



№ 8 (544) 2023 р.
Передплатний індекс 35272

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Ольга Осокіна

Сучасний погляд
на діагностику та лікування
посттравматичного
стресового розладу

Читайте на сторінці **31**



Член-кореспондент НАМН України
Юрій Степанов

Сучасні стандарти
профілактики та лікування
НПЗП-асоційованих ушкоджень
шлунка і кишечника



Читайте в рубриці **Гастроентерологія**
на сторінці **6**



Доктор медичних наук, професор
Артемій Богомолов

Діагностика та лікування
коморбідного стану
в пацієнтів з алергічним ринітом
і бронхіальною астмою

Читайте на сторінці **16**



ЕЛКОЦИН[®] ЛІКИ ДЛЯ ШЛУНКОВИХ РАН

Ефективний цитопротектор для відновлення слизової оболонки ШКТ*

* Цитопротекторна терапія в сучасній гастроентерології: роль та місце ребаміпіду. І. М. Скрипник, СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ № 1 (111) • 2020.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить ребаміпіду 100 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат; суміш для покриття: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогон). Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Код АТХ А02Х. Показання. Виразка шлунку, гострий гастрит, період загострення хронічного гастриту, патологічні зміни слизової оболонки шлунку (ерозії, кровотечі, гіперемія, набряки). Протипоказання. Підвищена чутливість до ребаміпіду або до будь-яких інших компонентів препарату. Злоякісні захворювання шлунка. Побічні реакції. З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, гранулоцитопенія; частота невідома – тромбоцитопенія. З боку гепатобіліарної системи: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів АсАТ, АлАТ, гаммаглутамілтрансфераза, ЛДГ та інші порушення функції печінки; частота невідома – жовтяниця. З боку імунної системи: нечасто – висипання на шкірі, свербіж, екзема медикаментозного типу, інші алергічні симптоми; частота невідома – кропив'янка. З боку центральної і периферичної нервової систем: частота невідома – оніміння, запаморочення, сонливість. З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – запори, відчуття розпирання та наповнення у животі, діарея, нудота, блювання, печія, біль у животі, відрижка повітрям, порушення смакових відчуттів; частота невідома – спрага. З боку дихальної системи: частота невідома – кашель, важкість дихання. З боку сечостатевої системи: нечасто – порушення менструального циклу у жінок; частота невідома – набряклість та біль у молочних залозах, розвиток «жіночих грудей» у чоловіків (гінекомастія), індуція виділення молока. Лабораторні дослідження: частота невідома – збільшення рівня сечовини. Загальні реакції: нечасто – реакції гіперчутливості, набряки, відчуття стороннього предмета в носоглотці; частота невідома – гарячка, тривожність, приливи (раптове почервоніння обличчя), оніміння язика, відчуття серцебиття. У разі виникнення симптомів алергії необхідно припинити прийом препарату. У разі значного підвищення рівня трансаміназ або у разі одночасного підвищення температури, виникнення висипань та інших симптомів необхідно припинити прийом препарату та вжити заходів для поліпшення стану.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Елкоцин[®], таблетки. Обов'язково прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Р.П.: № UA/17361/01/01 від 26.04.2019 р. до 26.04.2024 р. Виробник АТ «Київмедпрепарат». Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.04.2023 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;

2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;

3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофор®1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном:** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. **Діти:** **Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.** Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів СІОФОР® 500 та СІОФОР® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07. 10. 2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22. 04. 2022, СІОФОР® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02. 12. 2020.

Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593i.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів СІОФОР® 500, СІОФОР® 850, СІОФОР® 1000.

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



Нові молекулярні механізми дії та терапевтичні перспективи метформіну

Метформін – найбільш використовуваний протидіабетичний препарат, що покращує толерантність до глюкози, знижуючи як базальний, так і постпрандіальний рівень глюкози в плазмі. Метформін пригнічує продукцію глюкози в печінці та всмоктування глюкози в кишечнику, а також покращує чутливість тканин до інсуліну за рахунок підвищення периферичного поглинання і використання глюкози. Завдяки ефективному зниженню рівня цукру в крові та сприятливому профілю безпеки метформін залишається препаратом першої лінії лікування цукрового діабету 2 типу.

Крім своєї основної ролі при діабеті, метформін також чинить сприятливий вплив на перебіг інших захворювань та станів, як-от серцево-судинні захворювання, рак і старіння. Метформін має плейотропну біологічну активність і може впливати на численні клітинні процеси. Двома основними механізмами, що лежать в основі різноманітних сприятливих ефектів метформіну, вважаються активація шляху кінази, яка активується аденозинмонофосфатом (АМФК), і модуляція мітохондріального метаболізму. Останні дослідження виявили нові молекулярні мішені дії метформіну, що розширює його можливості в лікуванні різноманітних патологічних станів.

Нові механізми кардіопротекції

Великі дослідження на тваринних моделях показали важливу роль метформіну в захисті від серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз, гіпертензію, ішемічне ураження міокарда та серцеву недостатність. Результати багатьох обсерваційних і рандомізованих клінічних досліджень також свідчать про захисну дію метформіну для серцево-судинної системи як у пацієнтів із діабетом, так і без нього. Передання сигналів АМФК відіграє ключову роль у підтримці фізіологічного гомеостазу серцево-судинної системи шляхом контролю запалення та окислювального стресу, а також сигналізації mTOR. Але нещодавні дослідження виявили ще декілька нових АМФК-залежних і АМФК-незалежних сигнальних шляхів, що лежать в основі захисту серцево-судинної системи при лікуванні метформіном.

Сигнальний шлях АМФК/Sirt3/Nrf2

Сиртуїни – це сімейство сигнальних білків, які беруть участь у регуляції метаболізму. Сиртуїни ссавців включають 7 членів: Sirt 1-7. Сиртуїни є захисними молекулами при метаболічних і пов'язаних зі старінням патологіях, включаючи серцево-судинні захворювання. В ранніх дослідженнях Tang і співавт. Sirt2 зменшував пов'язану зі старінням та спричинену стресом гіпертрофію серця в мишей, а це щонайменше частково пояснювалося сигналізацією через шлях печінкової кінази B1 (LKB1)/АМФК. А невдовзі було показано, що активація Sirt3/АМФК метформіном зменшує гіперглікемію та легенеvu гіпертензію, пов'язану із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду в щурів (Lai Y.C. et al., 2016). Зовсім нещодавно, використовуючи мишачу модель індукованого сільного запалення печінки, що супроводжується гіпертензією і серцевою дисфункцією, Gao та співавт. (2022) окреслили новий механізм кардіопротекції метформіну, що включає Nrf2-регульовану експресію Sirt3. Їхнє дослідження показало, що лікування метформіном полегшує запалення печінки та ушкодження серцево-судинної системи, спричинене дією з високим вмістом солі.

Вісь АМФК/автофагія

Автофагія є важливим клітинним механізмом видалення агрегованих білків і ушкоджених органел. Ранні дослідження на діабетичних мишах продемонстрували, що зменшення активності АМФК і подальше зниження серцевої автофагії є важливими подіями в розвитку

діабетичної кардіоміопатії. Хронічна активація АМФК метформіном (200 мг/кг на добу протягом 4 тиж) запобігала кардіоміопатії підвищенням активності автофагії у діабетичних мишей (Xie Z. et al., 2011). Нещодавно Robichaud і співавт. (2022) виявили в метформіну новий (залежний від автофагії) механізм захисту від атеросклерозу. Лікування метформіном покращує опосередкований автофагією ефлюкс холестерину з пінистих клітин, які походять з посмугованих м'язів судин. Оскільки пінисті клітини, що походять з посмугованих м'язів судин, є переважаючим типом пінистих клітин у прогресувальних атеросклеротичних бляшках, відкриття Robichaud і співавт. надає важливе розуміння молекулярних механізмів, котрі лежать в основі антиатеросклеротичної дії метформіну.

Нові молекулярні мішені проти раку

Численні випробування на тваринних моделях і когортні дослідження в людській популяції демонструють протипухлинну активність метформіну. Вважається, що опосередкована метформіном активація АМФК, зниження гліюкогенезу та гіперінсулінемії сприяють пригніченню росту і прогресуванню ракових клітин. З іншого боку, вважається, що метформін, пригнічуючи активність мітохондрій, знижує доступність АТФ і біосинтетичних попередників, необхідних для росту пухлинних клітин. Окрім того, метформін також пригнічує передання сигналів mTOR, що зумовлює зниження клітинної проліферації та канцерогенез. Дійсно, mTOR є критично важливим регулятором клітинного анаболізму та росту, а нерегульоване передання сигналів mTOR відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні раку. На додаток до вищезазначених механізмів останні дослідження виявили нову мішень, яка лежить в основі протипухлинної дії метформіну, – вісь PD-L1/PD-1.

Вісь PD-L1/PD-1

Ліганд-1 програмованої смерті (PD-L1) – важлива молекула, т. зв. імунна контрольна точка, яка бере участь у регуляції імунної відповіді на антигени й атипів клітини. В нормальних умовах PD-L1 експресується в антигенпрезентувальних клітинах (наприклад, макрофагах) і зв'язується з білком клітинної смерті-1 (PD-1) на активованих цитотоксичних Т-лімфоцитах, щоб знизити їхню активність. Але PD-L1 активується також у ракових клітинах і використовується ними, щоб уникнути імунного нагляду з боку організму господаря. Відомо, що метформін підвищує активність CD8⁺-Т-клітин, які інфільтрують пухлину. Cha та співавт. (2018) уперше повідомили, що метформін сприяє розвитку протипухлинного імунітету через деградацію PD-L1 на ендоплазматичному ретикулумі. Зокрема, Cha та співавт. також виявили, що пухлинні тканини пацієнтів із раком молочної залози, які отримували метформін (0,5 г/день протягом 1 тиж, згодом – 2 г/день упродовж наступного тижня), демонструють знижені рівні PD-L1 з активацією АМФК. Окрім того, комбінація метформіну та антитіл до CTLA4 (іншої імунної контрольної точки) спричиняла синергічне пригнічення росту пухлини *in vivo*.

На додаток до вищезазначеного АМФК-залежного шляху деградація PD-L1 також може відбуватися через прямий електростатичний ефект метформіну, що продемонстрували Wen і співавт. (2021). За допомогою ядерного магнітного резонансу та біохімічних методів автори показали, що мембранна асоціація цитозольного домену PD-L1 опосередкована електростатичною взаємодією між кислими фосфоліпідами внутрішнього шару плазматичної мембрани та основними залишками аргініну в N-кінцевій ділянці цитозольного домену. Руйнування такої електростатичної взаємодії зумовлює зниження рівнів PD-L1 у клітині. Зокрема, Wen і співавт. виявили, що метформін (позитивно заряджена молекула) сприяє мембранній дисоціації цитозольного домену PD-L1, порушуючи електростатичну взаємодію та зменшуючи в такий спосіб кількість PD-L1 у клітинах.

Метформін як протизапальний засіб

Протизапальну дію метформіну спостерігали на різних тваринних моделях і в людей. Ранні дослідження довели, що метформін пригнічує STAT3-залежну експресію гена прозапальних цитокінів через активацію АМФК і пригнічення mTOR як у культивованих клітинах, так і *in vivo*. Нещодавно Xian і співавт. (2021) повідомили про новий механізм, що включає пригнічення активації інфламасоми окисленою мітохондріальною ДНК (окс-мтДНК). Зокрема, автори виявили, що метформін у клінічно значущій концентрації 0,5 ммоль інгібує мітохондріальний транспортний ланцюг електронів, спричиняючи зниження АТФ-залежного синтезу мтДНК і зменшення продукування цитоплазматичної окс-мтДНК. Зменшення окс-мтДНК (ліганду NLRP3), своєю чергою, зумовлює пригнічення активації інфламасом у макрофагах, отже, і зниження вивільнення IL-1β у відповідь на вплив ліпополісахаридів (ЛПС). Цікаво, що цей новий ефект метформіну не залежить від активації АМФК або ядерного фактора транскрипції NF-κB. Також автори показали, що пригнічення осі АТФ/мтДНК/окс-мтДНК/NLRP3/IL-1β метформіном у клінічно значущій дозі 50 мг/кг/день зменшує ЛПС-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) у мишей. Аналогічно ні NF-κB, ні АМФК не беруть участі в захисній активності метформіну щодо ГРДС. Показово, що лікування метформіном у дозі 50 мг/кг/день також послаблювало запалення легень в інфікованих коронавірусом SARS-CoV-2 трансгенних мишей, що мають людський ангіотензинперетворювальний фермент-2. Отже, дослідження Xian і співавт. розкриває новий механізм, залежний від мітохондріальної ДНК/NLRP3, який лежить в основі протизапальної дії метформіну.

Активність метформіну проти старіння

Старіння характеризується прогресувальною втратою фізіологічної цілісності організму, що спричиняє порушення функцій, а також підвищену уразливість до розвитку хронічних захворювань, як-от серцево-судинні, нейродегенеративні, деякі типи раку. Саме тому ці хронічні захворювання часто називають захворюваннями, пов'язаними зі старінням.

López-Otín у 2013 році запропонував 9 характерних ознак старіння організму ссавців:

- 1 геномна нестабільність;
- 2 зношування теломер;
- 3 епігенетичні зміни;
- 4 втрата протеостазу;
- 5 дерегульована утилізація поживних речовин;
- 6 мітохондріальна дисфункція;
- 7 клітинне старіння;
- 8 виснаження стовбурових клітин;
- 9 змінені міжклітинні комунікації.

В нещодавньому огляді Kulkarni та співавт. (2020) узагальнили результати досліджень на експериментальних моделях, а також продемонстрували, що метформін сприятливо впливає на всі 9 характерних ознак старіння.

Істотні докази підтверджують те, що метформін – ефективний препарат проти старіння у ссавців та, імовірно, в людей. Зокрема, за допомогою профілювання цитокінів і біоінформаційного аналізу CD4⁺-Т-клітин старших (60 років) і молодших (30 років) людей у нещодавньому випробуванні Bharath і співавт. (2020) показали, що метформін посилює автофагію, нормалізує функцію мітохондрій та модулює запалення, пов'язане зі старінням.

