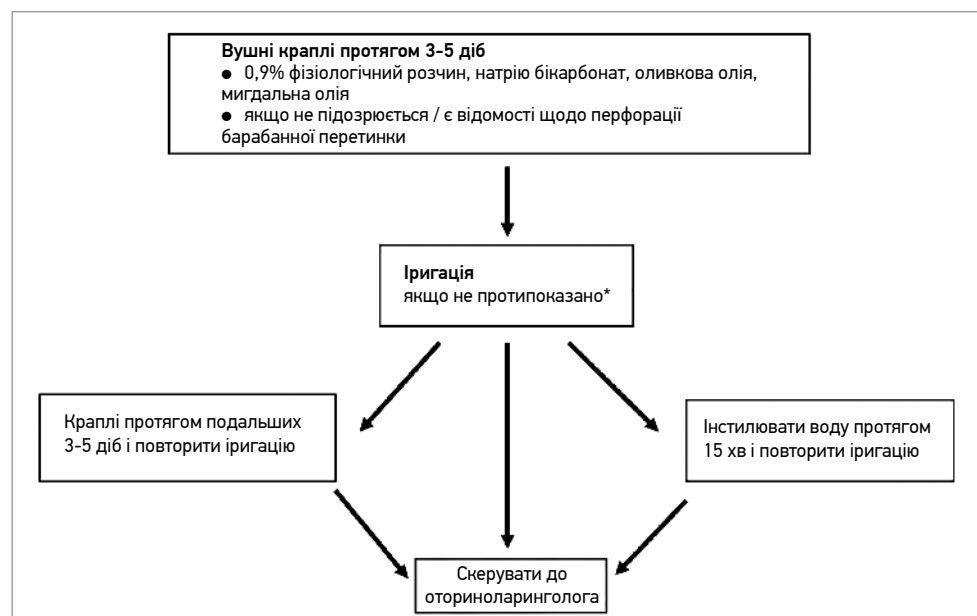


Рис. 2. Алгоритм NICE, який регламентує дії лікаря загальної практики щодо запобігання виникненню сірчаного корка (Ftoun S. et al., 2018).

Примітка: * раніше перенесене оториноларингологічне операційне втручання, анатомічні особливості вушного каналу, анамнестичні дані щодо перфорації барабанної перетинки, наявність трубки для вентилявання середнього вуха, інфекція, вік до 16 років, непереносимість іригаційних процедур.

Заклало вуха? - ВАКСОЛ

Очищає

- від сірки і сірчанних пробок

Захищає

- від потрапляння води




10 ml (мл)

ВАКСОЛ
VAXOL

Вушний спрей

для догляду за зовнішнім вухом, видалення сірки та сірчанних пробок

Модельний виріб
ВАКСОЛ
VAXOL

Вушний спрей
— 10 ml (мл) —

очищення
захист
догляд

vaxol.in.ua

ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ



Інформація про медичний виріб для медичників та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням необхідно обов'язково ознайомитися з інструкцією із застосуванням медичного виробу. Має протипоказання та побічні дії. Зберігати в місці, недоступному для дітей. Декларація про відповідність МВАХ01 від 14.12.2020 р., термін дії 31.12.2023 р. Виробник: HL Healthcare Ltd, Велика Британія. Уповноважений представник в Україні: ПП «Максіма Хелс Рісч», Україна, 08132, Київська обл., м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел.: +38 (044) 585 00 41. Ексклюзивний представник в Україні: «Алпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор в Україні: ПАТ «Натурфарм», вул. Леси, 30/А, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075, тел.: +38 (044) 401 81 03. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або насте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість медичного виробу Vaxsol, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com

ALPEN PHARMA

пом'якшення сірки (чи церуменолітики), зрошення та ручне видалення.

Використання церуменолітиків визнано економічно доцільним: застосування пом'якшувача з подальшим самостійним промиванням або пом'якшувача із професійною іригацією вуха асоційовано зі зниженням коефіцієнта ефективності додаткових витрат (ICER) 24 450€ / QALY (95% довірчий інтервал (ДІ) 16 920-33 790) та 32 136€ / QALY (95% ДІ 19 531-45 864) порівняно з відсутністю терапії (Loveman E. et al., 2011).

Нині використання пом'якшувачів підтримують експерти NICE: вони рекомендують застосовувати церуменолітики протягом 3-5 днів, а також за 15-30 хв перед проведенням орошення, відсмоктування або ручного видалення надлишку сірки (рис. 2).

Механічні втручання з очищення ЗСК за відсутності патологічної симптоматики, ургентних показань для візуалізації барабанної перетинки вважаються недоцільними.

Ваксол: фармацевтична оливкова олія

Рекомендації NICE передбачають застосування фармацевтичної оливкової олії для запобігання утворенню сірчаних корок та їхнього пом'якшення перед видаленням (Ftounh S. et al., 2018). Оливкова олія чинить не лише пом'якшувальну дію; вона також відома своєю протизапальною дією, зволожувальними, антиоксидантними та антибактеріальними властивостями. Багатогранні позитивні властивості оливкової олії надають такі біоактивні речовини, як поліненасичені жирні кислоти (олеїнова кислота) і поліфеноли (гідрокситирозол, олеуропейн, олеокантал, олеацеїн). Олеїнова кислота сприяє активації ядерного еритроцитарного фактора транскрипції Nrf2, посилюючи проліферацію та міграцію фібробластів дерми, інгібуючи їхній апоптоз (C de S Ribeiro B. et al., 2023). Поліфенольні сполуки (гідрокситирозол, олеуропейн, олеацеїн) мають

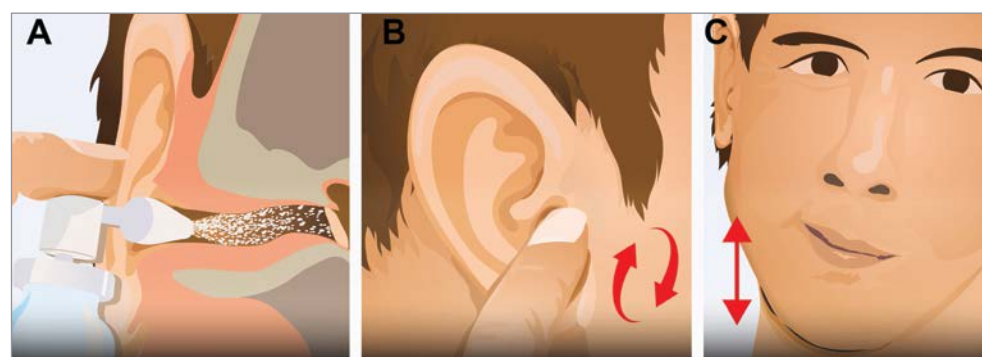


Рис. 3. Алгоритм застосування спрею Ваксол

Примітки: А – введення розпилювача в ЗСК; В – масаж козелка після розпилення Ваксолу; С – рухи нижньої щелепи для кращого розподілення Ваксолу в ЗСК.

потужні протизапальні (Micheli L. et al., 2023) та антиоксидантні властивості, інгібуючи вивільнення прозапальних медіаторів (інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини- α) (Gutiérrez-Miranda B. et al., 2023). Саме поліфеноли обумовлюють здатність оливкової олії поліпшувати ангиогенез, сприяючи підвищенню вмісту внутрішньосудинного ендотеліального фактора росту та покращуючи життєздатність епітеліальних клітин, у т. ч. кератиноцитів (Taheri M. et al., 2021). Місцеве застосування оливкової олії створює усі необхідні умови для загоєння ран, посилюючи процеси регенерації та пригнічуючи запалення (Taheri M. et al., 2021). Доведено, що клінічна ефективність оливкової олії зростає зі збільшенням у її вмісті поліфенолів. Згідно з визначенням Європейського агентства з безпеки харчових продуктів, оливкова олія зі вмістом поліфенолів >250 мг/кг вважається фармацевтичною; лише вона може застосовуватися з лікувальною та профілактичною метою.

Вітчизняні лікарі мають змогу використовувати міжнародні рекомендації у своїй клінічній практиці, рекомендуючи пацієнтам гіпоалергенний спрей Ваксол, який містить 100% натуральну фармацевтичну оливкову олію, котра характеризується високим вмістом поліфенолів й олеоканталу

з вираженими антиоксидантними, протигрибковими і протипухлинними властивостями (Cufaro D. et al., 2023). У складі спрею Ваксол відсутні будь-які додаткові чи потенційно шкідливі речовини, в т. ч. стабілізатори, емульгатори, барвники. Це вигідно відрізняє його від інших рослинних олій, наприклад, олій чайного дерева, локальне застосування навіть незначної кількості якої часто супроводжується виникненням системного алергічного контактного дерматиту (Navarro-Triviño F. et al., 2022), котрий має схильність до швидкого розповсюдження та ураження великих ділянок шкіри (Ambrogio F. et al., 2022). Відсутність будь-яких сурфактантів, здатних провокувати алергічний дерматит, робить Ваксол препаратом вибору для осіб, схильних до розвитку алергічних реакцій. Завдяки хорошому профілю безпеки Ваксол можна застосовувати дітям віком >1 рік, дорослим і літнім особам, а також рекомендувати його для довготривалого та щоденного використання.

Ваксол має унікальну систему, яка дозволяє перетворити рідку оливкову олію на дрібнодисперсну завись, зручно та безболісно розпилити разову дозу олії у вусі (рис. 3). Зігрівши флакон у долонях та відтягнувши верхню частину вушної

раковини вгору і назад, розпилювач Ваксолу обережно вводять у ЗСК й натискають на дозатор 1-2 рази. Обережний масаж козелка та декілька рухів нижньою щелепою допомагають мікрокраплинам оливкової олії розподілитися у ЗСК, змазуючи його та сприяючи самостійному виведенню сірчаних мас.

З метою полегшення мимовільного очищення та запобігання утворенню сірчаних корків у ЗСК Ваксол застосовують 1-2 р/тиж, тоді як для пом'якшення вже наявного сірчаного корка його використовують уранці та ввечері протягом 4-5 днів. У деяких випадках за потреби видалення надзвичайно щільного корка з анатомічно вузького ЗСК, окрім застосування Ваксолу, може знадобитися допомога лікаря для вимивання / відсмоктування залишків сірчаного корка (Ftounh S. et al., 2018). З одного боку, застосування Ваксолу зменшує потребу у вимиванні сірчаних корків, з іншого – полегшує проведення цієї процедури, якщо вона є необхідною.

Антибактеріальна та протизапальна дія Ваксолу дозволяє застосовувати його не лише з терапевтичною метою. Ваксол доцільно рекомендувати для щоденного та тривалого профілактичного використання особам, котрі користуються слуховими апаратами, вушними гарнітурами, з метою запобігання виникненню сірчаних корок. Профілактичне використання Ваксолу перед купанням у басейнах, відкритих водоймах запобігає появі вушної інфекції, а додаткове його призначення хворим, які отримують антибіотики, вушні анагетика / протизапальні засоби, сприяє покращенню ефективності лікування.

Безпечне очищення ЗСК за допомогою натурального, гіпоалергенного спрею з оливковою олією (Ваксол) відповідає рекомендаціям NICE з видалення та профілактики виникнення сірчаних корків.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

НОВИНИ МОЗ

ВООЗ продовжить активно підтримувати Україну

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) продовжить активно співпрацювати з Україною за пріоритетними напрямками та надавати необхідну допомогу. Про це йшлося під час офіційного візиту делегації Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України на чолі з міністром Віктором Ляшком до Європейського регіонального бюро ВООЗ, що мав на меті налагодження ефективнішого діалогу та подальше розширення співпраці.

Присутні обговорили поточну ситуацію у сфері охорони здоров'я України, її виклики та досягнення за минулий рік, плани щодо відбудови зруйнованої внаслідок повномасштабної війни медичної інфраструктури, готовність української медичної системи до надзвичайних ситуацій та можливості реагування на них, потенціал для посилення співпраці МОЗ та ВООЗ, найближчі кроки в межах такої співпраці тощо.

«Хочу щиро подякувати ВООЗ за активну залученість і допомогу. Майже півтора року Україна перебуває у стані повномасштабної війни. Це величезний виклик і для медичної системи. Саме завдяки вашій підтримці на всіх рівнях та вашому оперативному відгуку на всі наші запити нам вдалося втримати медичний фронт. Разом з нашими міжнародними партнерами ми тримаємо його досі. Але наша співпраця не обмежується лише реагуванням на виклики війни. І це дуже важливо, адже вже зараз ми закладаємо підвалини того, щоб після великої перемоги наша система охорони здоров'я працювала ще краще та ефективніше. Якісна, доступна та безоплатна медична допомога для українських пацієнтів є нашою метою», – підкреслив В. Ляшко.

Міністр подякував директору Європейського регіонального бюро ВООЗ Гансу Клюге за співпрацю і підтримку, яку надає ВООЗ в умовах війни. Від

початку війни ВООЗ доставила в Україну понад 3000 т медичних засобів, що рятують життя, якот: електрогенератори, автомобілі невідкладної допомоги, запаси кисню для медичних закладів, матеріали для надання допомоги у разі травм і проведення невідкладних оперативних втручань, медикаменти для лікування проти неінфекційних захворювань та ін. ВООЗ також провела навчання для понад 10 тис. медичних працівників щодо лікування травм і масових уражень, із питань гендерно зумовленого насильства, психічного здоров'я та психосоціальної підтримки, а також хімічного впливу, епідеміології та лабораторної діагностики. Ці заходи дозволяють медикам набути знань і навичок, необхідних для реагування на потреби в умовах війни. Крім того, ВООЗ підтримує МОЗ шляхом надання стратегічних порад і рекомендацій із низки питань, включаючи фінансування охорони здоров'я, первинну медичну допомогу, питання води, санітарії та гігієни (WASH), контролю над тютюном та ін.

«Під час чотирьох візитів до України з початку 2022 року я на власні очі бачив, яких страждань війна завдала людям в Україні, – зазначив Г. Клюге. – Проте мені довелося також спостерігати і за тим, яку надзвичайну стійкість проявила система охорони здоров'я. Разом із МОЗ і сотнями наших партнерів у сфері охорони здоров'я по всій країні ми продовжуватимемо допомагати та сприяти наданню медичних послуг, а також доставлятимемо необхідні медичні засоби, вакцини і ліки туди, де вони є вкрай необхідні, в т. ч. у віддалені й важкодоступні райони».

«У той час як ВООЗ надає постійну підтримку Україні, доставляючи життєво необхідні медичні засоби та надаючи життєво важливу допомогу людям в умовах війни, ми також підтримуємо амбітні, але

реалістичні реформи в рамках Стратегії розвитку системи охорони здоров'я до 2030 року, що закладає основу для відновлення сектору охорони здоров'я в майбутньому», – додав Ярно Хабіхт, представник ВООЗ та глава Бюро ВООЗ в Україні.

У співпраці з національними та регіональними органами у сфері охорони здоров'я ВООЗ також використовує інструменти збору даних і моніторингу, зокрема епідеміологічний нагляд за COVID-19 та іншими інфекційними захворюваннями, регулярне оцінювання потреб у сфері охорони здоров'я та Систему моніторингу доступності ресурсів і послуг охорони здоров'я (HeRAMS) для оцінки доступності послуг та ресурсів у сфері охорони здоров'я задля розробки основних інтервенцій у регіонах, які постраждали в умовах війни.

Наразі МОЗ спільно з ВООЗ також працює над такими нагальними пріоритетами, як сфера психічного здоров'я, розвиток системи реабілітації та покращення доступності до медичних послуг, особливо на первинному рівні. За минулий рік була проведена фундаментальна робота з розбудови системи психічного здоров'я, а також впроваджувалися оперативні кроки, аби мати можливість надати відповідну допомогу тим, хто її невідкладно потребує. В рамках програми mhGAP близько 10 тис. лікарів первинної ланки пройшли навчання з ведення поширених психічних розладів, було впроваджено новий пакет НСЗУ «Супровід і лікування дорослих та дітей з психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Також продовжується системна робота щодо подолання інфекційних та неінфекційних хвороб, підвищення рівня імунізації серед українців.

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



Спадковий ангіоневротичний набряк очима пацієнтів

16 травня відзначається Всесвітній день спадкового ангіоневротичного набряку (САН), присвячений підвищенню обізнаності й поширенню інформації про це захворювання як серед медичних працівників та пацієнтів, так і серед населення загалом. За даними міжнародних експертів, САН спостерігається в ≈ 1 із 50 000 осіб, однак, незважаючи на рідкість, він може стати величезним тягарем для життя пацієнтів та їхніх родин і мати катастрофічні наслідки, особливо при несвоєчасній діагностиці.

САН є рідкісним генетичним захворюванням, яке триває протягом усього життя і проявляється періодичним виникненням болючих набряків шкіри та слизових оболонок. Він зумовлений неправильною роботою гена, що контролює рівень й активність специфічного білка крові, – інгібітора естерази C1.

Найчастіше набряк виникає:

- в підшкірних тканинах обличчя, рук (рис.), ніг, статевих органів і сідниць – 42,5% випадків. Хворі зазначають, що під час нападу несподівано починає набрякати частина обличчя або кінцівка; це супроводжується болісними розпираючими відчуттями. Такий стан змушує пацієнтів звертатися до лікаря; вони найчастіше потрапляють до алергологів. Дуже часто лікарі вирішують, що це алергічне захворювання і плутають набряк при САН із набряком Квінке, адже вони дійсно схожі – в обох випадках спостерігається набухання окремих ділянок обличчя, шиї або частин тулуба, але при цьому набряки пацієнтів із САН розвиваються поступово; їхнє лікування протиалергічними препаратами є неефективним; вони не супроводжуються кропив'янкою;

- в ділянці черевної порожнини (шлунок, кишечник, сечовий міхур, уретра) – 45% випадків. Він може супроводжуватися блюванням, діареєю або колькоподібним болем і стати, на жаль, причиною для невиправданого проведення хірургічних операцій. Пацієнти описують свій напад так: «поступово починає боліти живіт, біль посилюється і за декілька годин стає нестерпно сильним – таким, що не можна поворухнутися; через деякий час напад минає, наче нічого й не було». Хворі із САН зауважують, що під час перших таких епізодів їм здавалося, що вони отруїлися, починали пригадувати, чи не їли якоїсь неякісної їжі;

- у верхніх дихальних шляхах і на язиці – 12,5% випадків. Набряк гортані може значно обмежити доступ повітря, перешкоджати диханню та зумовити задиху (Piotrowicz-Wójcik K. et al., 2020). Пацієнти спочатку відчувають першіння в горлі, їм складно дихати, з'являється відчуття, що вони захлинаються слиною і не можуть ковтати. Це небезпечний стан, за якого потрібно терміново звертатися по медичну допомогу.

Приблизно в 25% пацієнтів появи набряку можуть передувати висип і почервоніння шкіри. З початком ураження в одній зоні воно може поширюватися на інші ділянки.

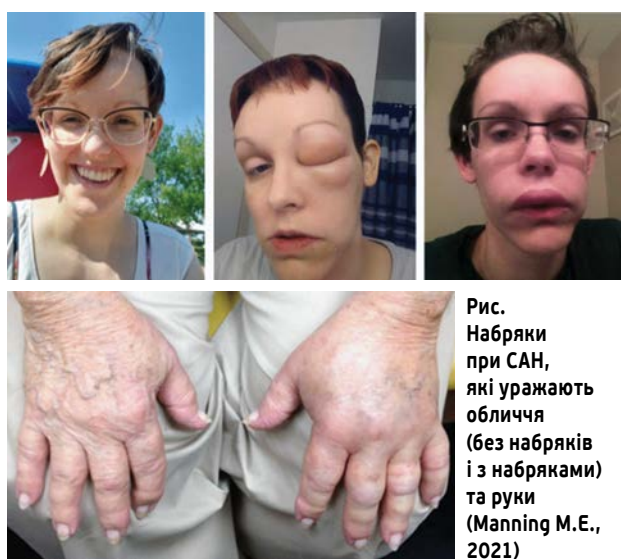


Рис. Набряки при САН, які уражають обличчя (без набряків і з набряками) та руки (Manning M.E., 2021)

Типовий перебіг нападів розпочинається протягом декількох годин, але іноді симптоми можуть розвиватися набагато швидше. Пацієнти зазначають, що без лікування симптоми зазвичай посилюються впродовж 2 днів і зникають через 2-5 днів. Частота нападів може бути різною для різних людей – наприклад, від щотижня до щороку; водночас вона є непередбачуваною.

Кожному випадку САН притаманні індивідуальні фактори, які провокують виникнення набряку; іноді вони можуть бути неочевидними.

До найрозповсюдженіших чинників належать:

- травми чи хірургічні втручання, в т. ч. незначні ушкодження або лікування зубів;
- інфекції;
- психологічний стрес;
- гормональні коливання;

- тривале перебування в одному положенні, а також навіть звичайна фізична активність;

- прийом деяких лікарських засобів, наприклад, гормональних препаратів, що містять естроген.

Це все обмежує соціальну активність хворих, перешкоджає їхньому навчанню, роботі; вони не можуть подорожувати та взагалі далеко від'їжджати від лікарень, де їм можуть надати невідкладну допомогу.

Проблеми хворих із САН

Встановлення правильного діагнозу

Люди із САН зазначають, що перші прояви хвороби в них з'явилися в дитинстві чи підлітковому віці; згодом періодична поява набряків супроводжує пацієнтів протягом усього життя. Вони розповідають, що тривалий час лікарі вважали, що набряк обличчя чи кінцівок – це алергічна реакція або навіть результат травми, набряк черевної порожнини – отруєння, кишкова колька або кишкова непрохідність. Після зникнення набряку в пацієнтів частіше залишається відчуття здивування та занепокоєння, але проблема ще не сприймається як серйозна.

У міру розвитку захворювання напади можуть ставати частішими, їхня тяжкість та локалізація змінюються, наприклад, через зміни рівня гормонів (при менструаціях чи настанні вагітності), переживання психологічно складних життєвих ситуацій, спроби вести активніше життя тощо. Погіршення стану змушує пацієнтів звертатися до різних вузьких спеціалістів. Вони відзначають, що до встановлення діагнозу САН пропонуване лікарями лікування не було ефективним, отже, напади повторювалися, хворі зневірялися і часто взагалі переставали звертатися по медичну допомогу. Вони вже починали сприймати набряк як звичайну річ, що майже постійно супроводжує їхнє життя. Між першим нападом і встановленням діагнозу САН часто минає до 10 років.

Упродовж останніх років діагностика САН у нашій країні значно покращилася, адже підвищилася обізнаність лікарів про цей стан, з'явилися приватні лабораторії, які визначають кількість й активність інгібітора естерази C1. Однак, незважаючи на це, станом на 2022 рік кількість пацієнтів із підтвердженим САН в Україні складає лише 80 осіб, хоча орієнтовно їх має бути не менше ніж 800 з огляду на кількість населення. Це означає, що більшість хворих із САН в Україні не знають про свій стан і не можуть отримати спеціалізованого лікування.

Нааявність рідкісної хвороби, про яку мало хто чув

Пацієнти зазначають, що жити із хворобою, яка майже нікому невідома, складно. Час від часу вони відчувають осуд із боку погано поінформованих медичних працівників і суспільства загалом. Їм складно пояснювати працевдавцям, викладачам і колегам свій стан, описувати рівень своєї фізичної активності та причини частих лікарняних відпусток. Більше половини хворих зауважують, що САН заважає їм навчатися і працювати. Хвороба робить людину замкненою в своєму середовищі, часто – без належного розуміння та підтримки з боку оточення. Саме тому розповсюдження інформації про САН збільшує можливості пацієнтів щодо повноцінного та цікавого життя з улюбленою роботою і щасливими взаємовідносинами.