Контроль маси тіла та енергетичний баланс

Достовірно встановлено, що лікування метформіном пов'язане із втратою маси тіла в людей із діабетом і без нього. Останні дослідження свідчать про критичну роль фактора диференціації росту 15 (GDF15) у реалізації впливу метформіну на масу тіла й енергетичний баланс. Gerstein і співавт. (2017) уперше продемонстрували підвищення рівня GDF15 у сироватці крові в пацієнтів, які отримували метформін, порівняно з контрольною групою, а також заявили, що рівень GDF15 у крові може стати новим біомаркером дії метформіну в людей із гіперглікемією, оскільки його концентрація відображає дозу метформіну. Пізніше під час аналізування зразків крові окремих осіб у двох незалежних рандомізованих контрольованих дослідженнях Coll і співавт. (2020) установили, що лікування метформіном підвищує рівень циркулювального GDF15, підтвердивши в такий спосіб ранні висновки. Показово, що метформін не лише зменшує споживання енергії, а й збільшує її витрати; обидва ефекти залежать від GDF15. З іншого боку, за відсутності GDF15 метформін зберігає свою здатність знижувати рівень глюкози в крові, що свідчить про специфічну участь GDF15 у впливі метформіну на споживання їжі та енергетичний баланс.

Висновки та перспективи

Передові дослідження, опубліковані у впливових журналах, покращують наше розуміння молекулярних механізмів, за допомогою яких метформін реалізує свою різноманітну біологічну активність, включаючи поліпшення гомеостазу глюкози, захист серцево-судинної системи, протипухлинну, протизапальну дію, а також запобігає старінню та покращує енергетичний баланс. Декілька значних клінічних випробувань, заснованих на цих нових знаннях, були нещодавно завершені, плануються або тривають для вивчення ефективності метформіну в лікуванні основних захворювань людини, а також допомоги при старінні. Зокрема, випробування «Боротьба зі старінням за допомогою метформіну» (Targeting Aging with Metformin, TAME), що незабаром розпочнеться, є першим великим клінічним дослідженням у сучасній медицині, яке перевіряє можливість лікувати старіння людини за допомогою метформіну.

За матеріалами: Zhu H., Jia Z., Li Y.R., Danelisen I. Molecular mechanisms of action of metformin: latest advances and therapeutic implications. Clin Exp Med. 2023 Apr 4; 1-11. doi: 10.1007/s10238-023-01051-y.

Підготував Ігор Петренко

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасечнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

М.Д. Тронецько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фітисова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова

Дизайн/верстка:

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

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку: травень 2023 р.
Замовлення № 998465 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Сучасні стандарти профілактики
та лікування НПЗП-асоційованих ушкоджень шлунка
і кишечника

Ю.М. Степанов 6-7

Сучасні погляди на механізми патогенезу
та тактику ведення пацієнтів із симптомами синдрому
підразненого кишечника і функціональної диспепсії

С.М. Ткач..... 8-9

Організація нутритивної підтримки пацієнтів
із хронічним панкреатитом

О.В. Швець..... 11

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Нові молекулярні механізми дії
та терапевтичні перспективи метформіну 3

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 5

Бездимні продукти:
що всередині?..... 20-21

АЛЕРГОЛОГІЯ

Біластин при алергії в дітей і дорослих:
відповіді на практичні запитання
І.В. Гогунська..... 14-15

Діагностика та лікування коморбідного стану
в пацієнтів з алергічним ринітом і бронхіальною астмою
А.Є. Богомолів 16

РЕВМАТОЛОГІЯ

Метилпреднізолон:
історія, сьогодення, майбутнє
Г.В. Зайченко..... 23

Інгібітори ксантиноксидази –
основа уратознижувальної терапії
у пацієнтів із подагрою 26-27

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ Н
Лікарський засіб

Комплексне лікування захворювань нервової системи функціонального та органічного походження

- підвищене психічне напруження
- дратівливість
- невротичні реакції
- стани після фізичного та психічного виснаження
- симптоми тривоги та рухового занепокоєння
- струс головного мозку, енцефалопатії різного походження
- психози, абстинентний синдром та алкогольний делірій
- затримка розумового та фізичного розвитку у дітей, неврози, депресії
- нейроциркуляторна дистонія, стан після інсульту, артеріосклероз
- дитячий церебральний параліч, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, розлади пам'яті, у т. ч. геріатричні зміни

Сумісний з іншими лікарськими засобами

Не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Церебрум композитум Н, розчин для ін'єкцій. РПЛ UA/7791/01/01 від 20.02.2018. Склад. Діючі речовини: Acidum phosphoricum D10 – 22 мг, Aconitum napellus D6 – 22 мг, Ascorbus Hippocistatum D4 – 22 мг, Ambra grisea D10 – 22 мг, Ananista coccinea D4 – 22 мг, Amica montana D28 – 22 мг, Bothrops lanceolatus D10 – 22 мг, Cerebrum suis D8 – 22 мг, Cinchona rubescens D4 – 22 мг, Conium maculatum D4 – 22 мг, Embryo totalis suis D10 – 22 мг, Gelsemium sempervirens D4 – 22 мг, Hepar suis D10 – 22 мг, Hyoscyamus niger D6 – 22 мг, Kalium bichromicum D8 – 22 мг, Kalium phosphoricum D6 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Manganum phosphoricum D8 – 22 мг, Medorrhinum Nosode D13 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Ruta graveolens D4 – 22 мг, Selenium D10 – 22 мг, Semeacarpus apocarpium D6 – 22 мг, Strychnos ignatii D8 – 22 мг, Sulfur D10 – 22 мг, Thuja occidentalis D6 – 22 мг. Побічні реакції. У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості, виключаючи шкірні висипання, гарячку, свербіж, зміни в місці введення.

Виробник: «Biologische Heilmittel Heel GmbH» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.03.2023 р.

ЗМІСТ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Порушення носового дихання в дітей:
чи можна запобігти ускладненням?**
Г.В. Бекетова 18-19

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

**Хронічний стрес, синдром тривоги
та когнітивна дисфункція:
як розірвати хибне коло?**
С.Г. Бурчинський 29

**Сучасний погляд на діагностику та лікування
посттравматичного стресового розладу**
О.І. Осокіна 31

**Хронічний стрес і когнітивні порушення:
як розірвати хибне коло**
М.М. Селюк 32

Місце цитиколіну в лікуванні черепно-мозкової травми
М.М. Орос 38-41

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

**НПЗП для лікування гострого болю після травми.
Практичні настанови фахових асоціацій США 30**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Рецепт енергії весни:
як подолати сезонну втому**
О.Є. Коваленко 35

Мелатонін за порушень сну
J.J. Poza, M. Pujol, J.J. Ortega-Albás та ін. 42-43

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

**Відновлення організму людини
після перенесеного COVID-19 біорегуляційними засобами**
Л.Г. Матвієць 36

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

**Характеристика та визначення рівня фактора VIII
при порушенні системи згортання крові**
О.О. Мельник 13, 33, 37

НОВИНИ МОЗ



Як працюють телемедичні системи HomeDoctor у прикордонних селах Житомирщини, Сумщини та Чернігівщини

Використання телемедичних рішень – це покращення доступу пацієнтів до кваліфікованої медичної допомоги в умовах воєнного стану. Так, громадська організація Help to Ukraine (Іспанія) надала 20 одиниць телемедичних систем HomeDoctor. Компанія HomeDoctor – іспанський startup, який розпочав свою діяльність під час пандемії COVID-19, коли повсюдно було запроваджено локдауни. З того часу телемедичні системи HomeDoctor широко використовуються в Іспанії та за її межами. Ця платформа телемедицини дає змогу лікарю дистанційно, а пацієнту самостійно, використовуючи телемедичні пристрої діагностики, проводити базові дослідження: вимірювати температуру тіла, артеріальний тиск, сатурацію крові, робити ЕКГ, дослідження вух, горла, носа, шкіри.

Спершу телемедичне обладнання було передане в Запорізьку та Полтавську області, потім – у Житомирську, Сумську та Чернігівську, де розподілено між фельдшерськими пунктами в селищах і селах, котрі розташовані неподалік від українсько-російського кордону.

«У селах неподалік кордону з росією залишилося чимало людей. Тож ми передали HomeDoctor туди, зокрема у фельдшерський пункт села Шкуратівка. Тамтешня фельдшерка передає нам показання пацієнтів. Таким чином ми консультуємо та призначаємо лікування, адже через часті артилерійські обстріли люди не можуть приїхати в амбулаторію. А через ті ж артилерійські обстріли в них підвищується тиск, загострюються серцево-судинні захворювання. Є й пацієнти, хворі на COVID-19», – зазначає завідувач амбулаторії загальної практики – сімейної медицини міста Білопілля Сумської області Олег Глущенко.

Нагадаємо, нещодавно відбулася відеозустріч з представниками громадської організації Help to Ukraine, зокрема з її засновниками Карлосом Фернандес та Хав'єром Фернандес Віторія. Домовилися про розширення переліку телемедичного обладнання для України.

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

Сучасні стандарти профілактики та лікування НПЗП-асоційованих ушкоджень шлунка і кишечника

Щороку в світі стрімко підвищується кількість пацієнтів, котрі отримують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), отже, зростають проблеми, асоційовані з використанням цих засобів, у т. ч. ушкодження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Безумовно, це потребує формування нових і зважених та раціональніших підходів до профілактики й лікування таких станів, тому над вирішенням цієї задачі працюють провідні світові, в т. ч. українські, фахівці в галузі гастроентерології, фармакології, а також інших сфер медицини.

Про алгоритми ведення хворих із НПЗП-асоційованими ушкодженнями шлунка та кишечника кореспонденту нашої редакції розповів член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов.



Ю.М. Степанов

Наскільки актуальною є проблема ушкоджень шлунка та кишечника, пов'язаних із прийомом НПЗП?

– Величезна кількість людей регулярно вживає НПЗП, що спричиняє певні ускладнення. Так, на сьогодні виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки спостерігаються в ~25% пацієнтів, які постійно застосовують НПЗП, причому в 2-3% діагностуються такі ускладнення, як кровотеча та перфорація. Показово, що 80% хворих із серйозними ускладненнями, пов'язаними із НПЗП, не мали попередньої симптоматики. Наразі кількість пацієнтів, які проходять тривалі курси із прийомом НПЗП і низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (75-325 мг), зростає. Частота АСК-індукованих ушкоджень слизової оболонки (виразки та ерозії) у пацієнтів, котрі приймають низькі дози АСК, коливається від 8 до 60%.

Сучасні дані свідчать про те, що НПЗП збільшують ризик кровотечі та перфорації нижніх відділів ШКТ такою самою мірою, як у верхніх відділах ШКТ. Новим трендом у практиці лікування хворих можна вважати НПЗП-ентеропатії – ушкодження слизової тонкої кишки.

За даними досліджень, навіть короткотривале застосування низьких доз АСК зумовлює НПЗП-ентеропатію, в т. ч. ерозії та виразки. Кишково-розчинні форми АСК не продемонстрували своєї переваги над звичайними формами АСК; на відміну від останніх вони мають тенденцію спричиняти більше ушкоджень слизової дистальних відділів тонкого кишечника (Smecuol E. et al., 2009; Endo H. et al., 2012; Watande T. et al., 2008). Крім того, антиагрегантна терапія не рекомендована особам без супутньої серцево-судинної патології через те, що вона збільшує ризик великих кровотеч (European Society of Cardiology, 2016).

Інші дослідження показали, що в ~70% пацієнтів з артритом, які отримували НПЗП протягом >3 міс, діагностували запалення кишечника, яке супроводжувалося кровотечею та втратою білка навіть після закінчення терапії; ці симптоми можуть зберігатися >16 міс. Залізодефіцитну анемію через крововтрату в тонкому кишечнику виявлено в 41% хворих із ревматоїдним артритом, котрі приймали НПЗП.

У 68% добровольців, яким вводили 75 мг диклофенаку протягом 2 тиж, спостерігалось значне ушкодження слизової. Макроскопічне ушкодження відбувалося у 80% пацієнтів, котрі приймали низькі дози АСК протягом 2 тиж. Ушкодження, пов'язані з НПЗП, здебільшого відбувалися в дистальному відділі тонкої кишки та товстій кишці, а найчастіше – в ілеоцекальній ділянці (Lanza F.L. et al., 2009; Adebajo D. et al., 2006).

Якими є фактори ризику при шлункових і кишкових кровотечах?

– Основними факторами ризику гастроінтестинальних кровотеч є похилий вік, ознаки шоку (частота серцевих скорочень >100/хв, систолічний артеріальний тиск <100 мм рт. ст.), супутня патологія (особливо печінкова та ниркова недостатність, дисемінована пухлина), патологія, що спричинила кровотечу (наприклад, пухлина), наявність ендоскопічних ознак (активна струминна кровотеча, великі варикози тощо), повторна кровотеча (збільшує летальність у 10 разів).

Варто зауважити, що всі НПЗП незалежно від способу введення мають потенціал до НПЗП-гастропатій.

Згідно з Міжнародним консенсусом з ведення хворих із НПЗП-гастропатіями (2018), найпоширеніші немодифіковані фактори ризику НПЗП-гастропатій – вік (>60 років), пептична виразка в анамнезі й ускладнення, як-от шлункова кровотеча в анамнезі. Модифіковані фактори ризику НПЗП-гастропатій включають одночасне застосування АСК й інших НПЗП,

системних кортикостероїдів, антикоагулянтів/антиагрегантів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Ризик розвитку НПЗП-гастропатій підвищує інфекція *H. pylori*. Рекомендується, щоб лікарі розглянули можливість наявності інфекції *H. pylori* та вилікували її, якщо вона є, перед призначенням НПЗП. Сумісна терапія з інгібіторами протонної помпи (ІПП) є кращим підходом для профілактики НПЗП-гастропатій. Як альтернативу можна використовувати H2-блокатор. Пацієнтам із діагнозом НПЗП-гастропатій рекомендується обрання гастропротекторних засобів (у лікувальних дозах) (Hunt R. et al., 2018).

Які на сьогодні існують рекомендації щодо ведення пацієнтів із НПЗП-асоційованими ушкодженнями шлунка?

– Згідно з Корейським консенсусом (клінічні рекомендації з ятрогенної пептичної виразки, переглянуте видання 2020 року), рекомендується, щоб пацієнти, для котрих заплановано довготривалу терапію НПЗП і низькими дозами АСК, пройшли обстеження й лікування щодо інфекції *H. pylori* для запобігання появі пептичної виразки та її ускладнень. Хворим групи високого ризику, які тривало приймають НПЗП, рекомендується отримувати низькі дози ІПП для запобігання появі пептичної виразки та її ускладнень. Пацієнтам із високим ризиком НПЗП-індукованої пептичної виразки та низьким ризиком серцево-судинних захворювань рекомендовано призначати інгібітор циклооксигенази-2

(ЦОГ) як НПЗП. Доцільно якнайшвидше відновити прийом АСК для осіб, які отримували його для вторинної серцево-судинної або цереброваскулярної профілактики, після того, як кровотеча з пептичної виразки була успішно контрольована за допомогою ендоскопічного гемостазу. Також рекомендується якнайшвидше відновити прийом антикоагулянтів для пацієнтів, які потребують тривалої антикоагулянтної терапії, після того, як кровотечу з пептичної виразки було успішно зупинено за допомогою ендоскопічного гемостазу. Особам групи високого ризику, котрі приймають антикоагулянти, для запобігання появі кровотеч у верхніх відділах ШКТ пропонується призначати ІПП (Joo M.K. et al., 2020).

Хворим, які отримують терапію НПЗП без антитромбоцитарних препаратів, призначення ІПП рекомендується лише за наявності ризику шлунково-кишкових ускладнень. В осіб із високим ризиком гастродуоденальної події та низьким ризиком серцево-судинної події найкращою стратегією запобігання ушкодженню, пов'язаному із застосуванням НПЗП, є комбінація селективного інгібітора ЦОГ-2 та ІПП.

У Маастрихському консенсусі (VI, 2022) зазначено, що НПЗП, АСК, інфекція *H. pylori* є незалежними факторами ризику виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, а також її ускладнень. Більшість (але не всі) досліджень доводять, що *H. pylori*-інфіковані пацієнти мають підвищений ризик виразкової хвороби та її ускладнень порівняно з хворими, котрі не є *H. pylori*-інфікованими, при застосуванні НПЗП, інгібіторів ЦОГ-2 або АСК. Деякі випробування демонструють синергічний або щонайменше додатковий ризик, коли наявні обидва фактори (інфекція *H. pylori*

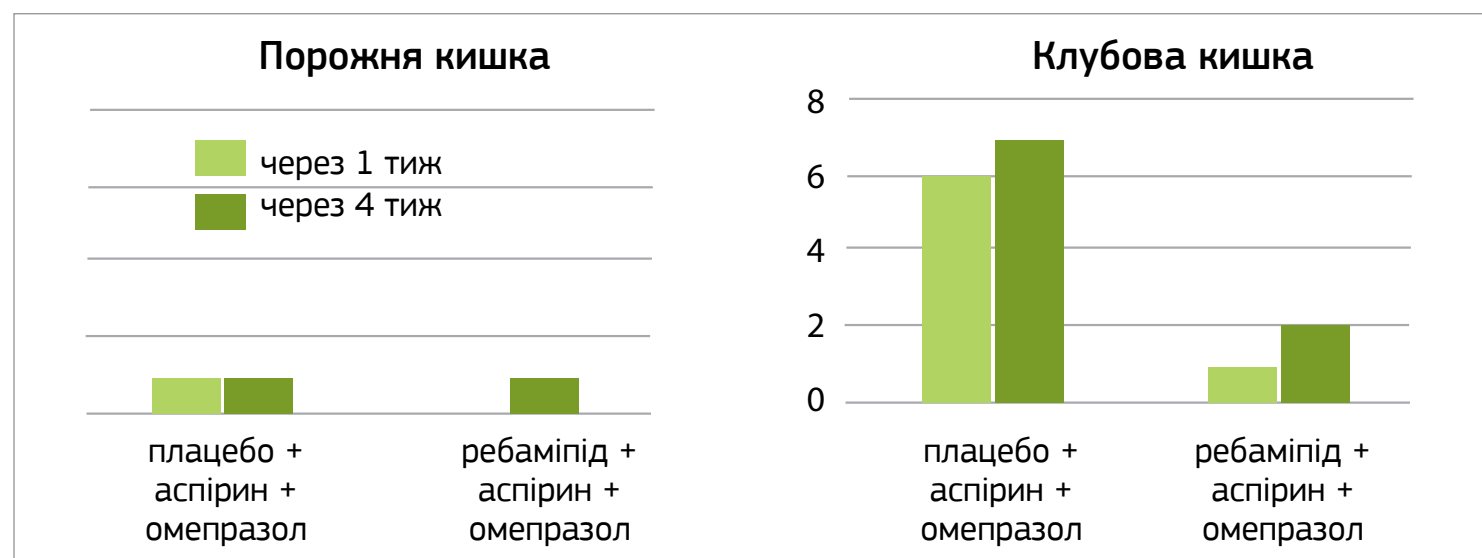


Рис. 1. Вплив прийому плацебо, АСК, омепразолу протягом 4 тиж на ускладнення з боку тонкої кишки, профілактичний ефект ребаміпід

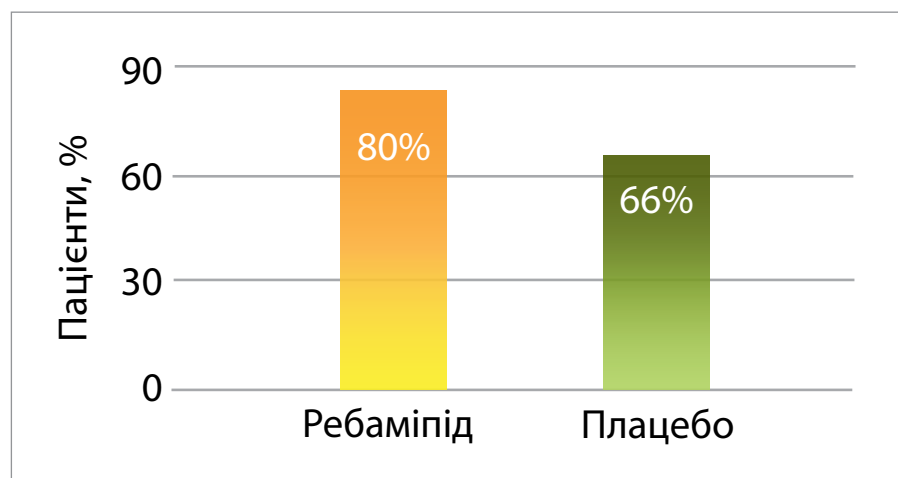


Рис. 2. Вплив ребаміпіду на загоєння виразки шлунка після ерадикаційної терапії *H. pylori*

та НПЗП або АСК) порівняно з кожним фактором окремо. Загалом ерадикація *H. pylori* знижує ризик пептичної виразки в пацієнтів, котрі мають тривалу терапію НПЗП. Цю перевагу зафіксовано в наївних хворих, які розпочинають приймати НПЗП, але не застосовано до осіб, що вже їх приймають протягом тривалого часу.

Пацієнтам групи високого ризику, як-от особи з попередньою виразковою хворобою, також необхідно продовжувати терапію ППП для подальшого зниження ризику рецидиву виразки під час терапії НПЗП. *H. pylori* підвищує ризик пептичної виразки та виразкової кровотечі в хворих, які приймають низькі дози АСК, а ерадикація знижує ризик рецидиву пептичної виразки. Однак потенційний сприятливий ефект систематичної ерадикації *H. pylori* в усіх, хто застосовує АСК, виявляється сумнівним через величезну кількість людей, які приймають низькі дози АСК в усьому світі (Malfertheiner P. et al., 2022).

Чи відрізняються рекомендації щодо ведення пацієнтів із НПЗП-асоційованими ушкодженнями кишечника?

– Варто пам'ятати, що ІПП не є корисними для профілактики ентеропатії, спричиненої НПЗП, вони можуть бути навіть шкідливими. Існують інші альтернативи для профілактики і лікування гастродуоденопатії та ентеропатії, спричинених НПЗП, які мають обмежену корисність і доступність (розглядаються ребаміпід, мізопростол, метронідазол, сульфасалазин, пробіотики). На цьому тлі варто призупинити прийом НПЗП, якщо це можливо (Bielsa-Fernandez M.V. et al., 2020).

Серед гастрцитопротекторів дуже добре зарекомендував себе ребаміпід (в Україні зареєстровано лікарський засіб Елкоцин®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг, виробник – АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум»), який має низку клінічних ефектів. Елкоцин® збільшує кількість поверхневого шлункового слизу, стимулює регенерацію слизової оболонки, забезпечує цитопротекторний ефект, сприяє захисту слизової оболонки від ушкоджувальних факторів, чинить протизапальний ефект, покращує кровообіг у слизовій оболонці та стимулює проліферацію клітин.

Дослідження 2011 року, метою якого було оцінити вплив прийому низьких доз АСК протягом 4 тиж на ускладнення

з боку тонкої кишки, а також вивчити профілактичний ефект ребаміпіду, показало високу ефективність препарату. Розриви слизової оболонки на порожній кишці, що визначаються як множинні ерозії та/або виразки, через 1 тиж мали місце в одного учасника, через 4 тиж – так само в одного; на клубовій кишці через 1 тиж – в 6 пацієнтів, через 4 тиж – в 6 осіб (рис. 1).

Отже, ребаміпід може запобігати ушкодженням тонкої кишки та бути препаратом вибору для лікування ускладнень тонкої кишки, спричинених прийомом АСК (Mizukami K. et al., 2011).

Дослідження 2013 року оцінювало ефективність і безпеку ребаміпід для профілактики та лікування гастроентеропатії, спричиненої НПЗП. Ребаміпід продемонстрував сприятливий ефект проти ураження тонкої кишки (загальний ВР 2,70; 95% ДІ 1,02-7,16; $p=0,045$) порівняно з групою плацебо. Середня частота побічних явищ становила $\approx 36,1\%$ (0-70,0%), але жодної серйозної події не було зареєстровано (Zhang S. et al., 2013).

❓ Чи є ребаміпід ефективним у разі НПЗП-індукованих уражень шлунка?

– Ефективність ребаміпіду в разі уражень шлунка, зумовлених прийомом НПЗП, було доведено в дослідженнях. Так, у випробуванні Soo-Heon Park і співавт. порівнювали НПЗП-індуковані шлунково-кишкові ускладнення в групах, які отримували ребаміпід і мізопростол. Пацієнтів рандомізували на дві групи прийому звичайних НПЗП. Додатково хворим однієї групи призначали ребаміпід, другої – мізопростол. Результати дослідження показали, що поширеність активної виразки шлунка становила 7/176 (3,9%) у групі ребаміпіду та 3/156 (4,4%) у групі мізопростолу. Кумулятивні випадки пептичної виразки в підгрупі високого ризику становили 6/151 (4,0%) для ребаміпіду та 6/154 (3,9%) для мізопростолу. Отже, ребаміпід у випробуванні запобігав пептичній виразці, спричиненій НПЗП, так само ефективно, як і мізопростол у пацієнтів, які отримували тривалу терапію НПЗП. Ребаміпід може бути корисним терапевтичним варіантом для профілактики виразки ШКТ, спричиненої прийомом НПЗП, завдяки терапевтичному ефекту (Soo-Heon Park et al., 2007).

Під час ще одного дослідження вивчали ефективність ребаміпіду – захисного агента слизової оболонки шлунка – як при органічній (включаючи

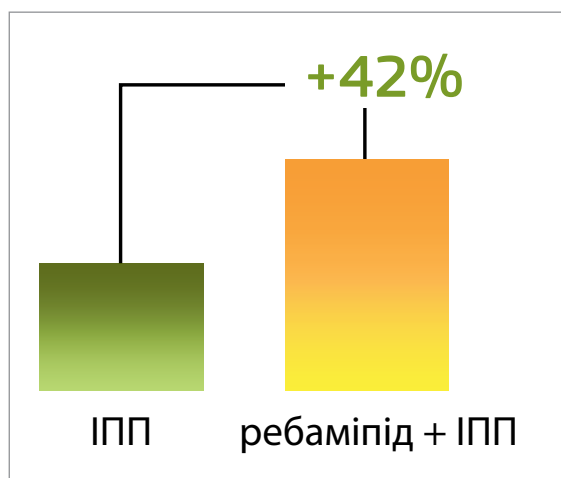


Рис. 3. Вплив ребаміпіду в комбінації з ІПП на загоєння виразки через 4 тиж лікування

НПЗП-асоційовані гастропатії), так і функціональний диспепсії. Результати продемонстрували, що загалом поліпшення симптомів диспепсії було значно кращим у разі застосування ребаміпіду порівняно із плацебо-контрольним препаратом (відносний ризик (ВР) 0,77, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,64-0,93; стандартизована різниця середніх (СРС) -0,46, 95% ДІ від -0,83 до -0,09). Значне покращення симптомів спостерігалось як у сукупних ВР, так і в СРС у суб'єктів з органічною диспепсією (ВР 0,72, 95% ДІ 0,61-0,86; СРС -0,23, 95% ДІ від -0,4 до -0,07), тоді як спостерігалось поліпшення симптомів функціональної диспепсії (ФД) у загальній СРС, але не ВР (СРС -0,62, 95% ДІ -1,16-0,08; ВР 1,01, 95% ДІ від -0,71 до -1,45). Отже, ребаміпід ефективний при органічній диспепсії (включаючи НПЗП-асоційовані гастропатії) та може полегшити симптоми ФД (Jaafar M.H. et al., 2018).