Відчуття ізольованості, самотності чи депресії

САН чинить значний вплив на психічне здоров'я, повсякденну діяльність і якість життя. Відомо, що люди, які страждають на САН, утричі частіше мають депресію та в 10 разів частіше відчувають тривогу порівняно з іншими людьми

(Chong-Neto H. G., 2023). Пацієнти зазначають, що життя із САН – це постійний страх, адже набряк може збільшитися впродовж 30 хв, а може і за 15 хв дійти до свого піку та повністю перекрити дихання; ця емоційна напруга сама собою стає фактором, що спричиняє виникнення набряку, отже, вони потрапляють до «зачарованого кола». Навіть маленькі діти із САН швидко помічають взаємозв'язок між своїми емоціями та виникненням набряку чи болю в животик.

Пошук лікаря, який розуміє та лікує САН

На жаль, навіть сьогодні існують проблеми з поінформованістю лікарів як первинної ланки, так і вузьких спеціалістів щодо цієї недуги. До моменту встановлення діагнозу пацієнти часто довго обстежуються в багатьох спеціалістів, проходять неприємні та дорогі дослідження (Isono M. et al., 2022). Поступово вони починають відчувати відчай і спустошення; шлях пошуку лікаря, який розуміється на САН, часто є складним. Водночас пацієнти зазначають, що спілкування зі спеціалістом, який може надати детальні рекомендації щодо лікування набряків та їхньої профілактики, змінює їхнє відношення до хвороби та до свого життя.

В нашій країні лікуванням САН займаються імунологи, адже це захворювання належить до первинних імунодефіцитів, тому пацієнтам із підозрою на САН варто звертатися до імунологів, але диференційну діагностику із САН часто проводять й алергологи через схожість набряків САН з алергічними набряками, отже, пацієнти можуть звернутися і до цих спеціалістів. Лабораторні дослідження для діагностики САН наразі доступні в Україні.

Лікування САН в Україні

Ще донедавна в нашій державі в людей із САН не було можливостей для лікування. Але було зареєстровано специфічний препарат, що із 2020 року закуповується державним коштом і розподіляється до медичних закладів, де пацієнти можуть отримати невідкладну допомогу. Це надзвичайно важливо, оскільки зберігається багато життів, а лікарі запобігають зайвим оперативним втручанням.

Для забезпечення ліками пацієнт із діагностованим САН має стати на облік у головних міських чи обласних імунологів, котрі скерують заявку до Міністерства охорони здоров'я України, після чого препарат надходитиме до певних медичних закладів, а пацієнти матимуть змогу отримати допомогу. Крім того, на початку 2023 року були затверджені Стандарти медичної допомоги при САН із детальним описом використання доступних методів лікування та профілактики набряків, спричинених САН.

Хворі зазначають, що їхнє життя значно покращилося за появи доступного лікування. Набряк, який самостійно минає за 4-5 днів, починає зменшуватися вже через 15 хв після введення препарату та повністю зникає через декілька годин. Пацієнти із САН кажуть, що доступність цього препарату – це зменшення страждання, відчуття безпеки, впевненість, що в разі розвитку набряку гортані (життєво небезпечного стану) вони зможуть отримати швидку ефективну допомогу, а також це можливість подорожувати, обирати роботу до душі, не боятися створювати родини та ставати батьками.

В разі частих нападів лікарі відповідно до Стандартів лікування САН мають запропонувати регулярне введення препарату з метою профілактики нападів, що ще більше впливає на можливості пацієнтів із САН жити звичайним життям.

Появи препарату на території України могло б і не відбутися без величезної роботи ГО «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» (<https://ua.haei.org>). Її учасники захищають інтереси пацієнтів із САН, сприяють ухваленню протоколів і стандартів лікування, намагаються створити сприятливі умови для поліпшення здоров'я та соціального стану хворих, створюють потужні інформаційні ресурси й об'єднують хворих у складний для всіх час.

Додаткову інформацію про САН можна знайти на сайті careforyou.com.ua компанії «Такеда» (доступ за QR-кодом).



Висновки

- 1 САН – рідкісне захворювання, що проявляється виникненням набряків на різних ділянках тіла. Для його діагностики пацієнти часто витрачають багато років.
- 2 Якщо в хворого періодично виникають набряки на кінцівках та обличчі, які дуже схожі на алергічні, але слабо піддаються лікуванню протиалергічними препаратами й стероїдними гормонами, варто згадати про таке рідкісне захворювання, як САН.
- 3 На сьогодні в Україні діагностика та лікування САН є можливими. Лікування проводиться за державною програмою та є безкоштовним для пацієнта. В разі підозри на САН пацієнт має отримати консультацію в імунолога.

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
VV-MEDMAT-86230

Підготувала **Юлія Котикович**

КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30¹

Роздрібна ціна	61,25 грн.
Держава відшкодовує	33,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	28,20 грн.



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100¹

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодовує	110,15 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	54,00 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилататорних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Протипоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. 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 поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». 1. Наказ МОЗ України від 21.02.2023 року № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02.2023 року»

Представник в Україні ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.



Антитромбоцитарний ефект низької дози ацетилсаліцилової кислоти при діабеті: новий аналіз дослідження ASCEND

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) широко використовується для кардіопротекції. Клінічна користь її застосування у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями очевидна на відміну від тих, хто ще не має обтяженого кардіоанамнезу. Також відомо, що ризик розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) у рази вищий, ніж у тих, хто не має діабету. При цьому більшість людей із ЦД не мають явних судинних захворювань.

У дослідженні ASCEND 15480 пацієнтів із ЦД, але без кардіоваскулярних захворювань в анамнезі, рандомізували для щоденного прийому АСК 100 мг або плацебо. Після спостереження в середньому 7,4 року прийом АСК асоціювався з абсолютним зниженням загальної частоти інфаркту міокарда, інсульту та судинної смерті на 1,1% (8,5 vs 9,6%; $p=0,01$) та з подібним абсолютним підвищенням частоти великих кровотеч – на 0,9% (4,1 vs 3,2%; $p=0,003$).

Антитромбоцитарні ефекти АСК обумовлені незворотним блокуванням утворення тромбосану А2 в тромбоцитах протягом ≈ 10 днів життя. І саме шляхом вимірювання екскреції з сечею стабільного метаболіту тромбосану А2 – 11-дегідротромбосану В2 (U-TXM) – можна оцінити його інгібування. Однак у людей з ЦД аномалії тромбоцитів можуть стати причиною скорочення терміну цього процесу. Це стало підґрунтям для припущення, що цим пацієнтам стандартної схеми прийому АСК (100 мг 1 раз на добу) може бути недостатньо для адекватного пригнічення тромбоцитів. Отже, метою нового аналізу ASCEND було оцінити антитромбоцитарний ефект АСК за рівнем екскреції U-TXM у пацієнтів із ЦД.

Методи

Під час двомісячного початкового періоду між етапами набору та рандомізації клінічного випробування, коли всі учасники отримували плацебо, зразки крові та сечі збирали локально в клініках загальної практики й надсилали до центральної лабораторії. В подальшому зразки крові та сечі збирали в середньому через 2 роки після рандомізації у випадковій вибірці $\approx 10\%$ учасників. Реєстрували час, коли учасник востаннє приймав таблетку (АСК / плацебо) і здавав свій зразок.

Для аналізу U-TXM була обрана випадкова підгрупа зі 152 учасників (збалансованих за призначеним лікуванням) зі зразками сечі як на початковому рівні, так і в період спостереження. U-TXM під час подальшого спостереження було досліджено ще у 198 учасників, які повідомили, що дотримуються прийому своїх ліків (98 осіб, котрі повідомили, що приймали таблетки за >12 год до взяття зразка, та 100 учасників, відібраних випадковим чином).

Лабораторні аналізи

В дослідженні U-TXM аналізували двічі у попередньо заморожених порціях зразків сечі за допомогою конкурентного ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), що використовувався в кількох попередніх випробуваннях. Значення U-TXM визначали як пг/мг креатиніну. Величина U-TXM <1500 пг/мг, прийнята за цим аналізом,

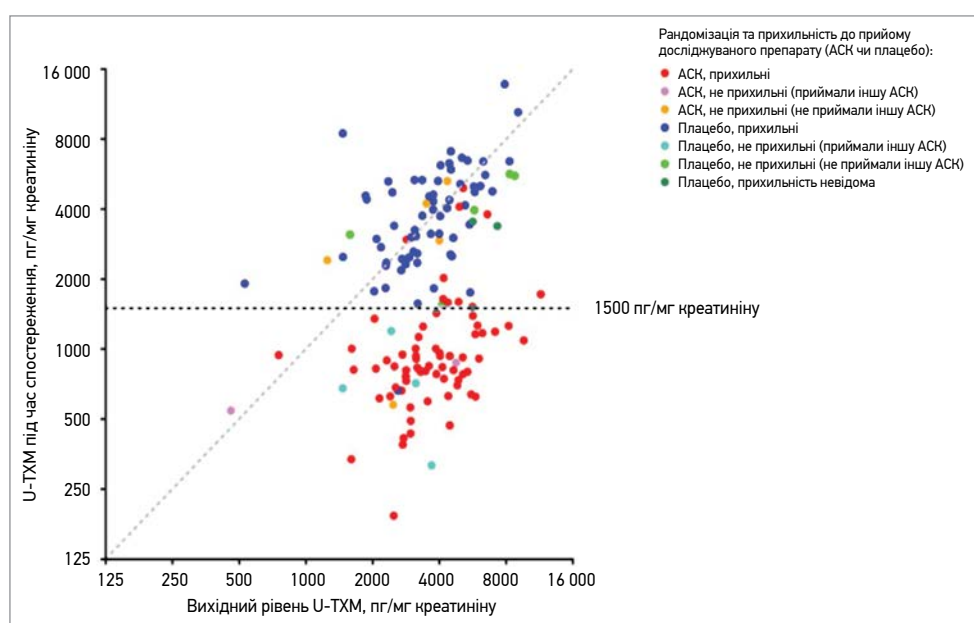


Рис. Рівень екскреції 11-дегідротромбосану В2 (U-TXM) із сечею протягом спостереження порівняно з початковим рівнем у групах АСК і плацебо (випадкова вибірка)

свідчить про ефективне пригнічення тромбоцитів.

Значення аналізу нижче чи вище за лінійний діапазон після можливих розведень приписували відповідній межі аналізу. Кореляція Пірсона між дубльованими значеннями U-TXM була дуже високою (0,98). Враховані подальші значення (13 учасників мали обидва повторні вимірювання) не були виключені, оскільки це спричинило б упередження (причому високі значення є достовірнішими для плацебо, а низькі – для АСК). Середнє значення U-TXM для дублікатів, поділене на креатинін, було використано як результат вибірки.

Статистичний аналіз

Взаємозв'язок між подальшим спостереженням і початковим рівнем U-TXM був побудований (у логарифмічній шкалі) за категоріями згідно з результатами дотримання прийому досліджуваних таблеток АСК / плацебо та використання АСК поза випробуванням.

Учасників класифікували за такими критеріями:

- не дотримувалися прийому (дата останнього прийому таблетки – раніше ніж за день до взяття зразка або відомо, що пацієнти приймали інший препарат АСК);
- остання таблетка прийнята за ≤ 12 год до взяття зразка;
- остання таблетка прийнята за >12 год до взяття зразка;
- час прийому таблетки невідомий.

Попередній аналіз показав, що кореляція Пірсона між вимірюваннями логарифмів U-TXM на початковому етапі та в період подальшого спостереження серед прихильників групи плацебо була слабкою (0,48).

Це означає, що незначне покращення могло бути досягнуто шляхом коригування базових рівнів (отже, базові зразки не аналізувалися для учасників додаткової вибірки). Ефективне пригнічення та відмінності в логарифмах U-TXM за розподілом лікування аналізували за допомогою логістичної та лінійної регресії відповідно.

Результати

Було виявлено, що базові характеристики є добре збалансованими між двома рандомізованими групами в загальній популяції та досить добре збалансованими в зразках U-TXM.

Під час спостереження в аналізі випадкової вибірки 82% пацієнтів, які отримували АСК, та 7%, котрі застосовували плацебо, досягли ефективного пригнічення U-TXM. Серед учасників групи АСК: 86% у випадковій вибірці та 71% у додатковій вибірці мали достатній рівень пригнічення, у 3 осіб у випадковій вибірці не відзначалося видимого пригнічення, у 4 учасників додаткової вибірки спостерігалися високі значення. Більшість з інших 30 осіб мали контрольні рівні <3000 пг/мг, що свідчить про часткове пригнічення. Лише в 3% учасників, які приймали плацебо, спостерігалося ефективне пригнічення U-TXM під час подальшого спостереження (рис.).