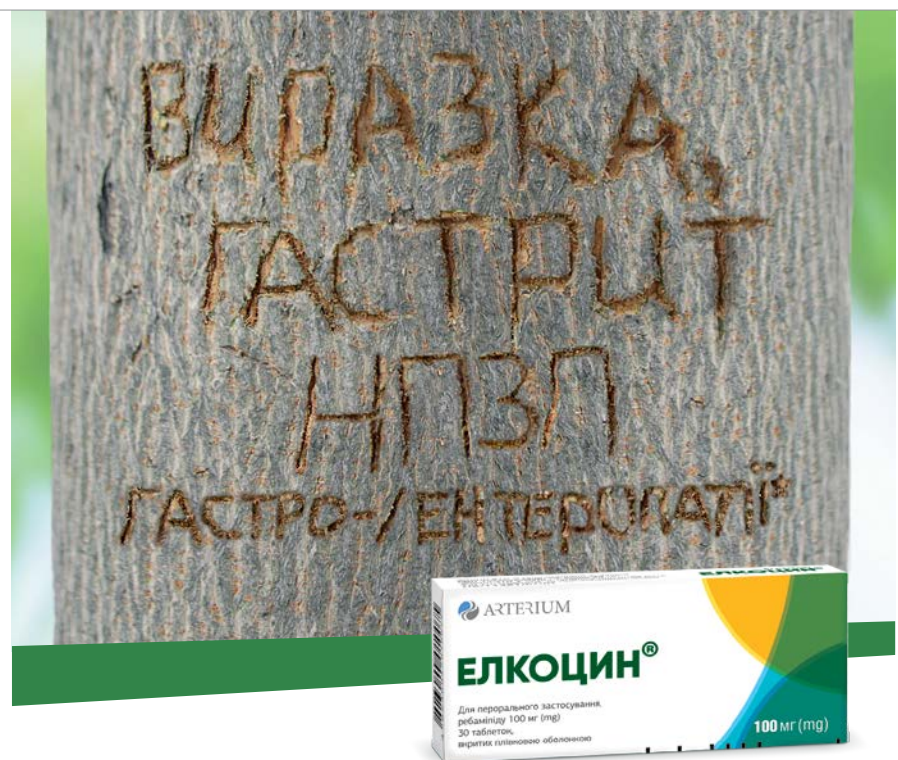
Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження довели, що ребаміпід – це гастропротекторний і протизапальний препарат, що сприяє загоєнню виразки шлунка після ерадикаційної терапії *H. pylori* в японській популяції (з ребаміпідом – 80%, група плацебо – 66%) (Terano A. et al., 2007) (рис. 2).

У комбінації з ІПП ребаміпід (Елкоцин®) підвищує імовірність загоєння виразки на 42% через 4 тиж лікування. Це довели результати метааналізу 9 рандомізованих контрольованих випробувань, до яких залучили 1170 пацієнтів (Junyuan Liu et al., 2020) (рис. 3).

Таким чином, актуальні дані показали, що ребаміпід є ефективним і безпечним для захисту від гастродуоденальних ускладнень та уражень нижніх відділів ШКТ, спричинених НПЗП (Zhang S. et al., 2013).

Отже, патогенетична суть гастропатії будь-якого генезу загалом полягає у порушенні скоординованих процесів клітинного оновлення, факторів агресії та захисту в слизовій оболонці гастродуоденальної зони, що може спричинити серйозні наслідки: від ерозій, виразкового дефекту до гастродуоденальної кровотечі. Препаратами вибору для лікування і профілактики визначених станів є ІПП, що знижують кислотну агресію, а також Елкоцин® (ребаміпід) як ефективний цитопротектор.

Підготував **Олександр Соловйов**



ЕЛКОЦИН®

ЛІКИ ДЛЯ ШЛУНКОВИХ РАН

Ефективний цитопротектор для відновлення слизової оболонки ШКТ*

[illegible]

Інформація наведеної у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Епідіол», тобто, обов'язково прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Інформація викладена для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/17361/07/01 від 26.04.2019 рр. до 26.04.2024 рр. Виробник АТ «Квінмедпрепарат». Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.04.2023 рр.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Сучасні погляди на механізми патогенезу та тактику ведення пацієнтів із симптомами синдрому подразненого кишечника і функціональної диспепсії



С.М. Ткач

II міжнародний конгрес Family DOC, котрий відбувся 7-8 квітня в онлайн-режимі, зібрав чималу аудиторію вітчизняних та зарубіжних фахівців-практиків різних спеціальностей, щоб поділитися з колегами власним досвідом, проаналізувати світові тренди, а також розповісти про інноваційні методи лікування, діагностики багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) тощо. Особливу увагу глядачів привернула проблема функціональних порушень, які на сьогодні вважаються актуальними в гастроентерології. Дійсний член Американської гастроентерологічної асоціації (AGA), член правління ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», лікар-гастроентеролог вищої категорії, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач (Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, м. Київ) присвятив свій виступ одному з найпоширеніших синдромів перехресту (overlap-syndrome) при гастроінтестинальних захворюваннях, описав останні досягнення у вивченні механізмів запалення за поєднання синдрому подразненого кишечника (СПК) і функціональної диспепсії (ФД), а також запропонував сучасну тактику ведення пацієнтів.

Функціональні розлади ШКТ – це сукупність хронічних чи рецидивувальних гастроінтестинальних ознак і симптомів, що характеризуються значною варіативністю та відсутністю структурних або біохімічних змін. Згідно з Римськими критеріями IV перегляду (2015), категорію пацієнтів із ФД складають хворі з постпрандіальним дистрес-синдромом (ПСД), який характеризується диспептичними симптомами, індукованими вживанням їжі, а також пацієнти з епігастральним больовим синдромом (ЕБС), котрий проявляється болем або печінням в епігастрії, що необов'язково є постпрандіальними чи можуть виникати під час прийому їжі. Діагностичні критерії ФД – відсутність будь-яких структурних ознак хвороби (в т. ч. верхня ендоскопія, ЕГДС), якими можна пояснити ≥ 1 із таких симптомів, як надокучливе відчуття переповнення шлунка після їжі, швидке насичення, епігастральний біль або печіння.

Кількість хворих на СПК у світі, за різними оцінками, варіює від 5 до 25% (Khoshkrood-Mansoori B. et al., 2009). СПК за Римськими критеріями визнається як рецидивувальний абдомінальний біль (у середньому щонайменше 1 р/тиж протягом останніх 3 міс), що поєднується із ≥ 2 критеріями: дефекацією, зміною частоти випорожнень, зміною їхньої форми. Римські критерії IV не суперечать Римським критеріям III, проте з діагностичних критеріїв СПК видалено термін «дискомфорт», а додаткову умову «поліпшення після дефекації» замінено на «пов'язане з дефекацією».

Залежно від переважання того чи іншого типу порушень випорожнень пропонується виокремлювати такі типи СПК:

- із закрепом (IBS-C) – за наявності твердого чи бобоподібного калу ($>25\%$ від загальної кількості випорожнень), однак допускається і наявність розрідженого або водянистого калу ($<25\%$ від загальної кількості випорожнень);
- з діареєю (IBS-D), для якого характерна наявність кашоподібного чи водянистого калу ($>25\%$ від загальної кількості випорожнень кишечника), однак допускається і наявність твердого або бобоподібного калу ($<25\%$ від загальної кількості випорожнень);
- змішаного типу (IBS-M), за якого спостерігається чергування твердого чи бобоподібного калу, а також кашоподібного або водянистого калу ($\geq 25\%$ від загальної кількості випорожнень);
- некласифікований (IBS-U) – недостатня вираженість відхилень консистенції калу для вищезазначених типів (Drossman D.A., 2016).

У сучасній літературі поєднання СПК і ФД називають синдромом перехресту (чи overlap-синдромом), що включає спільні механізми патогенезу та може перебігати синхронно чи переходити послідовно один в інший. За епідеміологічними даними,

26,7-48,7% хворих на СПК і 20,0-42,1% пацієнтів із ФД мають перехрест симптомів. Overlap-синдром зазвичай зумовлює серйозніші клінічні прояви, погіршення якості життя пацієнтів і виникнення ускладнень (von Wulffen M., et al., 2019). Важливим є установлення ступеня перехресту між цими патологічними станами, що передбачає чітке розуміння патофізіологічних механізмів, які лежать в основі взаємозв'язку між ними. На сьогодні ці питання є предметом широкої дискусії. Відповідно до сучасної концепції, у формуванні всіх типів СПК важливу роль відіграють генетична схильність, психосоціальні фактори (стресові ситуації, порушення копінг), перенесені кишкові інфекції, недостатня соціальна підтримка. Поєднання цих складових зумовлює розвиток вісцеральної гіперчутливості, розлади моторики, які традиційно вважаються головними патогенетичними факторами розвитку СПК, виникнення й персистування помірно виражених запальних змін слизової оболонки кишечника, а також порушення якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори. Підвищення вісцеральної чутливості кишки – основна причина виникнення абдомінального болю в хворих із СПК. Больові відчуття можуть бути наслідком ушкодження ентєральної нервової системи за зміни складу бактеріальної мікрофлори кишечника чи перенесеної кишкової інфекції. Звичайні периферичні подразники, обумовлені фізіологічною перистальтикою кишечника, хворі з СПК (на відміну від здорових осіб) сприймають як больові відчуття.

В пацієнтів із СПК біль пов'язаний з особливостями функціонування ноцицепторного апарату кишки. Подразнення больових рецепторів (ноцицепторів) спричиняє виникнення ноцицептивного типу болю. Ноцицептори – це єдиний тип чутливих рецепторів, які не адаптуються і не десенсибілізуються під впливом тривалого чи повторюваного сигналу. В ноцицептивних нервових закінченнях є прямо протилежне явище – сенсibiлізація больових рецепторів, яка проявляється зниженням порога чутливості рецепторного апарату кишки, виникненням больових відчуттів, моторних і секреторних порушень у відповідь на допорогові стимули.

Шлях нейрональної передачі вісцерального болю в хворих із СПК не є ушкодженим, однак порушено процес низхідного пригнічення сприйняття болю (центральна антиноцицептивна дисфункція).

Інша причина абдомінального болю за СПК – порушення моторики товстої кишки, які в хворих із СПК проявляються сильними скороченнями кишки, що спостерігаються 1-3 р/день і сприяють просуванню хімусу кишечником, а також спричиняють спазм кишечника та біль. У разі СПК виявляються патологічні спалахи посиленої активності з боку як товстої

кишки, так і дванадцятипалої та тонкої (дискретні кластерні скорочення) під час прийому їжі. Результатом гіперкінетичних моторних розладів циркулярного шару гладких м'язів кишкової стінки є підвищення тону кишки з розвитком спазму, що спричиняє виникнення болю спастичного чи атонічного характеру внаслідок перерозтягнення органа через підвищений внутрішньопросвітний тиск.

Загальні патофізіологічні механізми розвитку перехресту СПК/ФД – поєднання впливу шлунково-кишкових інфекцій та неінфекційного запалення.

До першого належать:

- хронічне запалення та імунна відповідь, вторинні до інфекції ШКТ;
- ушкодження кишкового слизового бар'єра, асоційоване з інфекцією ШКТ;
- вплив шлунково-кишкових інфекцій на ентєричну нервову систему;
- вплив шлунково-кишкової інфекції на вісь «мозок – кишечник»;
- можлива роль інфекції *H. pylori* при перехресті СПК/ФД.

Неінфекційний чинник включає поєднання синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), харчової алергії та психологічного чи ментального стресу в патогенезі СПК/ФД або їхньому перехресті (Wang C., Fang X., 2021).

За результатами численних досліджень установлено, що в пацієнтів, котрі перенесли гостру шлунково-кишкову інфекцію, поширеність постінфекційного СПК (ПІ-СПК), постінфекційної ФД (ПІ-ФД) становить 12,7 і 9,5% відповідно, а співвідношення шансів (СШ) для розвитку СПК/ФД після шлунково-кишкової інфекції складає 3,5 та 2,5 відповідно. Згідно з попередніми дослідженнями, такі патогени, як *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *C. jejuni*, *V. cholera*, *C. difficile*, *Norovirus*, *G. lamblia*, *T. spiralis*, вважалися пов'язаними із СПК, тоді як патогенами, що корелювали з розвитком ФД, були *H. pylori*, *Shigella*, *Salmonella*, *E.coli*, *C. difficile*, *Norovirus*, *G. lamblia*. Результати нещодавнього проспективного когортного дослідження довели, що частота ПІ-СПК, ПІ-ФД, СПК/ФД через 1 рік після гострої шлунково-кишкової інфекції становила 16,5; 7,4 і 4,7% відповідно, а різниця виявилася статистично значущою порівняно зі здоровим контролем без інфекційного анамнезу.

Через місяці чи навіть роки після перенесеної гострої шлунково-кишкової інфекції у ШКТ може залишатися низькоінтенсивне хронічне запалення, що здебільшого проявляється в збільшенні кількості й активації прозапальних клітин, як-от мастоцити, еозинофіли, макрофаги слизової оболонки, що досить складно виявити за допомогою звичайних аналізів крові, рутинної ендоскопії.

Mearin і співавт. виявили, що 36% усіх пацієнтів із ПІ-ФД або ПІ-СПК через 1 рік після спалаху гострого сальмонельозного гастроентериту мали симптоми перехресту СПК/ФД. Окрім того, захворюваність на СПК/ФД через 3 роки після гострої інфекції *G. lamblia* була вищою, ніж у контрольній групі без інфекції (44 проти 29%). Дослідник R. Spiller одним із перших висунув гіпотезу про те, що переважна локалізація гострої інфекції може бути пов'язана з маніфестацією симптомів постінфекційних ФШКР. Якщо інфекція обмежується проксимальним відділом тонкої кишки, в пацієнтів частіше розвиваються симптоми ФД; якщо уражено дистальний відділ тонкої кишки чи товсту кишку, можуть виникнути симптоми СПК. Якщо уражено як проксимальний, так і дистальний відділи кишечника, в хворих існує більша ймовірність розвитку синдрому перехресту СПК/ФД. Однак наразі немає відповідних проспективних досліджень для підтвердження вищезазначеної гіпотези (Spiller R.C., 2010).

В основі функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) лежать порушення координації центральної нервової системи із формуванням вісцеральної гіперчутливості, моторних порушень ШКТ, змін слизового захисного бар'єра, системи імунітету та складу кишкової мікрофлори.

У Римських критеріях (2016) сформульовано парадигму патогенезу ФГІР як наслідок стресового впливу з порушеннями зв'язків на осі «мозок – кишечник», у т. ч. на рівні імунної регуляції. Вісь «головний мозок – кишечник» є двоспрямованою розгалуженою комунікаційною мережею, яка за допомогою нейроімуноендокринних медіаторів здійснює моніторинг та інтеграцію функцій кишечника, реалізує зв'язок емоційних і когнітивних центрів із кишковими механізмами, координує місцеві адаптивні реакції до стресових факторів. Своєю чергою, вісцеротопічні аферентні впливи сприймаються головним мозком і впливають на відчуття болю, настрої та поведінку людини. Ще один цікавий факт: місцева та системна імунна відповідь (супутня чи вторинна до запалення) може зумовити ушкодження шлунково-кишкового бар'єра, порушення функції ШКТ, гастроінтестинальної нервової системи, осі «мозок – кишечник», а також вісцеральної гіперчутливості, моторної функції ШКТ. Ці зміни стають відповідальними за розвиток ЕБС, ПДС при ФД (ФД-ЕБС і ФД-ПДС відповідно), а також виникнення абдомінального болю, порушень випорожнень у разі СПК.

Після очищення організму від збудника гострої інфекції та загоєння гострого ушкодження слизової оболонки здатність імунної системи повністю припиняти запалення порушується, внаслідок чого низькоінтенсивне хронічне запалення в слизовій оболонці ШКТ хворих на ПІ-СПК і ПІ-ФД залишається. Отже, стійка імунна відповідь на легке запалення слизової оболонки ШКТ може брати участь у патогенезі ПІ-СПК, ПІ-ФД. Попередні дослідження довели, що кількість мастоцитів у термінальній слизовій оболонці клубової кишки в пацієнтів із ПІ-СПК була достовірно збільшеною порівняно з такою в контрольних осіб. Кількість внутрішньоепітеліальних Т-лімфоцитів у прямій кишці хворих із ПІ-СПК залишалася підвищеною навіть через 1 рік після перенесеного ентериту, зумовленого *Campylobacter*. Збільшення мастоцитів, розташованих у межах 5 мкм від кишкових нервових волокон, значно корелювало з тяжкістю та частотою болю і дискомфорту в животі пацієнтів із СПК. Порівняно зі здоровою групою контролю гістологічна сума балів хронічного запалення слизової шлунка та кількості активованих мастоцитів у межах 5 мкм від нервових волокон в антральному відділі шлунка хворих із ПІ-ФД також була значно більшою.

Слизовий кишковий бар'єр складається із симбіотичних бактерій, шару слизу, епітеліальних клітин, клітинних з'єднань, а також власної пластинки, що містить сполучну тканину. В пацієнтів із постінфекційними ФШКР патогени зазвичай усуваються, а ушкодження кишкового слизового бар'єра, асоційоване з інфекцією ШКТ, відбувається через постінфекційний дисбіоз кишкової мікробіоти (КМ) і хронічне запалення. Цей процес є досить складним і відбувається за участю Toll-подібних рецепторів (TLR) – спеціальних рецепторних білків, які

беруть участь здебільшого в розпізнаванні мікробних продуктів, що опосередковують імунну відповідь, пов'язану з відповідною інфекцією, передачею запальних сигналів. Гомологічні ліганди, як-от деякі бактеріальні компоненти (наприклад, флагелін, ліпополісахарид) зв'язуються із TLR та опосередковують активацію зрілих мастоцитів, вивільнення таких медіаторів запалення, як гістамін, триптаза, простагландин Е2, що можуть бути основним механізмом, який підтримує кишковий дисбіоз, зумовлює низькоінтенсивне запалення.

На сьогодні вчені значно переоцінили роль неінфекційного запалення в патогенезі СПК, ФД, перехресті СПК/ФД. У хворих із СПК/ФД без інфекцій ШКТ в анамнезі тривале слабе запалення слизової оболонки кишечника також може бути пов'язаним із надмірним бактеріальним ростом (НБР) у тонкій кишці. Останніми роками вважається, що СНБР значною мірою пов'язаний із СПК та іншими функціональними захворюваннями ШКТ. Нещодавній метааналіз довів, що частота СНБР у пацієнтів із СПК може досягати 75,5%; це тісно пов'язано із запаленням кишечника. Існує також декілька випробувань, присвячених дослідженню зв'язку СНБР і ФД. У невеликому бразильському дослідженні СНБР виявлено в 56,5% (13/23) пацієнтів із ФД, але не спостерігався в здорових контрольних осіб ($p=0,005$). Японські дослідники перевірили наявність СНБР у 38 хворих із рефрактерними функціональними захворюваннями ШКТ (11 пацієнтів із ФД, 10 – із СПК, 17 – із СПК/ФД). Хоча СНБР виявлено лише в 2 (5,3%) пацієнтів (1 – ФД, 1 – СПК/ФД), його симптоми після застосування левофлоксацину протягом 7 днів значно покращилися, а рівень водню в дихальному тесті знизився до норми, що може свідчити про зв'язок виникнення симптомів ФД із СНБР.

Багато даних свідчать про те, що дієтичні фактори відіграють все важливішу роль в етіології та патології СПК і ФД. Окрім їхнього прямого впливу на чутливі рецептори слизової оболонки, компоненти їжі також беруть участь у патогенезі СПК і ФД, викликаючи імунну відповідь слизової оболонки. У хворих із СПК і харчовою алергією гостра еозинофільна дегрануляція в дванадцятипалій кишці та проникність слизової оболонки кишечника значно збільшуються; в таких пацієнтів спостерігається 4-кратне збільшення поширеності atopічних розладів порівняно з контролем. У дослідженні Fritscher-Ravens і співавт. розведені харчові антигени вводили безпосередньо в слизову оболонку дванадцятипалої кишки, що відразу спричинило її ушкодження, збільшення міжворсинкових проміжків і кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів у хворих на СПК із підозрою на харчову непереносимість. Еозинофілія дванадцятипалої кишки в хворих із ФД часто пов'язана з алергією в анамнезі (включаючи харчову алергію) та раннім насиченням.

Наявність супутніх функціональних розладів СПК і ФД у пацієнтів з ушкодженнями ШКТ тісно пов'язана з незначною відповіддю хворого на медикаментозне лікування. Сучасний менеджмент хворих із СПК/ФД має на меті вплинути на кишковий бар'єр, усунути запалення, дисбіоз і КМ. У терапії широко застосовують пряму імунотерапію, імплантацію селективних бактерій, мікробні метаболіти, інколи – гормонотерапію, харчові домішки. Однак найширшого застосування набули пребіотики, пробіотики, антибіотики та методи фекальної трансплантації. Окрім того, різні способи лікування, як-от елімінаційна дієта, ерадикація *H. pylori*, антибіотики, антидепресанти/анксіолітики (нейромодулятори), здатні усувати ініціювальні фактори запальної реакції, сьогодні розглядаються як потенційно найефективніші терапевтичні опції у пацієнтів із СПК/ФД. Більшість літературних даних щодо ефективності при ПІ-СПК і ФД стосуються рифаксиміну. Це селективний кишковий антибіотик широкого спектра дії щодо грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, анаеробних та аеробних бактерій, що довів свою ефективність у великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях (особливо в TARGET 1, 2, 3) під час лікування надлишкового бактеріального росту, діареї, здуття в хворих із СПК (Lembo A. et al., 2016). Рифаксимін має зіставний із плацебо високий

профіль безпеки, обумовлений низькою абсорбцією, не чинить системних побічних ефектів. Рифаксимін діє лише в просвіті кишечника та виводиться здебільшого із фекаліями. Препарат не метаболізується в печінці, тому за його застосування система цитохрому Р450 не задіяна; будь-яких клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами не виявлено. Його дія на нормальну КМ обмежується періодом застосування; він не спричиняє розвитку резистентності, тому є ефективним у разі кожного повторного застосування. Крім того, останніми роками з'ясовано, що рифаксимін має власні пробіотичні властивості, зокрема, збільшує кількість корисних *Lactobacillus*. Саме тому він розглядається також як селективний кишковий антибіотик і кишковий еубіотик. 7 травня 2015 року Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) офіційно схвалило застосування рифаксиміну для лікування СПК-Д у дорослих у дозі 550 мг 3 р/добу протягом 14 днів. Таке рішення базується на даних 3 великих рандомізованих контрольних досліджень ІІ фази: TARGET 1, 2, 3 за участю >3000 пацієнтів. Консенсус Американської колегії гастроентерологів 2018 року затвердив неабсорбувальний антибіотик рифаксимін для полегшення загальної симптоматики СПК, а також для полегшення здуття в пацієнтів із СПК без закрепів.

Сучасними практичними рекомендаціями Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на СПК (2019) визначено 14-денний курс застосування рифаксиміну (1200 мг/добу) в усіх випадках СПК без закрепів. Для тих хворих на СПК, у яких лікування рифаксиміном уже було ефективним, за виникнення першого чи другого рецидиву рекомендовано повторне застосування рифаксиміну в зазначеному режимі. Мінімального інтервалу між повторними успішними курсами застосування рифаксиміну чітко не визначено. Вважається, що він має складати не менше 4 тиж.

Окрім вищезазначених, інші методи лікування, які пригнічують проміжні ланки запалення, також можуть бути ефективними для пацієнтів із СПК/ФД. До таких препаратів належать 5-аміносаліцилова кислота (месалазин), стабілізатори мастоцитів (динатрію хромоглікат), агоністи 5-НТ4-рецепторів (тегасерод), антагоністи рецепторів 5-НТ3 (алосетрон, силансетрон), інгібітори триптофангідроксилази. Однак, на жаль, наразі немає достатньої кількості клінічних досліджень, які б підтвердили ефективність вищезазначених методів лікування в пацієнтів із СПК/ФД. У майбутньому знадобляться додаткові випробування для вивчення ефективності цих препаратів у хворих із СПК/ФД (Black C.J. et al., 2020).

З огляду на попередні дані аналіз субтипів щодо СПК/ФД показав, що СПК-3 є найпоширенішим субтипом у групі перехресту із ФД-ПДС, тоді як СПК-Д – найпоширеніший субтип у групі ФД-ЕБС. Це свідчить про те, що вісцеральна гіперчутливість або дисмоторика всього ШКТ, а також аномальне сприйняття та обробка болю в центральній нервовій системі можуть бути вагомими патофізіологічними характеристиками СПК/ФД. Варто також згадати, що запалення може бути причиною будь-якої ланки вищезазначеного патогенезу. Механізм запалення при СПК/ФД можна узагальнити як сукупність різних факторів, як-от гостра шлунково-кишкова інфекція, порушення КМ, харчова алергія або стрес, що спричиняє ушкодження кишкового епітеліального бар'єра, презентацію антигена, а це зумовлює активацію запальних клітин, вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів. Це супроводжується запаленням слизової оболонки ШКТ різного ступеня та імунною відповіддю, що спричиняє вісцеральну гіперчутливість, дисфункцію моторики, чутливість і секрецію ШКТ. Порівняно з пацієнтами лише із СПК/ФД системне чи місцеве запалення ШКТ, спричинене інфекцією, дієтою, зміною мікробіоти, психічними/психологічними факторами, в хворих із перехрестом СПК/ФД може бути очевиднішим. Поглиблене розуміння патофізіологічних механізмів overlap-синдрому у функціональній гастроентерології дозволить поліпшити результати лікування.

Підготувала Христина Воськало



ЛАКТИАЛЕ® МУЛЬТІ

мультиштамний пробіотик для нормалізації мікрофлори кишечника!¹

Лактіале Мульті містить 14 запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій з доведеною ефективністю^{1,2}

Усі штами, які входять до складу Лактіале мають розшифрований геном та код безпеки (PXN)²



- ✓ Lactobacillus casei PXN 37*
- ✓ Lactobacillus plantarum PXN 47*
- ✓ Lactobacillus rhamnosus PXN 54*
- ✓ Lactobacillus acidophilus PXN 35*
- ✓ Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus PXN 39*
- ✓ Lactobacillus helveticus PXN 45*
- ✓ Lactobacillus salivarius PXN 57*
- ✓ Bifidobacterium bifidum PXN 23*
- ✓ Bifidobacterium breve PXN 25*
- ✓ Bifidobacterium longum PXN 30*
- ✓ Bifidobacterium infantis PXN 27*
- ✓ Lactococcus lactis ssp. lactis PXN 63*
- ✓ Streptococcus thermophilus 89 PXN 66*
- ✓ Bacillus subtilis PXN 21*

1. Інструкція з використання дієтичної добавки Лактіале Мульті

2. Г.А. Анохіна «Мікробіота і психоемоційний стан людини», Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 2 (60) 2021 р.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 31.07.2019. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/05/2023/ДД/ЛАК_М/ДМ/001

О.В. Швець, к.м.н., голова Асоціації дієтологів України, м. Київ

Організація нутритивної підтримки пацієнтів із хронічним панкреатитом

Хронічний панкреатит (ХП) – це патологічний процес, який характеризується фіброзом і запаленням підшлункової залози в суб'єктів із генетичними, зовнішніми та іншими факторами ризику, наприклад, гіпертригліцеридемією. Морфологічні, патофізіологічні, клінічні прояви ХП характеризуються атрофією, фіброзом, стриктурами і деформацією протоків, кальцифікацією, дисплазією залози, порушенням її ендо- та екзокринної функції, хронічним абдомінальним болем, порушенням нутритивного статусу (Whitcomb D.C. et al., 2016).



О.В. Швець

Більшість пацієнтів із ХП мають тяжкий абдомінальний біль, що загострюється після їди; може супроводжуватися нудотою і блюванням. Також для ХП характерною є ситофобія – свідоме обмеження їжі.

Фіброз зумовлює значне пригнічення екскреторної та інкреторної функцій підшлункової залози, відчутне погіршення засвоєння нутрієнтів (насамперед жирів), секреції інсуліну й глюкагону (Lohr J.M. et al., 2017).