Обговорення

У пацієнтів із ЦД дотримання щоденного прийому низьких доз АСК знизило U-TXM на 72%. Цей результат був схожим на той, про який повідомлялося в попередньому дослідженні з порівняння щоденного прийому АСК в людей з діабетом і без нього, а також у рандомізованому перехресному дослідженні серед осіб із

діабетом. Пригнічення U-TXM було досягнуто в 77% учасників цього дослідження, як і у 85% хворих на діабет у випробуванні P.R. Ames і співавт. (2012). Однак у цьому дослідженні рівні U-TXM виявилися на $\approx 50\%$ вищими в учасників із діабетом, ніж у контрольній групі без діабету; також (з аналогічним відсотковим зниженням в обох групах) відсоток ефективного пригнічення U-TXM був вищим (92%) у здорової контрольної групи після прийому АСК. Дослідники припустили, що для досягнення повного інгібування тромбоцитів може знадобитися $>95\%$ пригнічення U-TXM. Однак виявлення статистично значущого відносного зниження кардіоваскулярних подій на 12% при застосуванні АСК в ASCEND свідчить про те, що досягнуте пригнічення виявилось достатнім для необхідної користі.

У цьому випробуванні також вивчався рівень пригнічення через певний час після прийому АСК. Серед учасників, які приймали таблетку за >12 год до взяття зразка сечі, зниження U-TXM (72%) і відсоток досягнення ефективного пригнічення (70%) були схожими на показники в дослідженні загалом. Однак обмеженням цього випробування є відсутність застосування різних схем дозування. Рандомізоване перехресне дослідження за участю 24 учасників із ЦД виявило дещо більше зниження середнього U-TXM за використання 100 мг АСК 2 р/день (80% зниження), ніж 1 р/день (76% зниження; різниця між схемами є статистично значущою в разі $p=0,05$), тоді як при 200 мг 1 р/день зниження було проміжним (77%, але статистично суттєво не відрізнялося від жодного з інших режимів). Також було встановлено, що відновлення сироваткового тромбосану після прийому АСК відрізняється між людьми, що може бути вирішено шляхом дозування 2 р/день.

Висновки

В пацієнтів із діабетом і без кардіоваскулярних захворювань в анамнезі, які щодня приймали АСК у низькій дозі (100 мг/добу), порівняно із плацебо зниження U-TXM виявилось схожим на таке, що спостерігалось в інших популяціях осіб із ЦД і без діабету. Не відзначено жодних доказів суттєвого погіршення пригнічення протягом 24 год, а схема лікування АСК у ASCEND забезпечила статистично значущу кардіопротекцію. Утім, лише 77% учасників, які дотримувалися прийому АСК, досягли ефективного пригнічення U-TXM. Це може означати, що в людей з діабетом при застосуванні вищої дози АСК, яка приймається 1 або 2 р/день, можна досягти ефективнішої супресії, отже, і кардіопротекції.

За матеріалами: Parish S., Buck G., Aung T. et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effect of low-dose aspirin on urinary 11-dehydro-thromboxane B2 in the ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) randomized controlled trial. *Trials*. 2023 Mar 4; 24 (1): 166. doi: 10.1186/s13063-023-07198-z. PMID: 36871000; PMCID: PMC9985834.

Адаптований переклад з англ.
Олени Костюк

Гострий біль у грудях

9-11 лютого відбулася науково-практична конференція «Зимова школа НЕПіКа-2023: неврологія, ендокринологія, психіатрія, кардіологія», яка охопила різноманітні актуальні питання сьогодення: від сучасного погляду на лікування болю в спині, прогресувальних наслідків посттравматичних уражень головного мозку до стрес-індукованих дисгормональних порушень репродуктивної системи жінок та досвіду біорегуляційної корекції. З доповіддю щодо гострого білю в грудях виступив доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко.

Актуальність та етіологічні фактори

Біль у грудях – одна з найпоширеніших причин звернення хворих до лікаря та госпіталізації до відділення невідкладної допомоги. Біль у грудях є найпоширенішим симптомом ішемічної хвороби серця, але, крім того, цей симптом також може свідчити про ураження інших органів і систем. Наявність чи відсутність оклюзії коронарних артерій лікарі швидко допомагають обов'язково перевіряють під час обстеження пацієнтів із болем у грудях, оскільки це потенційно є загрозою для життя.

Юрій Миколайович розпочав свою презентацію з моментів, які насамперед повинен зробити лікар, коли до нього звертається пацієнт із болем у грудях. Найголовніше – необхідно розпізнати стани, які загрожують життю, до яких належить гострий коронарний синдром. Водночас слід мінімізувати витрати на діагностику та лікування в хворих без загрози для життя.

Причини гострого болю в грудях характеризуються широким різноманітністю.

До основних із них належать:

- нейrogenні (панічна атака, нейроциркуляторна дистонія, неврити);
- м'язово-скелетні (остеохондроз, травми ребер і грудної клітки, розтягнення зв'язок, міозит);
- захворювання легень (бронхіт, плеврит, бронхіальна астма, пневмонія, онкологічні захворювання легень, пневмоторакс, гемоторакс);
- захворювання шлунково-кишкового тракту (загострення панкреатиту, холециститу, виразкова хвороба, кили діафрагми, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба);
- інфекційні захворювання (оперізувальний лишай) та запальні стани (медіастиніт);
- серцево-судинні захворювання (міокардит, перикардит, тромбоемболія легеневої артерії, гіпертензивний криз, гострий коронарний синдром, легенева гіпертензія, серцева недостатність, стабільна стенокардія, розшаровувальна аневризма аорти).

Якщо виключити травматичні події, відсоткове співвідношення щодо причин гострого болю в грудях розподіляється так: 40% – це гастроінтестинальне походження, 31% – прояви ішемічної хвороби серця, 28% – болі стінки грудної клітки, а всі інші причини відповідають дуже маленькому відсотку. Саме тому можна стверджувати, що виокремлюються 3 основні причини виникнення болю в грудях, а інші зустрічаються значно рідше.

Клінічні особливості

Стенокардія – клінічна форма ішемічної хвороби серця. напади раптового болю (ангінозний біль) у грудях внаслідок гострої недостатності кровопостачання міокарда. Напади болю мають стискальний характер у ділянці серця і за грудиною, який може іррадіювати в ліву руку, лопатку та шию. В основі стенокардії лежить гостре порушення живлення серцевого м'яза внаслідок спазму та склерозу його артерій. Уперше описав стенокардію Вільям Геберден молодший, який жив у XVIII-XIX ст., опублікувавши статтю в газеті Королівського коледжу лікарів у Лондоні 1772 року.

Якщо охарактеризувати те, як пацієнти описують ангінальний тип болю в разі ішемічної хвороби серця, то це стискальний, здавлювальний (різного ступеня) біль, який завжди супроводжується вегетативними проявами (найчастіше спостерігаються страх смерті, нудота, задишка).

Існують певні фактори, які можуть зумовити біль у разі ішемії міокарда. Найпоширенішими є фізичне навантаження, спекотне та вологе середовище, холодна погода, стрес, значна кількість їжі, куріння, високогір'я. Також виокремлюють фактори, що повертають цей стан. До них належать: дисліпідемія, куріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсулінорезистентність, низьке фізичне навантаження, ожиріння, сімейний анамнез, ментальний стрес, естрогеновий статус.

Щоб вчасно диференціювати біль, який виникає у разі ішемії міокарда, від інших причин, необхідно пам'ятати про важливі особливості цього болю. Типовий біль розпочинається поступово, триває 2-5 хв, але завжди <15-20 хв. Пацієнт майже завжди чітко вказує локалізацію за грудиною, що є патогенетичним жестом; здебільшого причина – саме коронарний біль. Але бувають і нетипові випадки, про які також потрібно пам'ятати. Якщо пацієнт має обструктивний або стенозуювальний атеросклероз коронарних артерій, з'являтимуться умови

виникнення нападу, наприклад, фізичне навантаження (підйом на 2-3 поверх, подолання 100-500 м рівню поверхню). Біль припиняється дуже швидко, коли фізичне навантаження ліквідується або застосовуються нітрати.

Важливий момент: під час пальпації грудної клітки пацієнт не спостерігатиме дискомфорту, незважаючи на те, що він чітко демонструє больове місце.

В таблиці наведено шкалу оцінки ймовірності ангінального болю, що допоможе під час диференційної діагностики больового синдрому в грудній клітці. За допомогою цієї шкали можна орієнтовно визначити те, чи цей біль є типовим, атипичним, неангінальним.

Таблиця. Оцінка ймовірності ангінального болю	
Тип болю	Шкала для оцінки
Біль за грудиною, який має стискальний характер	Неангінальний біль: 0-1 із зазначеного
Зумовлений фізичним навантаженням	Атипичний ангінальний біль: 2 із зазначеного
Минає у стані спокою або після прийому нітрогліцерину протягом 5 хв	Типовий ангінальний біль: 3 із зазначеного

Окрім того, існують фактори, які знижують та підсилюють ймовірність ангінального болю. До знижувальних факторів належать нормальна електрокардіограма при навантаженні та відсутність коронарного кальцію на комп'ютерній томографії. Якщо виокремлювати фактори, які мають підсилювальну дію, це дисліпідемія, цукровий діабет, куріння, високий артеріальний тиск, сімейна історія коронарної хвороби в молодому віці в анамнезі, наявність коронарного кальцію під час виконання комп'ютерної томографії, зміни електрокардіограми в стані спокою (наприклад, порушення функції лівого шлуночка чи перенесений інфаркт міокарда), а також під час навантажувального тесту. Також в європейських рекомендаціях зазначається, що доцільно проводити коронарну комп'ютерну ангіографію, тобто неінвазивне дослідження (за низької ймовірності). Інвазивна коронарографія розглядається лише в разі високої ймовірності, при вираженості симптомів, резистентності до медикаментозної терапії або порушенні функції лівого шлуночка. Цей алгоритм застосовується для доцільного використання можливостей системи охорони здоров'я, адже наразі в Україні інвазивне дослідження є обмеженим для використання, проте комп'ютерні томографи наявні в значній кількості та доступні до застосування.

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика проводиться між інфарктом міокарда (з елевацією сегмента ST і без його елевації) та стабільною й нестабільною стенокардією. Для початку необхідно оцінити дані електрокардіограми. Якщо підозрюється інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, на електрокардіограмі ці зміни можна буде побачити; також може виникати раптова блокада лівої ніжки пучка Гіса (за цього типу електрокардіограми можна не побачити елевації сегмента ST). Наступний крок – оцінка біохімічних маркерів, які є типовими в разі виникнення інфаркту міокарда (частіше це оцінка тропонінів). На сьогодні в установленні діагнозу інфаркту міокарда найважливішим моментом є саме оцінка маркерів некрозу, а не електрокардіограма чи клінічні характеристики. Якщо маркери некрозу негативні, проте є зміни електрокардіограми в стані спокою, це можна розглядати як нестабільну стенокардію, але все одно такий пацієнт потребує госпіталізації для стаціонарного лікування. Якщо фіксується інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, нині це стратегія термінової реваскуляризації, тобто в такому разі хворого слід скерувати до того центру, де можна провести ургентну коронарографію та реваскуляризацію. За такого підходу до лікування інфаркту міокарда смертність складає 3-5%. Якщо інфаркт міокарда не лікувати методом реваскуляризації, смертність у такому випадку становить 15-16%.

Спікер також зупинився на характеристиці некардіального болю, зазначивши, що це біль, який має гострий та різкий характер, триває понад декілька годин і заважає пацієнту глибоко вдихнути, лежати в певному положенні. Якщо з'являються сумніви щодо встановлення діагнозу, необхідно



Ю.М. Сіренко

сумніватися в найгіршому варіанті, тобто підозрювати інфаркт міокарда.

Крім того, виокремлюють ще перикардитичний біль, який є достатньо нетиповим коронарним болем, але він так само може бути пов'язаним із рухом. Однак існує діагностичний метод, який допомагає віддиференціювати від коронарного болю, – аускультация, під час проведення якої можна почути шум тертя перикарда; саме тоді сумнівів у встановленні діагнозу не залишається.

Для диференційної діагностики стенокардії вертеброгенного ураження корінців застосовують певні прийоми натягнення шийних нервів. Ці методи існують для того, щоб оцінити напруження м'язів, натягнення нервових структур і відрізнити цей тип болю від ангінального. Сьогодні варто пам'ятати про ці прийоми, оскільки вони легкі в своєму виконанні, проте відіграють важливе значення

Діагностика

До основних методів діагностики належать з'ясування анамнезу захворювання та життя пацієнта; фізикальне обстеження; проведення електрокардіографії у стані спокою; визначення SaO₂; рентгенографія органів грудної порожнини; ехокардіографія; лабораторні методи діагностики (визначення рівня гемоглобіну, тропонінів); додаткові методи візуалізації (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ангіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).

За словами спікера, кожна велика клініка світу проводить свої тестування та дослідження. Шкала HEART score – європейська рекомендація, але, крім неї, можна використовувати альтернативні шкали. Наприклад, було проведено велике американсько-канадське дослідження у відомій клініці Мауо, зроблено власну систему, що дозволяє на прикладі спеціальної таблиці продемонструвати пацієнту те, наскільки загрозовий стан він має на момент надходження до приймального відділення, а також запропонувати можливі варіанти його скерування на подальше лікування відповідно до стану.

Лікування

Якщо наявний гострий коронарний синдром, ангінальний біль, застосовують морфін, кисень, нітрогліцерин, аспірин, гепарин, β-блокатори, інгібітори АПФ, статини.

Антиангінальна терапія включає 4 кроки.

1-й крок передбачає прийом β-адреноблокатора чи антагоністів кальцію. Єдине, де не використовуються β-адреноблокатори, – за ЧСС <50 уд./хв. Для всіх інших пацієнтів доцільним буде використання цієї групи препаратів для планового лікування з метою запобігання виникненню нападів стенокардії.

2-й крок – комбінація β-адреноблокаторів та антагоністів кальцію. За ЧСС <50 уд./хв їх замінюють на нітрати тривалої дії. У разі зниженого АТ додаються такі препарати: ранолазин, триметазидин, які належать до метаболічних препаратів. Однак спікер наголосив, що метаболічні препарати не належать до лікування першої лінії.

На 3-му кроці також з'являється івабрадин, який рекомендується застосовувати за підвищеної ЧСС. Але івабрадин може використовуватися вже на 2-му кроці в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

На 4-му кроці до терапії додають нікорандил, ранолазин, триметазидин.

Отже, біль у грудях – досить поширена скарга, причиною якої є різноманітні фактори, як-от м'язово-скелетний біль, захворювання шлунково-кишкового тракту, органів дихальної системи та серцево-судинні захворювання. Юрій Миколайович навів клінічні критерії, сучасні методи діагностики та схеми лікування, які ґрунтуються на засадах доказової медицини. Вчасно встановлений правильний діагноз і скерування хворого на відповідну ланку медичної допомоги зменшують загальний рівень смертності та забезпечують позитивний прогноз для відновлення стану пацієнта.

Підготувала **Олександра Гуменик**

Помилки при веденні пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом

У зв'язку з бойовими діями й іншими травмувальними ситуаціями, пов'язаними з війною, в багатьох людей нашої країни – як військових, так і мирних – виникає посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Водночас діагностика цього розладу, а також лікування та реабілітація пацієнтів із ПТСР нерідко мають певні складності, тому важливо дотримуватися правильних алгоритмів ведення таких пацієнтів. У лютому відбулася науково-практична конференція «НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія, кардіологія», в якій узяв участь завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан із доповіддю «ПТСР. Будь ласка, не робіть помилок».



О.С. Чабан

Під час ведення пацієнтів із ПТСР допускаються типові помилки. Це може відбуватися на різних етапах – діагностики та верифікації діагнозу, в послідовності надання допомоги, психолого-психотерапевтичній допомозі, медикаментозній терапії, на етапі реабілітації.

Лікарям-інтерністам, до яких насамперед звертаються такі пацієнти, треба пам'ятати, як формується правильний діагноз і які «психіатричні» діагнози вони не мають права виставляти. Передусім важливо виявити та визначити наявний клінічний синдром чи синдромокомплекс (депресивний, тривожний, тривожно-депресивний, тривожно-іпохондричний синдроми тощо). Менш коректним, але допустимим підходом є зазначення характерного феномену, на який скаржиться пацієнт (наприклад, стійке безсоння, емоційна лабільність, тривожність, понижений настрій). Не рекомендується написання діагнозу зі знаком питання (як-от «депресивний розлад?», «тривожний розлад?», «фобічний розлад?»), а також шифрування емоційних проблем пацієнта лише шифром R45 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду – МКХ-10 (симптоми й ознаки виявлені, але не належать до інших рубрик, нервозність). Категорично забороняється не лікарям-психіатрам виставляти психіатричні діагнози (класифікація F за МКХ-10: депресивний, тривожно-депресивний розлади тощо).

Отже, лікарям-інтерністам під час первинного огляду пацієнтів із ПТСР слід зосереджуватися на діагностиці соматичного захворювання, при цьому уникати використання «психіатричних» діагнозів і обмежуватися описом наявних синдромів і феноменів.

Іншою стандартною помилкою є ігнорування проявів ПТСР. Тому важливо пам'ятати визначення й основні риси ПТСР за МКХ-11 (6B40). Це захворювання, що може розвинути після впливу надзвичайно загрозливої чи страхітливої події або серії подій. ПТСР характеризується:

- 1 повторним переживанням травматичної події чи серії подій у сьогоденні у вигляді яскравих нав'язливих поглядів, флешбеків або кошмарів, що зазвичай супроводжується сильними негативними емоціями, особливо страхом і жахом, а також сильними фізичними відчуттями;
 - 2 уникненням думок і спогадів про подію або події чи уникненням діяльності, ситуацій або людей, що нагадують про подію або події;
 - 3 стійким уявленням про підвищену поточну загрозу, як-от прояви гіпернастороженості, чи підвищеною реакцією переляку на стимули, як-от несподівані шуми (підвищений чотирипагорбний рефлекс – старт-рефлекс).
- Найчастіше причиною ігнорування проявів ПТСР є недооцінювання наявності зазначених вище пунктів у зв'язку з недостатньою якісно проведеним опитуванням пацієнта.

Під час клінічної бесіди треба мати на увазі, що посттравматичний стрес – це спектр станів і розладів психіки, які можуть розвинути після тяжкої травми – фізичної або психологічної (одним із різновидів тяжкої психологічної травми є участь військового в бойових діях). Також під час діагностики треба враховувати стани (розлади) ПТСР: гостра форма (від 1 до 3 міс), хронічна форма (більш ніж 3 міс), ПТСР із відтермінованим проявом (через 6 міс після травми або пізніше).

Крім того, слід пам'ятати про можливість розвитку частково змінених або посттравматичних стресових розладів, до яких, наприклад, належить комплексний ПТСР (6B41 за МКХ-11). Цей термін уперше був запропонований на початку 1990-х років доктором J.L. Herman як клінічний синдром, що виникає після виснажливих травматичних, зазвичай довготривалих, боїв. Використовується для класифікації пацієнтів, стан яких характеризується не тільки проявами ПТСР, але й додатковими симптомами порушень емоційної, когнітивної та поведінкової сфер, наявність яких не може бути пояснена жодною коморбідною патологією.

Іншим варіантом таких розладів є частковий ПТСР. Уперше цей діагноз висунутий у США як спосіб класифікації стану ветеранів В'єтнаму, які не відповідали критеріям DSM. Він використовується клініцистами для класифікації стану пацієнтів, які мають клінічно значущі прояви посттравматичної реакції на екстремальну психотравматичну ситуацію, але цілком не відповідають діагностичним критеріям ПТСР.

Досить частою помилкою при веденні пацієнтів є гіпердіагностика ПТСР (лікар «бачить» розлад, хоча його немає або ще немає). Для виключення діагнозу ПТСР треба пам'ятати про такі стани посттравматичного стресу за часом перебігу, як гостра стресова реакція (від перших хвилин після травми до 2 діб), гострий стрес учасника бойових дій (комплексні порушення строком до 4 діб), гострий стресовий розлад (від 2 діб до 1 міс). У таких випадках ПТСР може з'явитися не раніше ніж через 1 міс.

Із 1999 р. американськими військовими психіатрами використовується термін «бойова й оперативна стресова реакція», що є аналогом гострого стресового розладу та відображає перехідну реакцію на бойову травму в умовах ведення бойових дій, яка триває 72 год. Гостра реакція на стрес наразі в МКХ-11 не вважається психічним розладом, оскільки є нормальною реакцією психічно здорової людини на ненормальну ситуацію.

Обов'язково спрямувати пацієнта на консультацію до лікаря-психіатра потрібно в разі коморбідних психічних розладів (у тому числі з адикцією), неуспішного лікування (наприклад, відсутність відповіді на антидепресанти першої лінії в адекватних дозах і термінах або при зміні антидепресантів), суїцидальних або надмірно

агресивних намірів і дій, відсутності терапевтичного альянсу, небезпеки через психічні розлади для самого пацієнта чи оточення, незрозумілих психічних розладів (у тому числі складних психотичних проявів), дисимуляції психотичних проявів.

Стандартними при веденні пацієнтів із ПТСР є також помилки в послідовності надання допомоги. Правильним алгоритмом (терапевтичною дорожньою картою) при виявленні стресових і постстресових розладів є:

- 1 забезпечення основних життєвих функцій (безпека, фізіологічні функції, комунікація);
- 2 психокорекція та психотерапія;
- 3 психофармакотерапія.

Існує певна частина пацієнтів, які більше довіряють медикаментозному лікуванню. Таких пацієнтів слід виявляти під час клінічної бесіди: починати їх лікування доцільно з призначення медикаментів, поступово приєднуючи психотерапію. У цих випадках особливо увагу треба приділяти правильному підбору препаратів.

Чимало помилок можуть траплятися під час надання психолого-психотерапевтичної допомоги. Щоб їх уникнути, важливо усунути неправильні психологічні інтервенції, як-от психологічний дебрифінг (якщо він стає провокатором надмірних спогадів), травматичні спогади у вечірній і передсонний час, абортівна психотерапія (без створення перспективи та психотерапевтичної дорожньої карти), неконтрольована психологічна допомога волонтерів (часті повторні зустрічі, настирливі бажання залізти в душу, повчання, осудження тощо), емоційно нестабільний або «вигорілий» психотерапевт і навіть правильні техніки, але в неповному чи спотвореному виконанні (наприклад, у разі застосування методу десенсибілізації та переробки рухами очей (ДПРО) пропуск формування безпечного місця чи оцінки тілесних реакцій, зміна об'єкта травматичної пам'яті та ін.).

Також до стандартних у веденні пацієнтів із ПТСР помилок належать ті, що пов'язані з використанням медикаментозної терапії. Рекомендованими препаратами для лікування ПТСР є антидепресанти сучасного покоління, як-от селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СИЗС (наприклад, сертралін) або інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – ІЗСН (наприклад, венлафаксин). Проте ці препарати призначають тоді, коли пацієнт віддає перевагу медикаментам, і не пропонують як першу лінію допомоги (перша лінія – психолого-психотерапевтична допомога). Треба мати на увазі, що про ефективність окремих СИЗС не існує достатніх доказових даних, тому вибір препаратів має бути індивідуальним. При цьому важливо уникати небажаних побічних ефектів. Обмеженим має бути використання антипсихотиків, як-от рisperidon (призначати його доцільно лише за надмірного збудження чи психотичних

симптомів, а також якщо інші препарати неефективні; водночас треба мати на увазі, що антипсихотики не є альтернативою травмофокусованій когнітивно-поведінкової психотерапії).