Підшлункова залоза та кишечник – це головні органи для засвоєння основних нутрієнтів – протеїнів, вуглеводів, жирів. У разі порушення їхніх функцій засвоєння нутрієнтів погіршується.

Ключова причина ХП – вживання алкоголю. Багатоцентрове дослідження 1159 пацієнтів із ХП показало, що 42% випадків були пов'язані з надмірним вживанням алкоголю. В цьому самому випробуванні 10% хворих мали генетичні поліморфізми, асоційовані зі спадковим панкреатитом (PRSS1, SPINK1). Водночас 28% випадків ХП не мали зв'язку з відомими етіологічними чинниками (алкоголь, спадковість, біліарна патологія) (Wilcox C.M. et al., 2016).

ХП має характерні закономірності перебігу. Перший період є безсимптомним; він триває 10-15 років. У подальші 5-10 років відбуваються рецидивувальні атаки гострого панкреатиту, після чого розвивається клініка ХП, що триває 10-15 років. Остання фаза являє собою розвиток прогресувального фіброзу, супроводжується порушенням зовнішньої та внутрішньої секреції (зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ), цукровий діабет) (Kwon C.L. et al., 2019).

Основними симптомами ХП є:

- ✓ абдомінальний біль: має локалізацію в епігастрії, може ірадіювати в спину, посилюється після вживання їжі чи напоїв (особливо алкогольних); біль може бути 1 (нападодобний) або 2 типу (постійний);
- ✓ ЗНПЗ: мальдигестія, мальабсорбція, стеаторея, втрата маси тіла;
- ✓ 3 тип діабету з недостатньою продукцією глюкагону та інсуліну;
- ✓ псевдокісти, тромбоз селезінкової вени, жовтяниця, нудота та блювання, а також блідий, глиноподібний кал (Afghani E. et al., 2014).

Механізми погіршення нутритивного статусу за ХП полягають у мальдигестії тригліцеридів (погіршення абсорбції жирів, жиророзчинних вітамінів), зниженні синтезу протеаз (унаслідок обмеженого надходження білка та вітаміну В₁₂), запальному процесі (зумовлює катаболічні наслідки з подальшою втратою білка) та цукровому діабеті (поганий контроль глікемії негативно впливає на апетит і метаболізм) (Greer et al., 2019).

Існують відмінності у виникненні панкреатичної недостатності та недостатнього харчування між хворими на алкогольний, а також ідеопатичний ХП. Латентний період

між появою перших симптомів і ознак ХП, включаючи біль, мальабсорбцію/мальнутрицію, триває від 5 до 10 років у залежних від алкоголю осіб, але може бути відтермінованим за інших причин ХП. При всіх формах ХП спостерігається очевидний ризик недостатності харчування. В разі використання скринінгового інструменту MUST ризик мальнутриції становив 26-32% у різних дослідженнях (Phillips M.E. et al., 2021).

Інструмент скринінгу мальнутриції MUST є універсальним і складається із 3 діагностичних кроків: оцінки індексу маси тіла (ІМТ) (18,5-20 кг/м² – 1 бал, <18,5 кг/м² – 2 бали), оцінки динаміки втрати маси тіла (протягом 3-6 міс: <5% – 0 балів; 5-10% – 1 бал; >10% – 2 бали), оцінки активності гострої хвороби (за невживання їжі >5 днів – 2 бали). На 4-му кроці бали підсумовуються (0 – низький ризик, рутинне ведення; 1 – середній ризик, спостереження; 2 – високий ризик, терміновий план лікування). На 5-му кроці проводиться ведення пацієнтів, включаючи визначення цілей, призначення, моніторинг, перегляд плану харчування, лікування основного, супутніх захворювань і контроль ризику мальнутриції (BAPEN, 2023).

Згідно з узгодженим звітом глобальної спільноти фахівців із клінічного харчування критерії GLIM для діагностики мальнутриції розподіляються на фенотипові (втрата маси тіла, зниження ІМТ, втрата м'язової маси) й етіологічні (зменшення споживання їжі чи засвоєння нутрієнтів, запальний стан) (Cederholm T. et al., 2018). За тяжкістю мальнутриція розподіляється на 2 стадії – помірну (потрібен 1 діагностичний критерій GLIM, що відповідає цій стадії: втрата маси тіла – >10% протягом останніх 6 міс або >20% за строк >6 міс; зменшення ІМТ – <18,5 кг/м² у віці <70 років, <20 кг/м² – у віці ≥70 років; втрата м'язової маси – помірний дефіцит відповідно до валідованого методу дослідження) та тяжку (потрібен 1 діагностичний критерій GLIM, що відповідає цій стадії: втрата маси тіла – >10% протягом останніх 6 міс або >20% за строк >6 міс; зменшення ІМТ – <18,5 кг/м² у віці <70 років, <20 кг/м² – у віці ≥70 років; втрата м'язової маси – важкий дефіцит відповідно до валідованого методу дослідження).

Маркери для оцінки нутритивного статусу в пацієнтів із ХП включають антропометричні дослідження (ІМТ, м'язова маса тіла), дослідження крові (гемоглобін, глікований гемоглобін), протеїнограму (альбумін, преальбумін, ретинол-зв'язувальний протеїн) і відтворення дієти (щоденник харчування, фотофіксація, мобільні застосунки).

Згідно з настановою EPSEN (2020), ключовими напрямками нутритивного супроводу є ефективне знеболення, оптимізація надходження нутрієнтів, усунення дисбіотичних змін, замісна ферментна терапія, припинення куріння і вживання алкоголю, компенсація цукрового діабету. За нормального нутритивного статусу пацієнтам із ХП необхідно призначати адекватну за калорійністю збалансовану дієту. Слід уникати рестриктивних дієт і надмірного вмісту харчових волокон. При мальнутриції призначається гіперкалорійна дієта з високим вмістом білка (4-5 невеликих страв на день). Важливо проводити моніторинг

нутритивного статусу та харчуватися зі встановленою періодичністю.

Отже, основа харчування пацієнта із ХП – збалансована дієта; її калорійність має бути адекватною енергетичним потребам пацієнта. Водночас дієтичні інтервенції мають урахувати нутритивний статус, наявність ЗНПЗ і звичне харчування пацієнта (Kwon C.I. et al., 2019).

Акцент нутритивної терапії слід робити на наборі продуктів. Він має бути достатнім для стабілізації та набирання маси тіла. Важливим є вживання заходів для поліпшення засвоєння поживних речовин (завдяки замісній ферментній терапії). Також слід контролювати основне захворювання і забезпечувати таку терапію, яка мінімально впливає на толерування дієти. Для запобігання дефіциту нутрієнтів проводяться дієтична саплементация, пероральне додаткове харчування, а також ентеральне та парентеральне харчування.

Індивідуальний план лікування має передбачати збалансовану дієту за рахунок наближення звичайної дієти до здорової збалансованої моделі харчування і калорійні напої, які допомагають збільшити надходження енергії та поживних речовин. Також у плані харчування для запобігання і компенсації дефіциту нутрієнтів мають бути фортифікована їжа та дієтичні добавки. З метою досягнення належної калорійності та нутритивної цінності дієти необхідно забезпечити вживання перекусів між основними прийомами їжі (снекінг).

При складанні плану харчування пацієнтів із ХП важливо залучати для консультації дієтологів із метою забезпечення енергетичних потреб і потреб у поживних речовинах за рахунок здорової збалансованої дієти та, можливо, сипінгу – додаткового перорального харчування. Використовується повноцінна, збалансована за всіма нутрієнтами, готова до застосування рідка суміш для пацієнта з підвищеною потребою в білку та енергії. Суміш призначена для перорального застосування як основне чи додаткове харчування для дітей віком від ≥4 років, а також дорослих пацієнтів. Пероральне вживання суміші для ентерального харчування проводиться невеликими ковтками протягом дня за недостатності звичайного харчування як перекуси чи заміна основних страв. У разі неможливості забезпечення потреб в енергії та нутрієнтах за рахунок перорального харчування проводиться ентеральне чи парентеральне харчування.

Важливим аспектом є забезпечення потреб пацієнта мікронутрієнтами, при цьому слід пам'ятати, що найчастіше виявляється дефіцит вітамінів D (у 78% пацієнтів), К (до 63%) та Е (до 24%). Суттєва нестача водорозчинних вітамінів є менш поширеною. Також у багатьох пацієнтів можуть виявлятися клінічні та лабораторні ознаки дефіциту магнію, заліза, цинку, селену. Прийом дієтичних добавок рекомендований за наявності мальабсорбції хворим, які вживають алкоголь (Greer J.B. et al., 2019).

Застосування ентерального харчування необхідне в разі недостатності звичайного перорального харчування та додаткового перорального споживання поживних речовин. Переважно рекомендуються стандартні

суміші (гідролізовані при поганій переносимості) разом із замісною ферментною терапією за наявності ЗНПЗ. Постпілоричне введення суміші може бути доцільним за наявності постпрандіального болю, в разі сповільнення випорожнення шлунка, персистувальної нудоти та блювання, пілоричної обструкції.

Що стосується замісної ферментної терапії, то прийом препаратів є доцільним ще до появи стеатореї. Мета використання ферментів – стабілізація та поліпшення нутритивного статусу, зменшення симптомів ХП. Ферментні препарати приймають на початку чи в середині процесу прийому їжі. Стартова доза має становити 50 000 ОД під час основного прийому їжі та 25 000 ОД під час перекусу. Для оцінки ефекту лікування важливо контролювати симптоми та поліпшення нутритивного статусу. За недостатньої ефективності замісної ферментної терапії доза збільшується. Також призначаються інгібітори протонної помпи.

Ефектами замісної терапії слід вважати полегшення симптомів, набирання маси тіла, компенсацію дефіциту поживних речовин, зниження ризику ускладнень, відновлення якості життя та зменшення показників смертності.

Пацієнти із ЗНПЗ мають значний ризик надмірного бактеріального росту тонкого кишечника та дисбіотичних змін ободової кишки. Ці наслідки можуть наражати пацієнтів на ризик довготривалих ускладнень, асоційованих із мальнутрицією, тому таким особам доцільно призначати пробіотики. Вони можуть підвищувати концентрацію біфідобактерій, лактобактерій, стрептококів, запобігаючи надмірному росту некоменсалів, а також здійснювати проєктивний та імунomodуючий ефекти через вплив на композицію кишкового мікробіому при ХП.

Рекомендованою пробіотичною підтримкою за ХП є мультиштамний пробіотик Лактіале® Мульти виробництва Великої Британії, що відповідає стандартам GMP. Кожна капсула містить комбінацію із 14 штамів пробіотичних мікроорганізмів. Лактіале® Мульти призначається не лише для нормалізації мікрофлори кишечника, а й для підтримки імунної та нервової систем. Дослідження продемонстрували клінічну ефективність інгредієнтів Лактіале® Мульти. Всі штами, які входять до складу Лактіале® Мульти, мають розшифрований геном та код безпеки (PXN). Код (PXN) наданий після тестування бактерії на кислотостійкість, резистентність до низького рівня рН, здатність до адгезії, інгібуючу дію щодо патогенів, наявність у штаму антибіотикорезистентності. Лактіале® Мульти покращує функцію інтестинального бар'єра, завдяки чому перешкоджає проникненню прозапальних цитокінів, бактеріальних ендотоксинів, ліпополісахаридів, D-молочної кислоти. Пробиотичні штами конкурують за адгезію з патогенами та модифікують патогенні бактеріальні ендотоксини.

Отже, з метою забезпечення належної нутритивної підтримки пацієнтів із ХП доцільним є включення в схему терапії мультиштамного пробіотика Лактіале® Мульти по 1 капсулі 2 р/день тривалим курсом (не менш як 1 міс).

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Характеристика та визначення рівня фактора VIII при порушенні системи згортання крові

Фактор зсідання крові VIII (або антигемофільний фактор А) являє собою глікопротеїн, який синтезується здебільшого в гепатоцитах, а також у нирках, ендотеліальних клітинах та лімфоїдній тканині. Це один із найбільших факторів згортання (містить 2332 амінокислоти (а/к), молекулярна маса становить 293 кДа), наявний у кровотоці в комплексі з фактором фон Віллебранда (vWF), який захищає його від передчасного протеолізу [1-3]. Період напіврозпаду фактора VIII складає ≈ 12 год, концентрація в плазмі – 0,2 мкг/мл. Активна форма (фактор VIIIa) є неферментативним кофактором протромбіназно-теназного комплексу в системі внутрішнього згортання крові. Водночас відбувається прискорення активації фактора X, спричинене активованим фактором IX (фактор IXa), за наявності фосфоліпідів та іонів кальцію. Ген фактора VIII розташований на X-хромосомі (Xq28). Мутація в ньому зумовлює вроджене порушення згортання крові, тобто гемофілію А [4, 5]. Ця мутація зустрічається майже винятково в чоловічих статевих клітинах. Гемофілія А діагностується в 1 із 5000 новонароджених чоловічої статі.

Біохімічна характеристика фактора VIII

Фактор VIII згортання крові людини кодується геном, що складається зі 186 000 пар основ; містить 26 екзонів і 25 інтронів, при цьому 14-й екзон є найбільшим. Незвичайність гена – це наявність 2 додаткових генів, відомих як гени F8A та F8B в інтроні 22 (IVS22), функції яких наразі невідомі. Фактор VIII має 6 доменів (A1-A2-B-A3-C1-C2) [6] (рис. 1).

У крові під впливом протеолітичних процесів (фуринова протеаза) цей білок розподіляється на 2 ланцюги: важкий – 200 кДа (A1-A2-B) та легкий – 80 кДа (A3-C1-C2). Ланцюги пов'язані між собою ковалентним зв'язком. Обмежений протеоліз В-ланцюга спричиняє гетерогенну популяцію форми

активного фактора VIII різної молекулярної маси (від 90 до 200 кДа). Найменша із форм важкого ланцюга (90 кДа), що генеруються, разом із легким ланцюгом (80 кДа) утворюють активну форму коагуляційного фактора VIII. Слід зазначити, що сам фактор VIII неактивний чи мінімально активний як кофактор процесу згортання крові. Активація його як кофактора відбувається тільки після протеолітичного розщеплення [7, 8].

А-домени

Розглянемо А-домени фактора VIII, гомологічні фактори зсідання крові V і церулоплазміну. У структурі фактора VIII є 3 домени А (A1-336 а/к, A2-337 а/к, A3-329 а/к). Дисульфідні зв'язки розташовані вздовж нижньої поверхні білка [9]. Обидва домени (A1 та A3) містять 1 атом міді [10]. Основний епітоп антитіл знаходиться в домені A2 (сайт 484-508 а/к), ще 1 розташований між амінокислотами 558 і 565, які впливають на фактор IXa та, ймовірно, є основою каталітичної активації кофакторів і ферментативних реакцій [11]. Домен A2 може дисоціювати найлегше в активній формі фактора VIII. Кінець пептидної послідовності домену A2 (амінокислоти з 1810 по 1818) утворює специфічний сайт зв'язування з IXa [12]. Специфічне зв'язування із сайтом фактора X відбувається на кінці домену A1 (амінокислоти із 337 по 372) [13]. Ділянка для зв'язування активного протеїну С (APC), інгібітора процесу коагуляції, розташована на сайті домену A1 (Arg336) та домену A2 (Arg562) [14].

Домен В

Центральний домен В є найбільшим (40% від маси фактора VIII) з усіх доменів і значно глікозильованим [15]. Цей домен впливає на активність форми VIII у процесі коагуляції. Було показано, що природний або рекомбінантний фактор VIII з видаленим доменом В має зіставні чи навіть вищі активності. Його функція остаточно не вивчена.

С-домени

У структурі фактора VIII є 2 С-домени (C1 та C2). Домени C1 і C2 містять 153 та 160 амінокислот відповідно. Кристалічна структура домену C2 складається з β -сендвіча, що має внутрішню доменну структуру, а також приєднані β -петлі, які утворюють гідрофобну поверхню. На вершині першої β -шпилькової структури є амінокислоти Met2199 та Phe2200. Ці 2 гідрофобні амінокислоти приєднані до сусідніх

петель. Вони позначають середину поверхні домену C2, що відповідає за фосфоліпідний зв'язок до фактора VIII. На протилежному домені C2 збоку знаходиться сайт зв'язування доменів C1 та A1. Хоча домен C1 не відіграє специфічної ролі у функціонуванні фактора VIII, нещодавні дослідження продемонстрували, що він впливає на vWF [16].

Механізм активації фактора VIII

Фактор зсідання крові VIII протеолітично активується тромбіном. Активація відбувається в результаті розщеплення у важкому ланцюзі: Arg372 (домени A1-A2), Arg740 (домени A2-B) і розщеплення в легкому ланцюзі: Arg1689 (домени B-A3). Активна форма фактора VIII (а саме фактора VIIIa) являє собою тример, що складається з A1 (1-372 а/к), A2 (373-740 а/к) і пов'язаних разом A3 / домени C1-C2 (1690-2332 а/к). Активний фактор VIII не містить В-домену. Функція фактора VIIIa в коагуляційному каскаді полягає у прискоренні активації фактора X за наявності фактора IXa, фосфоліпідів та іонів кальцію [17].

Після індукованої тромбіном активації фактора VIII фактор VIIIa зв'язується з поверхнею фосфоліпідів і взаємодіє з фактором IXa. Фактор VIIIa прискорює активацію фактора X у ≈ 105 разів. Інактивація фактора VIIIa є результатом розщеплення доменів A1 та A2 в специфічних сайтах Arg336 і Arg562 APC [18].

Роль фактора VIII у згортанні крові

Ініціувальною подією утворення тромбіну є зовнішній шлях системи гемостазу, який запускається мембранозв'язаним тканинним фактором (TF), що вивільняється після ушкодження судин, щоб активувати фактор VII (фактор VIIa) [19]. У фазі ініціації коагуляції комплекс TF / фактор VIIa (зовнішній теназний комплекс) каталізує активацію як фактора IX, так і фактора X, причому останній є ефективнішим субстратом [20]. Спочатку утворений мембранозв'язаний фактор Ха перетворює незначну кількість протромбіну на тромбін, який, своєю чергою, активує тромбоцити, vWF, фактор VIII [21-24]. Фактор IXa, який генерується комплексом TF / фактор VIIa, з'єднується із фактором VIIIa на мембрані активованих тромбоцитів для створення внутрішнього теназного комплексу, основного активатора фактора X. Згодом фактор Ха поєднується із фактором Va на активованих мембранних рецепторах тромбоцитів, що робить його каталізатором протромбінази, яка перетворює протромбін на тромбін. У каталітичній активації протромбіну протромбіназа є у 300 000 разів активнішою за фактор Ха [25]. Протягом усього періоду як у фазі ініціації, так і у фазі розповсюдження прокоагулянтна активність пригнічується утворенням ферментного стехіометричного комплексу інгібітором (інактивація факторів Va і VIIa активованим протеїном С). У міру того, як коагуляція переходить від фази ініціації до фази поширення головний генератор фактора Ха зміщується від TF / фактора VIIa до комплексу фактор VIIIa / фактор IXa. Комплекс фактор VIIIa / фактор IXa не зазнає інактивації інгібітором шляху TF.

Продовження на стор. 33.

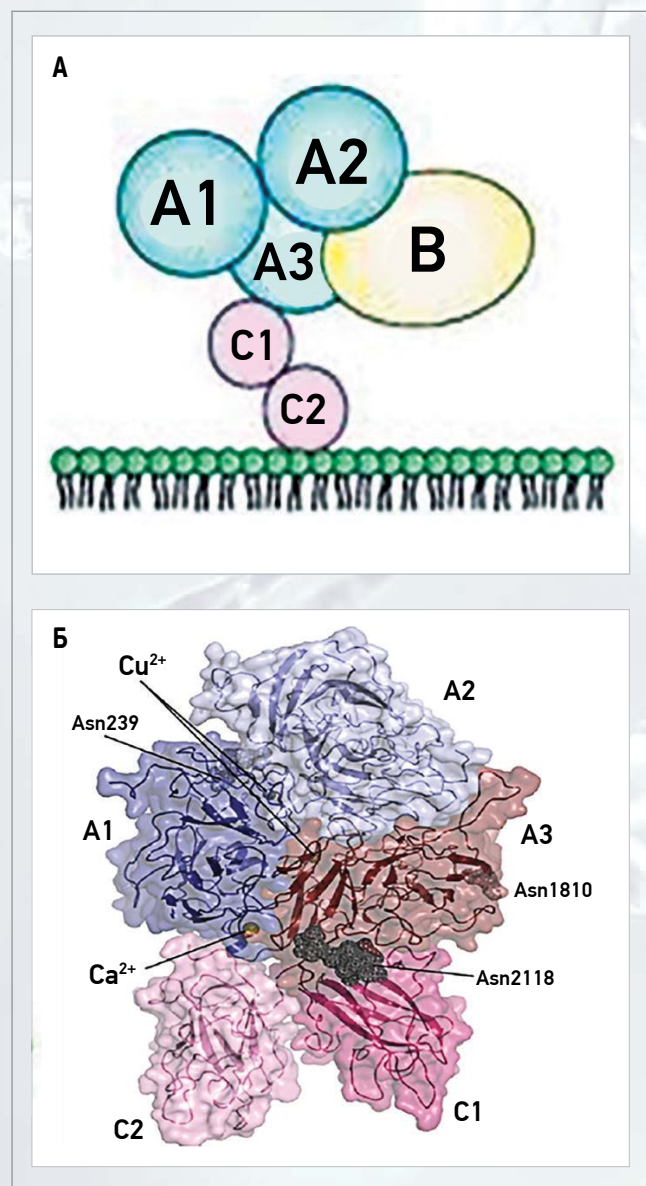


Рис. 1. А – A1, A2, B, A3, C1, C2 – домени, що утворюють фактор згортання крові VIII; Б – тривимірна структура фактора коагуляції VIII з видаленим доменом В

І.В. Гогунська, д.м.н., ДУ «Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»,
віцепрезидентка ГО «Асоціація алергологів України», м. Київ

Біластин при алергії в дітей і дорослих: відповіді на практичні запитання

Біластин – сучасний неседативний антигістамінний препарат, показаний для лікування симптомів алергічних захворювань, зокрема ринокон'юнктивіту та кропив'янки, в дорослих і дітей. У цьому огляді надано відповіді на запитання щодо фармакологічних властивостей і переваг біластину, взаємодій з іншими ліками та харчовими продуктами, а також його застосування в особливих пацієнтів.



І.В. Гогунська

Застосування в дітей

Поетапне впровадження педіатричних форм біластину в різних країнах розпочалося зі схвалення Європейською медичною агенцією (European Medicines Agency, EMA) в 2017 році. Як і у разі з іншими H_1 -антигістамінними препаратами, ефективність біластину в клінічних дослідженнях у дорослих і підлітків може бути екстрапольована на дітей, тому немає потреби проводити дослідження ефективності в педіатричній популяції. Було продемонстровано, що системна експозиція біластину, яка забезпечується в дозі 10 мг у дітей віком 6-11 років із масою тіла ≥ 20 кг, є еквівалентною впливу біластину в дозі 20 мг у дорослих [1]. Екстраполяція даних щодо клінічної ефективності в дорослих і підлітків на дітей також вважається прийнятною для біластину, оскільки патофізіологія алергічного риніту (АР) та кропив'янки є однаковою для всіх вікових груп. Саме тому в Європейському союзі й Україні біластин у дозі 10 мг/день наразі схвалено для лікування дітей віком від 6 років із масою тіла ≥ 20 кг. Із 12 років рекомендована добова доза складає 20 мг.

Оскільки більшість доступних педіатричних даних стосується пацієнтів з АР, був проведений огляд фармакології, ефективності, переносимості та профілю безпеки біластину в лікуванні хронічної кропив'янки в дітей. Автори дійшли висновку, що біластин у дозі 10 мг/добу є придатним для лікування кропив'янки в дітей 6-12 років. Зокрема, відсутність седативного ефекту дозволяє застосовувати його протягом тривалого часу без впливу на навчання, продуктивність і когнітивні здібності [2].

План клінічної розробки біластину також включав випробування в дітей віком 2-11 років. Серед іншого, було проведено плацебо-контрольоване рандомізоване подвійне сліпе багатодозове клінічне дослідження III фази за участю 509 дітей віком 2-11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою [3]. Біластин у дозі 10 мг був подібним до плацебо щодо частоти побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, протягом 12 тиж (рис. 1).

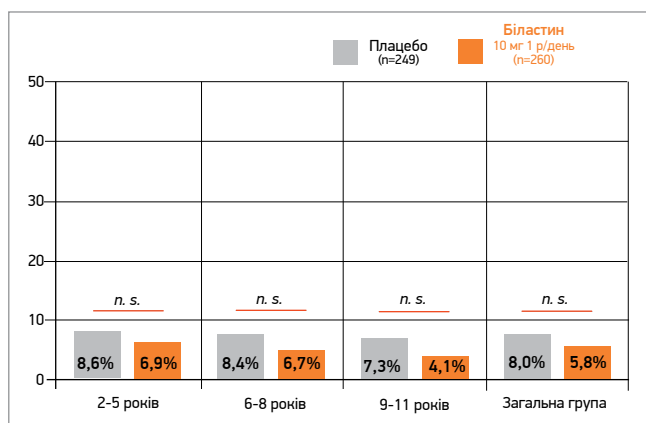


Рис. 1. Біластин у дітей від 2 до 11 років був подібним до плацебо щодо частоти побічних ефектів протягом 12 тиж лікування

Примітка: n. s. – non significant (різниця статистично незначуща).

Оригінальним і єдиним препаратом біластину 10 мг на фармацевтичному ринку України є препарат Ніксар® 10 мг. Разова фіксована доза біластину в 10 мг для застосування в дітей є зручною і підвищує безпеку лікування: оскільки дозу не потрібно розраховувати лікарям або доглядачам дитини, це мінімізує ймовірність помилок у дозуванні. Ніксар® 10 мг має зручну форму випуску – таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Форма у вигляді таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, є особливо зручною, оскільки її легко застосовувати дітям будь-якого віку, які не можуть чи не хочуть ковтати традиційні пероральні ліки. За потреби (особливо для дітей молодшого віку) таблетку, що диспергується в ротовій порожнині, можна розчинити в ложці води перед прийомом (рис. 2). Також слід зазначити, що відсутність у біластину седативної дії дозволяє застосовувати його протягом тривалого часу без впливу на навчання, продуктивність і когнітивні здібності дітей [2].



Рис. 2. Переваги форми таблеток Ніксар® 10 мг, що диспергуються в ротовій порожнині

Взаємодія біластину з іншими ліками, їжею та фруктовим соком

Чи можна застосовувати біластин одночасно з іншими лікарськими засобами?