Не рекомендується група бензодіазепінів; такий препарат, як гідазепам, не пройшов жодного якісного клінічного дослідження. Крім того, негативними властивостями бензодіазепінів є виникнення синдромів скасування та психотравматичного рикошету, відтермінованої ініціації ПТСР, залежності, високої ймовірності депресивних розладів. Також важливо враховувати застереження щодо інших груп препаратів: нейролептиків (ускладнюють можливість когнітивного опрацювання травми, зумовлюють нейролептичне когнітивне зниження, серцеві проблеми), зопіклонів (призводять до неможливості опрацювання травми, негативно впливають на когнітивну сферу, спричиняють проблеми формування нової пам'яті та залежності), антидепресантів старого покоління – трициклічних антидепресантів, інгібіторів моноаміноксидаз – ІМАО (асоціюються з надмірною седацією, збільшенням маси тіла, кардіотоксичністю).

Під час лікування пацієнтів із ПТСР треба враховувати близькі та віддалені наслідки використання антидепресантів першої лінії. Наприклад, пароксетин не рекомендується призначати жінкам, у яких генетично (в близьких родичів) була онкопатологія грудей чи яєчника. Цей препарат виключається, якщо в жінки було попередньо навіть успішно виліковано цю форму раку (ймовірність рецидиву становить 620% через інгібування ферменту Р450 2D6, який подавляє канцерогени та впливає на онкогенез). Також пароксетин не рекомендований за суїцидального ризику в дітей і підлітків (подвоює суїцидальні дії). Уся група антидепресантів СИЗС зумовлює сексуальні дисфункції (найвиразніші побічні ефекти має пароксетин). Синдром скасування спостерігається в усієї групи СИЗС (тому скасування лише титруванням і не менш ніж 2 тиж). За великих доз СИЗС/ІЗСН і схильності до фазних розладів можуть розвиватися маніакальні або гіпоманіакальні стани. Також використання СИЗС/ІЗСН пов'язано з підвищеним ризиком кровотеч (особливо в поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами) та порушення сну. ІМАО спричиняють суїцидальну активність.

На етапі реабілітації трапляються такі помилки, як некомплексна (а лише вибірково) реабілітація, відсутність психотерапії, абортівна та незавершена психотерапія ПТСР (через брак часу або ігнорування її значущості), відмова від залучення членів сім'ї до психоосвіти та/або сімейної психокорекції, відсутність формування дорожньої психотерапевтичної карти за рамками реабілітаційних заходів тощо.

Підготував **Олександр Соловйов**

Роль вітамінів групи В при болю в спині й інших захворюваннях опорно-рухового апарату

Захворювання опорно-рухового апарату є однією з найчастіших причин звернення до лікаря та провідним джерелом хронічного болю [1-4]. Прогнозують, що найближчими роками глобальний тягар цих хвороб іще зросте через постаріння населення [5]. Із 2005 по 2015 рік поширеність болю в попереку, ревматоїдного артрити й остеоартрити збільшилася на 17, 24 та 33% відповідно [6].

Біль у спині, а точніше в поперековому відділі, за поширеністю займає друге місце серед захворювань опорно-рухового апарату, поступаючись лише остеоартриту [8]. Біль у попереку визначають як скелетно-м'язовий синдром, основним симптомом якого є наявність локалізованого болю в кінцевому сегменті хребта (нижній частині спини), в ділянці між нижньою частиною грудної клітки та крижовим відділом [8].

Біль у попереку добре відомий як одна з головних причин непрацездатності, а отже, й економічних втрат [9]. У первинній медичній допомозі це друга за частотою причина звернень до сімейного лікаря [10], і її поширеність оцінюється в понад 70% протягом життя [11, 12]. У країнах Європи приблизно у 80-85% пацієнтів біль у попереку є неспецифічним, без можливості визначити його причину [13, 14]. У двох третин пацієнтів, які відчувають гострі епізоди болю в попереку, захворювання зрештою прогресує до хронічного болю [15]. Інші дослідження показують, що частота рецидивів болю в попереку може коливатися від 24 до 80% випадків [16]. За даними дослідження, проведеного в Іспанії, хронічний біль у попереку вражає 14% чоловіків і 23% жінок, а біль у шиї – 10% чоловіків і 22% жінок [17]. Хронічний біль у попереку часто пов'язаний із супутніми захворюваннями, як-от депресія, панічні розлади, тривога, розлади сну тощо [18]. Водночас це найчастіша причина тимчасової непрацездатності пацієнтів віком до 45 років, а також одна з 5 найчастіших причин звернення до лікарів первинної ланки [17].

Біль у попереку можна класифікувати залежно від етіології як патологію хребта (наприклад, унаслідок перелому хребта, спондилоартрозу тощо), корінцевий синдром (приміром, через компресію нервового корінця внаслідок захворювання міжхребцевого диска) та найчастіше як неспецифічний біль у спині, за якого неможливо визначити причину болю [19]. У більшості випадків біль у попереку може мати як нейропатичний, так і ноцицептивний компоненти, тому його класифікують як біль змішаного типу [9, 20]. З огляду на це сучасний підхід до лікування болю вказаної локалізації передбачає вплив на різні патогенетичні механізми, тому для досягнення адекватного результату доцільно поєднувати знеболювальні препарати з різними механізмами дії.

Британські настанови (NICE) для лікування гострого болю в попереку передбачають застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у мінімальних ефективних дозах і протягом найкоротшого можливого періоду з урахуванням профілю переносимості та безпеки,

але не включають використання слабких опіоїдів у гострих випадках (за винятком протипоказань, непереносимості або неефективності НПЗП) і не рекомендують парацетамол [11, 21]. Більшість настанов із лікування хронічного болю в попереку рекомендують мультимодальний підхід – поєднання фармакологічної терапії з нефармакологічними методами [21-25]. Проте ці рекомендації зазвичай не містять конкретних рекомендацій щодо лікування нейропатичного компонента цього типу болю, оскільки його роль у патофізіології болю в попереку донедавна була недостатня вивчена [26]. Щодо рекомендацій із лікування нейропатичного болю, то вони здебільшого зосереджені на інших захворюваннях, як-от постгерпетична невралгія, больова діабетична нейропатія [27-30], ішіас і радикулопатія [31].

Протягом останніх 30 років аналгетичну дію комплексу вітамінів групи В вивчали в пацієнтів із болем у попереку та при різних захворюваннях опорно-рухового апарату, запальних і неврогенних захворюваннях (наприклад, периферична нейропатія). Зокрема, тіамін або його сучасна жиророзчинна форма бенфотіамін (вітамін В₁), піридоксин (вітамін В₆) і ціанокобаламін (вітамін В₁₂) досліджували в лікуванні больових полінейропатій, ревматичних захворювань, болю в попереку, дегенеративних захворювань хребта тощо [32-42]. Ефекти комплексу вітамінів групи В у терапевтичних дозах також оцінювали в комбінації з НПЗП [43-45]. Різні публікації показують, що вітаміни В₁, В₆ і В₁₂ у високих дозах діють синергічно, зменшують нейропатичні прояви, покращують руховий контроль, ефективні при ноцицептивному й нейропатичному болю [46-49]. З огляду на високу частоту та поширеність болю в попереку в загальній популяції, а особливо роль, яку може відігравати застосування ад'ювантної аналгетичної терапії в лікуванні захворювань опорно-рухового апарату, метою цього огляду є представлення наявних доказів щодо антиноцицептивних ефектів комплексу вітамінів групи В, зокрема його вплив на біль у попереку та пов'язані з ним захворювання опорно-рухового апарату як приклади болю змішаного типу.

Вітаміни групи В у лікуванні болю

Деякі з вітамінів групи В не лише беруть участь у важливих фізіологічних функціях у всьому організмі, а й мають специфічні функції на рівні нейронів [50]. Ці так звані нейротропні вітаміни відіграють важливу роль як у центральній, так і в периферичній нервовій системі, зокрема в метаболічних процесах, мієлінізації

та регенерації нейронів [51]. У пацієнтів із хронічним дефіцитом цих вітамінів спостерігаються зміни в соматосенсорній системі, які можна об'єктивно виявити в різних нейрофізіологічних тестах [52, 53].

Роль вітамінів групи В у знеболенні вивчають протягом багатьох десятиліть. На сьогодні відомо, що біль або сенсорні розлади можна ефективно лікувати вітамінами групи В, якщо вони пов'язані з дефіцитом цих вітамінів, наприклад у разі дефіциту вітаміну В₁ [54, 55], за алкогольної полінейропатії, діабету чи мальабсорбції [54, 56], мієлопатії через дефіцит вітаміну В₁₂ [57]. Водночас у дослідженні за участю пацієнтів із хронічним головним болем і лицевим болем було встановлено, що в 65% пацієнтів спостерігався субклінічний дефіцит одного або кількох вітамінів групи В, і симптоми покращувалися після призначення комплексу цих вітамінів [58].

Повідомлялося, що головний біль напруги в дітей супроводжується дефіцитом вітаміну В₁₂ [59]. Дефіцит вітамінів групи В також пов'язаний із деякими запальними станами, котрі супроводжуються болем, як-от ревматичні захворювання. У разі запального артрити спостерігається надмірний гідроліз піридоксаль-5-фосфату внаслідок підвищеної активності лужної фосфатази та зниження рівня альбуміну [60]. Метотрексат, що призначають за деяких автоімунних захворювань, може знижувати рівень фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у сироватці крові [61]. Прикметно, що ці автоімунні захворювання зазвичай пов'язані з болем змішаного типу (ноцицептивним і нейропатичним), а також функціональним болем (сьогодні відомий як ноципластичний біль, наприклад фіброміалгія). Ці дані свідчать, що дефіцит нейротропних вітамінів групи В, імовірно, посилює рівень болю та спричиняє його прогресування до хронічного.

Одним із чинників ризику, пов'язаних із захворюваннями нервової системи й опорно-рухового апарату, є вік. Абсорбція вітаміну В₁₂ у клубовій кишці потребує дії пептичних ферментів, які вивільняють цей вітамін із харчових білків у шлунку. Це розщеплення здійснюється переважно пепсином, який для його активації потребує шлункової кислоти. Отже, ахлоргідрія, пов'язана з похилим віком, тривалим застосуванням інгібіторів протонної помпи, Н₂-блокаторів або іншими чинниками, може бути причиною дефіциту вітаміну В₁₂ [62]. Іншими важливими причинами дефіциту цього вітаміну є синдроми мальабсорбції (пов'язані з перніціозною анемією) й атрофічний гастрит [63]. Широко використовувані препарати, як-от метформін, холестеріамін і парааміносаліцилова

кислота, можуть зумовити порушення всмоктування вітамінів через їхній вплив на рецептори мембрани ентероцитів або слизової оболонки клубової кишки [62, 64]. Проте, незважаючи на втрату здатності вивільнити ціанокобаламін із білків, організм зберігає здатність до абсорбції кристалічного вітаміну В₁₂, який міститься у відповідних препаратах [62].

А втім, останні дані свідчать, що вітаміни групи В можуть полегшувати симптоми певних неврологічних і больових станів навіть без доведеного дефіциту вітамінів. У цьому контексті комбінацію вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ призначали пацієнтам із різними больовими синдромами, досягаючи хороших результатів у разі монотерапії, а також у комбінації з НПЗП (приміром, диклофенаком) у пацієнтів із болем у спині [65-68], як профілактичний допоміжний засіб за головного болю [69, 70] або болю внаслідок дегенеративних змін хребта [44, 45, 71]. Комплекс вітамінів групи В і монотерапію бенфотіаміном також застосовували при больових станах, спричинених невралгією або полінейропатією [32, 35, 37, 39, 41, 42, 47, 54, 72-74], як допоміжний засіб у комбінації з габапентином або прегабаліном [37, 75, 76].

Зокрема, в доклінічному дослідженні Liu та співавт. (2016) на моделі нейропатичного болю було продемонстровано, що й тіамін, і прегабалін мають антиноцицептивні ефекти, але їх поєднане застосування ефективніше полегшує біль порівняно з окремим введенням [76]. У рандомізованому багаточасовому клінічному дослідженні Mimenza й Aguilar (2017) визначили ефективність і безпеку габапентину в монотерапії та в комбінації з вітамінами групи В у пацієнтів із помірною та важкою діабетичною нейропатією. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що одночасне застосування тіаміну з ціанокобаламіном дає змогу зменшити ефективну знеболювальну дозу габапентину до 50% порівняно з габапентином у монотерапії, що свідчить про чіткий синергічний ефект. Водночас знижувалася частота побічних ефектів, пов'язаних із габапентином. З огляду на механізми дії габапентину та прегабаліну як на іонному рівні (високі порогові кальцієві канали), так і в системах нейротрансмісії [77] цей синергічний ефект може вказувати на те, що вітаміни групи В мають унікальні аналгетичні механізми дії, які доповнюють механізми дії цих нейромодуляторних препаратів.

Протизапальні й антиноцицептивні механізми дії комплексу вітамінів групи В

Знеболювальний ефект комбінації вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ пояснюється кількома механізмами дії, включно з модулюванням запальної й антиоксидантної відповіді [78, 79], покращенням вироблення різних нейромедіаторів, які беруть участь у низхідному модулювальному шляху болю [80] й активації аденозинових рецепторів (шлях

фтор-резистентної кислоти фосфатази – ФРКФ) у ноцицептивних нейронах ганглія дорсального корінця [81] (рис.).

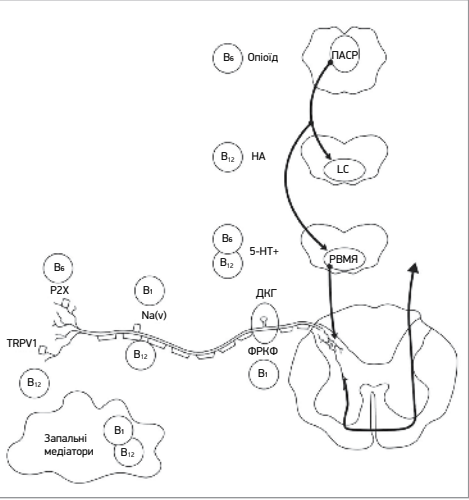


Рис. Основні механізми дії вітамінів групи В на периферичному та центральному рівнях

Примітка: 5-HT – серотонін; ДНГ – дорсальний корінцевий ганглії; LC – locus coeruleus; Na(v): вольтаж-залежні натрієві канали; НА – норадреналін; P2X – АТФ-залежний пуринергічний рецептор типу P2X; ПАСР – періанвентрикулярна сіра речовина; РВМЯ – роліформне вентромедіальне ядро довгастого мозку; TRPV1 – рецептор капсаїцину.

Зі свого боку, вітаміни В₁ і В₆ беруть участь не тільки у виробленні мієліну та нервовій провідності (важливі чинники для полегшення нейропатичного болю), а й у модуляції вольтаж-залежних натрієвих каналів, знижуючи збудливість нейронів [51, 82-87]. Вітамін В₆ також пов'язаний із серотонінергічною системою, активацією ендогенної опіоїдної системи (або її внутрішньоклітинних сигнальних шляхів) і шляху оксиду азоту, які здатні знижувати больовий поріг [94-96]. Піридоксин, окрім нейропротекторної дії, є кофактором для утворення мієліну, бере участь у синтезі дофаміну, серотоніну та γ-аміномасляної кислоти, впливаючи на центральні системи нейромоделювання [51]. Протизапальна та знеболювальна дії піридоксину також можуть опосередковуватися рецепторами P2X, які присутні в гладких м'язах судин, серці, центральній і периферичній нервових системах [98-101].

Антиноцицептивна роль вітаміну В₁₂ пояснюється його участю в синтезі мієліну та процесів регенерації нейронів шляхом індукції росту аксонів і диференціації шваннівських клітин [102-105]. Окрім того, він бере участь у метилюванні в метаболізмі ДНК й активації транскрипції генів, збільшуючи синтез білків, необхідних для регенерації нервів [105, 106]. Ціанокобаламін є потрібним для утворення пуринів і піримідинів, необхідних для реплікації клітин, і регулює мозковий нейротрофічний фактор (BDNF). Окрім того, він збільшує швидкість нервової провідності, що покращує регенеративний процес у периферичних нервах [107, 108]. У разі периферичної нейропатії лікування високими дозами вітаміну В₁₂ протягом тривалого періоду часу сприяло синтезу та регенерації мієліну, покращуючи функцію нейронів [109-112]. В інших дослідженнях було отримано дані, що вітамін В₁₂ може модулювати реакцію на біль через його дію на рівні норадреналіну та серотоніну [113], а також зниження рецепторів капсаїцину (TRPV1) [114, 115].

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що вітамін В₁₂ зменшує другу фазу запалення, опосередковану циклооксигеназою (ЦОГ), тому він може проявляти властивості інгібіторів ЦОГ як на центральному,

так і на периферичному рівні [78]. Цей вітамін має синергічний знеболювальний ефект у поєднанні з опіоїдами, що дає змогу зменшити толерантність і залежності від морфіну [78, 95, 115-117].

Описані механізми, пов'язані з антиноцицептивною, протизапальною та нейропротекторною діями комплексу вітамінів групи В, можуть підвищувати ефективність НПЗП й інших анальгетиків, як-от парацетамол і морфін, у різних больових процесах, особливо за болю змішаного типу [37, 73, 75, 76, 95, 117, 121]. Як зазначалося раніше, наявність кількох механізмів дії дає змогу досягти синергічного знеболювального ефекту, чого неможливо отримувати комбінуванням препаратів одного типу. Яскравим прикладом цього є те, що відбувається при одночасному застосуванні різних НПЗП або підвищенні їхньої дози понад рекомендовану, що не посилює знеболювальну дію, але підвищує побічні ефекти [122].

Клінічне застосування комплексу вітамінів групи В при больових синдромах змішаного типу

Протягом кількох років вважали, що біль у попереку має як ноцицептивний, так і нейропатичний компоненти, тобто є болем змішаного типу [20, 26]. Термін «змішаний біль» був використаний понад 20 років тому Grond і співавт. на основі патофізіології хронічного болю в онкологічних пацієнтів [123]. У систематичному огляді Romano та співавт. було встановлено, що від 20 до 55% пацієнтів із хронічним болем у попереку мали дуже високу ймовірність (≥90%) нейропатичного компонента [124]. Нещодавно було висунуто припущення, що змішаний біль не лише є клінічним проявом ноцицептивних і нейропатичних механізмів, які діють одночасно, а й може мати частково спільні патофізіологічні компоненти з ноципластичним болем (за визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю, це біль, що виникає внаслідок зміни ноцицептивної функції, попри відсутність ознак пошкодження тканин або нейронів) [26]. Важливість концепції змішаного болю в контексті таких патологічних станів, як біль у попереку, остеоартрит, радикуліт й інші захворювання опорно-рухового апарату, полягає в тому, що терапевтичний підхід має передбачати призначення препаратів із різними механізмами дії (протизапальною, нейромоделювальною й антиноцицептивною) для досягнення ефективнішого контролю болю (мультимодальна терапія) [124].

Як зазначалося раніше, вітаміни групи В, особливо комбінація вітамінів В₁, В₆ і В₁₂, мають кілька механізмів дії, а тому можуть відігравати важливу роль як додаткова чи допоміжна терапія при болях змішаного типу, як-от біль у попереку неспецифічного походження, а також кістково-м'язові та запальні захворювання спини. У численних клінічних дослідженнях було доведено, що вітаміни групи В у поєднанні з диклофенаком мають більший терапевтичний ефект, ніж монотерапія НПЗП, і навіть можуть успішно застосовуватися в монотерапії [71, 126, 127].

Найкращий рівень доказів щодо ролі вітамінів групи В як знеболювальних ад'ювантних засобів було отримано в метааналізі, виконаному С. Calderon-Ospina та співавт. (2020) [65]. Метааналіз охопив усі опубліковані на той

час клінічні дослідження за участю пацієнтів із гострим болем у попереку. Результати показали значно кращий знеболювальний ефект у разі поєднання НПЗП з комплексом вітамінів групи В порівняно з монотерапією НПЗП. Синергетичний ефект цієї комбінації давав пацієнтам змогу швидше відновити працездатність, зменшити інтенсивність болю та підвищити задоволеність від лікування, а також зменшити вірогідність шлунково-кишкових побічних реакцій, імовірно, завдяки зниженню загальної дози НПЗП [65]. Варто зазначити, що найкращі результати спостерігалися в дослідженнях, де комплекс вітамінів групи В замість тіаміну

включав бенфотіамін – жиророзчинну форму вітаміну В₁, біодоступність якої в 5-6 разів перевищує таку тіаміну.

Підвищення ефективності знеболення в разі включення комплексу вітамінів групи В у схеми лікування також відзначено при інших захворюваннях опорно-рухового апарату та больових синдромах, зокрема при остеоартриті колінного суглоба [36, 40, 137], у хірургічних хворих і пацієнтів із гострим болем унаслідок переломів нижніх кінцівок [138], при амбулаторних педіатричних операціях (обрізання, пахова герніопластика, орхідопексія й тонзилектомія) [34] та фіброміалгії [139, 140].

ВИСНОВКИ

Захворювання опорно-рухового апарату загалом і біль у спині зокрема мають високу частоту та поширеність у глобальній популяції. Лікування цих станів передбачає ефективний контроль болю та функціональну реабілітацію. Оскільки більшість патологічних процесів у опорно-руховому апараті мають етіологічний компонент, заснований на сучасній концепції болю змішаного типу (з ноцицептивним, нейропатичним і ноципластичним компонентами), необхідним є мультимодальний терапевтичний підхід, що ґрунтується на призначенні препаратів із різними механізмами дії (протизапальним, нейромоделювальним і антиноцицептивним). Наявні дані свідчать, що комбіноване застосування комплексу вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ разом із НПЗП має значний знеболювальний ефект, особливо при болях у попереку. Важливо, що ця комбінація дає змогу зменшити загальну дозу НПЗП, а отже, підвищити безпеку лікування. Переваги комплексу нейротропних вітамінів групи В проявляються як за дефіциту цих вітамінів, так і за його відсутності завдяки протизапальному, нейропротекторному та нейромоделювальному ефектам.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Nava-Mesaa M.O., Aispuru Lanche G.R. Papel de las vitaminas B, tiamina, piridoxina y cianocobalamina en el dolor de espalda y otras condiciones musculoesqueléticas: revisión narrativa. Medicina de Familia. SEMERGEN 47 (2021) 551-562.

Переклад з іспанської Олексій Терещенко



Мільгама®

Докучає біль у спині? ДІЙ НА ПРИЧИНУ!

Комбінація вітамінів В1, В6 і В12 впливає як на нейропатичні, так і на ноцицептивні компоненти болю в спині.^{1,2}

Вітамін В1 – забезпечує енергією нервові клітини та діє як специфічний антиоксидант³

Вітамін В6 – бере участь у синтезі ключових нейромедіаторів (серотонін, дофамін та ГАМК)³

- антиноцицептивна дія
- антиоксидантна дія
- протизапальна дія
- нейропротекторна дія

Вітамін В12 – чинить анальгезуючу дію і бере участь у синтезі мієлінової оболонки^{3,4}

1. Nava-Mesa MO, Aispuru Lanche GR. Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review. Semergen. 2021 Nov-Dec;47(8):551-562. 2. Perez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. Nutr Neurosci. 2022 Feb 14;19:1-19. 3. Calderon-Ospina CA, et al. Nava-Mesa MO. B vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2021; 5:13-4. Mauro G, Martorana G, Gallo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2000 May-Jun;44(3):53-8. **Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® ампули. Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. **Склад.** 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 500 мкг, лідокаїну 10 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Системні неврологічні захворювання, спричинені встановленим дефіцитом вітамінів В₁, В₆ і В₁₂, якщо вони не можуть бути усуньмі дієвими харчовими. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; гострі порушення серцевої провідності; гостра форма деменції; серйозна серцева недостатність. **Спосіб застосування та дози.** По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. **Побічні ефекти.** Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В₆ щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездування, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (шкірні висипання, порушення ділення, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, внутрішньовисипний дерматит, генералізований експлозійний дерматит, ангіоневротичний набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП. № UA/8049/02/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. **Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.** Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, м. Кібі, вул. Дегтерівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua

Комплексні біорегуляційні препарати в лікуванні порушень мікроциркуляції при захворюваннях нервової системи

У березні відбувся медичний форум **UkraineNeuroGlobal-2023. Session 3**, присвячений актуальним питанням діагностики, лікування і профілактики неврологічних захворювань. У форумі взяла участь завідувачка неврологічним відділенням КНП «Олександрівська клінічна міська лікарня м. Києва» **Лариса Олександрівна Вакуленко** з доповіддю «Біорегуляційна корекція порушень кровообігу та мікроциркуляції при захворюваннях нервової системи».



Л.О. Вакуленко

Порушення мікроциркуляції – це один із типових патологічних процесів, що супроводжує будь-які захворювання; від того, в якому стані знаходиться мікроциркуляція, залежить і здоров'я людини.

Кровообіг головному мозку (артеріальна ланка) складається із 2 каротидних і вертебробазиліарного басейнів. Мікроциркуляція в головному мозку пов'язана з перфоровальними судинами – поверхневими та глибокими.

Венозна ланка кровообігу головному мозку існує завдяки тісному зв'язку між венозною та лікворною системами. Особливістю головному мозку є відсутність лімфатичних судин: їхню роль на себе бере ліквор, відтік якого здійснюється до венозної та лімфатичної систем.

Особливості регуляції мозкового кровообігу полягають у тому, що це є постійними енергоємними процесами. Вона (більше, ніж усі інші системи) потребує енергії та кисню, тому погано переносить будь-які коливання. Для неї характерні мінливість та гетерогенність кровообігу різних відділів головному мозку залежно від того, які відділи працюють на цей момент. У нервовій тканині відсутній субстрат для анаеробних окисних процесів і запасів кисню. Вздовж судинного русла наявні чисельні сифони.

Процеси мозкового кровообігу мають авторегуляцію, яка складається з біогенного, метаболічного та нейрогенного механізмів. Якщо ці механізми не спрацьовують, відбувається або зниження інтенсивності кровообігу головному мозку, або надлишок кровообігу, що спричиняє дефіцит кисню та глюкози в мозковій тканині, а також розвиток порушень мозкової діяльності.

Важливим для перебігу захворювання є те, в якому стані матрикс. Від чистоти міжклітинного простору залежить швидкість надходження регулювальних сигналів від систем до клітин і взаємодія систем між собою. За чистого міжклітинного простору матрикс знаходиться в стані золю, а в разі забрудненого – в стані гелю (при цьому стані рух молекул уповільнюється).

Кровообіг спинного мозку здійснюється через передню та задню спинномозкові артерії, а також передні й задні корінцево-спинномозкові артерії. На периферії мікроциркуляція представлена артеріолами, капілярами, венами.

До основних принципів лікування цереброваскулярних захворювань належать:

- етіотропне: лікування основного захворювання;
- патогенетичне: оптимізація церебрального кровотоку (реканалізація артеріального русла, покращення венозного відтоку), поліпшення метаболічних процесів у мозку;
- симптоматичне (зменшення неврологічних та психопатологічних синдромів).

Комплексна біорегуляційна терапія є патогенетичною і спрямована на відновлення всіх ланок судинної системи, нормалізацію судинного тону, метаболічних процесів у стінках судин, завершення запальних процесів в ендотелії, нормалізацію регенерації тканин.

Ланцюги системи мікроциркуляції – кровоносна судинна мережа, міжклітинний простір і лімфатична судинна мережа / ліквор. Базовими комплексними біорегуляційними препаратами (КБП) для нормалізації роботи цих систем є Плацента композитум, Ескулюс композитум і Лімфоміозот. Додатково призначаються органоспрямовані КБП – Церебрум композитум Н, Вертігохеель і Дискус композитум.

Плацента композитум – це основний препарат для корекції мікроциркуляції. Він відновлює мікроциркуляцію та периферичний кровообіг у тканинах, зміцнює судинну стінку (завдяки потужному складу суїс-органних компонентів, які зміцнюють сполучну тканину), нормалізує трофічні процеси в тканинах.

Ескулюс композитум відновлює роботу венозного ланцюга периферичного кровообігу та мікроциркуляції, чинить венотонізуючу, флебодинамічну, протинабрякову дію, покращує трофіку ендотелію, стінок судин, поліпшує реологічні властивості крові.

Вертігохеель оптимізує провідність нервових клітин головному мозку, надає метаболічну дію для центральної нервової системи, покращує мікроциркуляцію в головному мозку, зменшує лабільність вегетативної нервової системи, має дренажну дію (на матрикс нервової тканини). Цей препарат призначається в разі запаморочень різного походження, хвороби Мен'єра, вестибулярної мігрені, шуму у вухах, кінетозів (синдром захитування, що виникає під час поїздки в транспорті).

Церебрум композитум Н має широкий спектр дії (нотропна, метаболічна, психотропна, ангіопротекторна, спазмолітична, знеболювальна, гемостатична, венотонізуювальна). Препарат застосовується при органічних і функціональних порушеннях нервової системи, розладах пам'яті, енцефалопатіях різного походження, геріатричних змінах, лікуванні демієлінізуювальних, дегенеративних захворювань.

Клінічне дослідження дії препаратів Вертігохеель, Ескулюс композитум і Плацента композитум показало більш раннє зменшення вираженості патологічних симптомів у групі пацієнтів із хронічною мозковою судинною недостатністю, які отримували КБП (контрольна група отримувала алопатичні препарати). Офтальмоскопія показала позитивну динаміку стану судинної картини очного дна; УЗД МАГ продемонструвало покращення церебральної гемодинаміки (в 70,4% хворих основної групи та 41,3% контрольної) (Соколова Л.І., 2008 р.).

Інше випробування Вертігохеелю довело таке: крім зменшення запаморочення, препарат збільшує швидкість кровотоку еритроцитів в артеріолах і венах, знижує гематокрит, підвищує вазомоторну функцію, парціальний тиск кисню, кількість адгезивних лейкоцитів і концентрацію адгезивних молекул ICAM-1 (Klopp R. et al., 2007).

Вертігохеель має доведений позитивний ефект на мікроциркуляцію і є важливою складовою в лікуванні вертіго; його внесено до рекомендацій для лікування вертіго Німецьким товариством лікарів загального профілю та сімейних лікарів (DEGAM, 2016), а також Іспанським товариством лікарів первинної допомоги (SEMERGEN, 2015).

Для біорегуляційної корекції порушень мікроциркуляції у басейні сонних артерій спочатку призначаються Плацента композитум і Лімфоміозот Н (по 1 ампулі внутрішньом'язово (в/м) перші 5 ін'єкцій – 2 р/тиж, згодом – 1 р/тиж № 5-10). Додатково – Церебрум композитум Н (по 2,2 мл в/м 2 р/тиж; курс лікування – 5-10 ін'єкцій). Надалі здійснюється перехід на Ескулюс композитум + Лімфоміозот (по 10 крапель 1-2 флакони).

Для біорегуляційної корекції порушень мікроциркуляції у вертебробазиліарному басейні призначаються Вертігохеель + Лімфоміозот Н (по 1 ампулі підшкірно перші 5 ін'єкцій – 2 р/тиж, згодом – 1 р/тиж № 5; потім – по 10 крапель 3 р/день 1 флакон).

За порушення кровообігу у вертебробазиліарному басейні на тлі ангіоспазму варто призначати Вертігохеель + Траумель С (по 1 ампулі підшкірно, в/м перші 5 ін'єкцій – 2 р/тиж, згодом – 1 р/тиж № 5, потім – Вертігохеель по 10 крапель 3 р/день 1 флакон). Додатково Плацента композитум + Спасскупрель (по 2,2 мл підшкірно, в/м 2 р/тиж № 5-10) + Спасскупрель (по 1 таблетці 3 р/день під язик 1 упаковка).

Лімфоміозот/Лімфоміозот Н – це лімфодренажний препарат, який підсилює бар'єрні функції лімфатичних вузлів, знижує загальну інтоксикацію організму, сприяє оптимізації перебігу гострого запального процесу завдяки дренаванню міжклітинного матриксу та зменшенню його набряку.

Призначення Лімфоміозоту має низку клінічних переваг. Препарат підвищує біодоступність тканин для будь-яких ліків, дозволяє запобігати вимушеному збільшенню доз токсичних лікарських засобів, скорочує строки використання лікарських засобів і лікування, зменшує побічні ефекти алопатичних лікарських засобів, підвищує ефективність лікування загалом.

Багатоцентрове відкрите рандомізоване проспективне когортне дослідження, що проводилося в Німеччині, показало, що за комбінованого лікування діабетичної периферичної нейропатії Лімфоміозотом і α -ліпоевою кислотою (порівняно з лікуванням однією α -ліпоевою кислотою) вираженіше поліпшилися такі критерії: збільшилися чутливість на дотик (монофіламент), а також зменшилися парестезії, нічний спонтанний біль і набряк стоп. Отже, додаткове використання препарату Лімфоміозот у лікуванні хворих із діабетом посилює дію α -ліпоевої кислоти та забезпечує суттєвий вклад у профілактику різних типів ускладнень (Eiber A. et al., 2003).

Використовуються такі схеми призначення Лімфоміозоту:

- при діабетичній полінейропатії – Лімфоміозот Н + Плацента композитум + Траумель С (по 2,2 мл кожного підшкірно, в/м 2 р/тиж № 10, згодом – Лімфоміозот по 10 крапель 3 р/день упродовж 2-3 міс);
- у разі дегенеративних захворювань нервової системи – Лімфоміозот (по 10 крапель 3 р/день 1-2 флакони) + Плацента композитум + Церебрум композитум (по 2,2 мл кожного підшкірно, в/м 2 р/тиж № 10) + Гепар композитум Хеель + Коензим композитум + Убіхінон композитум (по 2,2 мл кожного підшкірно, в/м 2 р/тиж № 10);
- за лікування порушень мікроциркуляції при вертеброгенних нейроваскулярних синдромах (різноманітні симптомокомплекси з поєднанням ураження нервової та судинної систем) слід урахувати, що вони патогенетично пов'язані з різними факторами – остеохондроз хребта, аномалії розвитку хребта та ребер, травми, спайкові процеси, первинні (регіонарні) й вторинні (рефлекторні) ураження м'язів. Вони можуть мати 2 механізми розвитку – рефлекторний (напруження м'язів, патологічні судинні реакції, подразнення периваскулярних симпатичних структур) і компресійний (ураження нервових та судинних структур міжхребцевою гризєю, остеофітами, гіпертрофованими зв'язками, патологічно зміненими м'язами).

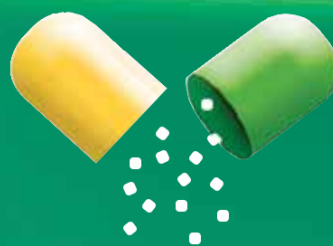
Як додатковий препарат для лікування рефлекторних вертеброгенних синдромів можна використовувати Дискус композитум, що забезпечує сегментарну регуляцію судинного тону, стимулює процеси регенерації міжхребцевих дисків і нормалізує процеси кровообігу. Препарат вводиться внутрішньовенно та підшкірно, але, як демонструє досвід, найефективнішим є введення між остистими відростками в проблемній зоні.

Дискус композитум у комплексному лікуванні вертеброгенних поперекових больових синдромів демонструє швидше, ніж за стандартної терапії, купірування низки симптомів: больових проявів, похолодання кінцівок, «мармуровості» шкіри, асиметрії пульсації, гіперкератозу стоп, локального порушення потовиділення.

Слід пам'ятати, що своєчасна й адекватна корекція кровообігу забезпечує нормальне функціонування центральної та периферичної нервових систем. Патогенетична спрямованість дії комплексної біорегуляційної терапії забезпечує вплив на всі патологічні процеси, які лежать в основі розвитку захворювань. Використання комплексних біорегуляційних препаратів у виді монотерапії, а також у поєднанні з алопатичними препаратами дозволяє отримати високу ефективність у профілактиці й терапії захворювань нервової системи різної етіології та патогенезу.

Підготував **Олександр Соловйов**

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



Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

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

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

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

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

Адреса Представництва Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ[®] в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



BERLIN-CHEMIE
MENARINI