Біластин має загалом сприятливий фармакокінетичний профіль, оскільки зазнає незначного метаболізму та виводиться майже винятково нирками [3]. Крім того, оскільки біластин не індукує та не пригнічує активності печінкових ізоферментів системи цитохрому [4], його можна

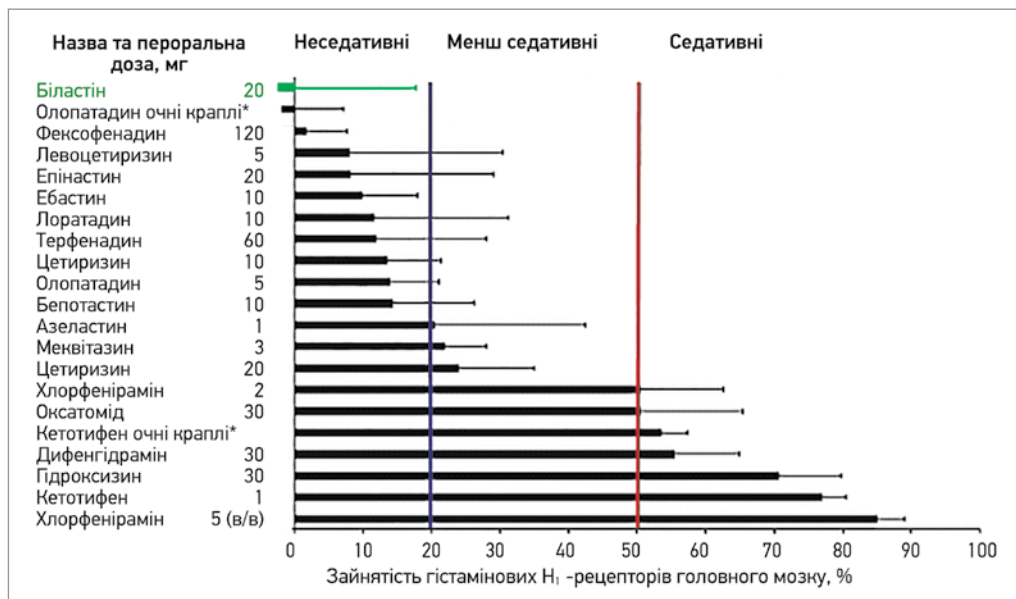


Рис. 3. Зайнятість гістамінових H_1 -рецепторів головного мозку (середній відсоток $\pm$ стандартне відхилення) антигістамінними препаратами (адаптовано з: Kawachi H. et al., 2019)

Примітки:
дані отримано в результаті ПЕТ після перорального одноразового введення, інстиляції очних крапель (*) або внутрішньовенного (в/в) введення; дані були отримані більш ніж однією дослідницькою групою.

застосовувати одночасно з аценокумаролом, прямими пероральними антикоагулянтами (апіксабан, ривароксабан), кортикостероїдами, інгібіторами протонної помпи, пероральними контрацептивами й іншими препаратами, які метаболізуються в печінці, без ризику клінічно значущих взаємодій.

Оскільки біластин є субстратом для ефлюксного транспортера P-гр, можлива взаємодія між ним і лікарськими засобами, які виводяться частково за допомогою P-гр (наприклад, дигоксином, апіксабаном, ривароксабаном, деякими протитуберкульозними препаратами). Проте потенціал для таких взаємодій вважається мінімальним, оскільки біластин не є інгібітором P-гр [3, 4]. Однак плазмові концентрації біластину можуть підвищуватися при застосуванні одночасно з потужними інгібіторами P-гр, як-от циклоспорин, тому їх одночасного застосування слід уникати пацієнтам із порушенням функції нирок.

Чи можна приймати біластин разом з їжею?

Прийом біластину з їжею суттєво не знижує антигістамінної ефективності препарату. Рекомендація з європейської характеристики на лікарський засіб, яка перейшла в інструкцію, про те, що біластин слід приймати за 2 год до або через 1 год після їди, ґрунтується на даних фармакокінетичних досліджень *in vitro* та *in vivo* [5, 6]. Однак 4-денне перекресне дослідження в 23 здорових добровольців виявило, що зниження біодоступності біластину на 32-34% у стані після їди (порівняно зі станом натще) не було клінічно значущим [7]. У 1-й день прийом біластину з їжею сповільнив початок дії (що оцінювали за реакцією пригнічення пухирів) лише на 30 хв порівняно зі станом натще; в подальшому таких ефектів не спостерігалось. Крім того, після досягнення рівноважного стану на 4-й день було виявлено, що їжа не має значного впливу на ефективність пригнічення пухирів у будь-який час.

Чи можна приймати біластин із фруктовим соком?

Грейпфрутовий сік та інші фруктові соки впливають на біодоступність різних лікарських засобів шляхом пригнічення кишкового ферменту CYP3A4 та/або поліпептиду 1A2 (OATP1A2), що транспортує органічні аніони [6]. Через інгібування OATP1A2 одночасне вживання грейпфрутового соку знижує пероральну біодоступність біластину в дозі 20 мг на $\approx 30\%$ у дорослих [8]. Інші фруктові соки також мають такі ефекти, тому біластин слід приймати за 2 год до або через 1 год після вживання фруктового соку, щоб уникнути зниження біодоступності препарату [1].

Седация та вплив на психомоторну працездатність

Седация та інші побічні ефекти H_1 -антигістамінних препаратів у центральній нервовій системі (ЦНС) відрізняються в різних препаратів залежно від здатності молекул проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і зв'язуватися з H_1 -рецепторами в мозку [9]. Дослідження методом позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) зайнятості H_1 -рецепторів головного мозку, що корелює із седациєю та іншими порушеннями з боку ЦНС, лягли в основу класифікації антигістамінних препаратів на 3 групи [9]:

- седативні (зайнятість H_1 -рецепторів мозку $\geq 50\%$);
- менш седативні (зайнятість H_1 -рецепторів мозку 20-50%);
- неседативні (зайнятість H_1 -рецепторів мозку $< 20\%$).

Біластин у дозі 20 мг не відрізнявся від плацебо за здатністю зв'язуватися з H_1 -рецепторами в мозку [10]. Крім того, зайнятість мозкових H_1 -рецепторів біластином була нижчою за історичні значення для багатьох інших H_1 -антигістамінних препаратів II покоління [11] (рис. 3). Низький рівень зв'язування біластину із церебральними

H_1 -рецепторами пояснюється дуже обмеженим проникненням через ГЕБ, що, своєю чергою, зумовлено низькою розчинністю в ліпідах та опосередкованим P-гр-ефлюксним виведенням препарату із ЦНС [12].

Згідно із сучасними клінічними настановами, неседативним антигістамінним препаратам слід надавати перевагу під час лікування алергічних станів через їхню незначну проникнення до ЦНС, отже, низький ризик серйозних побічних ефектів [13].

Серед антигістамінних препаратів, що належать до неседативної групи, H_1RO біластину (20 мг) та олопатадину (очні краплі) становить близько 0%. Відповідно, ці лікарські засоби можна віднести до препаратів, що «не проникають у ЦНС».

Чи можна використовувати біластин пілотам, водіям і під час виконання інших складних завдань?

У різних країнах спеціальні вказівки для пілотів і спеціалістів з управління повітряним рухом щодо того, які антигістамінні препарати можна використовувати під час виконання своїх обов'язків. Наприклад, Міністерство інфраструктури, транспорту та туризму Японії схвалило біластин як препарат, дозволений для використання пілотами [15]. У рекомендаціях США фексофенадин, лоратадин і дезлоратадин вважаються прийнятними, а цетиризин і левоцетиризин – ні [16, 17]. Біластин спеціально не згадується в чинних рекомендаціях США, однак результати досліджень симуляції висотних умов з біластином були схожі на такі 3 прийнятних антигістамінних препаратів.

У повсякденному житті найважливіші психомоторні навички, які можуть бути порушені під впливом антигістамінних препаратів, – це керування транспортними засобами. Безпека використання подвійної дози (40 мг) або багаторазового прийому біластину щодо ефективності водіння була продемонстрована під час тестів на водіння на дорозі в здорових добровольців [18], а також у тестах на високошвидкісному симуляторі Формули-1 у пацієнтів з АР або кропив'янкою (рис. 4) [19]. Результати, які спостерігалися при швидкості 250 км/год (швидкість, котра потребує максимальної уваги та реактивності), були аналогічними спостережувані за нормальною швидкістю 50 км/год і швидкості 150 км/год. Це свідчить про те, що всі пацієнти досягли максимальної швидкості без будь-якого впливу біластину на концентрацію уваги та реакцію (Demonte A., Guanti M.B., Liberati S. et al., 2018).

Однак як і в разі з іншими ліками особам, для яких психомоторна працездатність є життєво важливою, пацієнтам слід порадишити прийняти біластин заздалегідь перед виконанням таких завдань, щоб оцінити свою реакцію на цей препарат. Їх також слід поінформувати про те, що, хоча й рідко, але біластин може зумовити сонливість, яка здатна негативно вплинути на психомоторні навички [1, 3].

Застосування при алергічних станах

Чи можна використовувати біластин для лікування гострої кропив'янки?

Схвалені показання для біластину передбачають симптоматичне лікування кропив'янки, зокрема гострої кропив'янки [1]. Згідно із чинними міжнародними рекомендаціями щодо кропив'янки, неседативні H_1 -антигістамінні препарати II покоління, в т. ч. біластин, рекомендовані для симптоматичного лікування першої лінії гострої кропив'янки, а також хронічної кропив'янки через їхній сприятливий профіль безпеки [13].

Чи можна використовувати вищі дози біластину за хронічної кропив'янки?

Схвалена доза біластину становить 20 мг 1 р/день [1]. Однак для пацієнтів, які не реагують на стандартні дози H_1 -антигістамінних препаратів

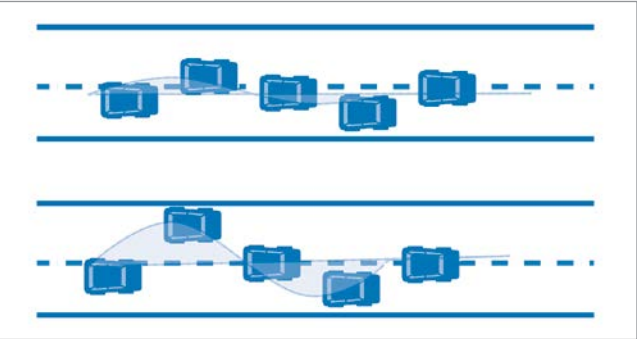


Рис. 4. Тест на водіння автомобіля під впливом антигістамінного препарату
Примітка. Основним параметром оцінювання є здатність керувати, чітко дотримуючись прямої траєкторії руху або стандартне відхилення від латерального положення.

II покоління, в чинних рекомендаціях щодо кропив'янки зазначено збільшити дозу до 2 або навіть 4 разів вище звичайної [13].

У ключовому клінічному дослідженні III фази, під час проведення якого оцінювали ефективність біластину в симптоматичному лікуванні кропив'янки, використовувалася затверджена доза 20 мг/добу [20]; однак ефективність вищих доз також була продемонстрована під час програми клінічної розробки. Біластин у дозах 20, 40 або 80 мг 1 р/добу протягом 7 днів ефективно знижував поріг критичної температури майже у всіх (19 із 20) пацієнтів із холодовою контактною кропив'янкою без посилення седативного ефекту у вищих дозах [21]. Нещодавно в пошуковому відкритому дослідженні за участю 115 хворих зі свербжем, пов'язаним із хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) або іншими шкірними захворюваннями, 31 пацієнт, який не відповів на 2 тиж лікування біластином у дозі 20 мг, отримував підвищену дозу біластину 40 мг протягом подальших 6 тиж. Підвищення дози суттєво покращувало щотижневі показники тяжкості свербжу порівняно з початковим рівнем на 45% до 4 тиж і на 49% до 8 тиж [22].

Ефективність підвищеної дози біластину також була продемонстрована в умовах рутинної практики в пацієнтів із хронічною кропив'янкою, в яких попереднє лікування терапевтичними дозами інших H_1 -антигістамінних препаратів II покоління було неефективним. Біластин у дозі 40 мг/день полегшував симптоми в більшості цих хворих, котрих складно було лікувати; лише в деяких найрезистентніших випадках з'явилася потреба підвищити дозу до 80 мг/добу [23].

Надтерапевтичні дози біластину також вивчалися під час клінічної розробки препарату; в дослідженнях I фази було встановлено, що вони добре переносяться [3]. Клінічно значущих відхилень на ЕКГ, у показниках життєдіяльності чи результатах фізикального обстеження не спостерігали при одноразовому та повторному введенні надтерапевтичних доз біластину (до ≈ 10 разів вищих за норму). Біластин у дозі 20-80 мг також добре переносився з погляду безпеки для ЦНС без порушення психомоторних функцій (за даними різних досліджень) [3].

Якщо лікар після оцінки співвідношення ризику й користі для пацієнта вирішить призначити підвищену дозу антигістамінного препарату II покоління на основі чинних рекомендацій щодо лікування кропив'янки, йому слід розглянути біластин як оптимальний варіант із високими показниками переносимості та безпеки.

Чи корисний біластин для лікування свербжу?

Свербж є поширеним дерматологічним станом, особливо в людей похилого віку, що може порушувати сон і знижувати якість життя [24]. Свербж найчастіше спричинений шкірними захворюваннями, але може бути наслідком системних хвороб (наприклад, захворювань нирок, холестазу, мієлопроліферативного синдрому, гіпертиреозу), а також може мати невродпатичні чи психогенні причини. Відчуття свербжу пов'язане з декількома хімічними медіаторами, з яких гістамін є лише одним; здебільшого пов'язаний з алергічними станами [25].

Лікування свербжу має бути спрямовано на усунення основної причини, включаючи загальні заходи (наприклад, пом'якшувальні креми) та фармакотерапію (наприклад, інгібітори кальцієвину, інгібітори капсаїцину, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, габапентин та/або антигістамінні препарати). Хоча антигістамінні препарати I покоління традиційно використовуються для лікування свербжу, зокрема, щоб забезпечити нічну седативну дію для сприяння сну, вони не забезпечують однакової ефективності в лікуванні всіх причин свербжу. Крім того, антигістамінні препарати I покоління можуть спричиняти денну сонливість і антихолінергічні побічні ефекти (особливо в літніх людей), впливати на безпеку водіння на ранок після прийому та погіршувати працездатність й навчання [24]. **В Японії біластин показаний для лікування свербжу, пов'язаного зі шкірними захворюваннями (дерматит/екзема та шкірний свербж) [26].** Це схвалення ґрунтувалося на результатах клінічних випробувань, у яких біластин полегшував симптоми та покращував якість життя за сприятливого профілю безпеки в цій групі пацієнтів [3].

Біластин у дозі 20 мг суттєво зменшив відчуття свербжу порівняно з дезлоратадином у дозі 5 мг, рупатадином у дозі 10 мг і плацебо в перехресному дослідженні, яке оцінювало їхній вплив на пригнічення реакції на внутрішньошкірне введення гістаміну в здорових добровольців. Водночас ні дезлоратадин, ні рупатадин суттєво не зменшили свербжу порівняно з плацебо (рис. 5) [27].

У вищезазначеному 8-тижневому дослідженні за участю 115 пацієнтів зі свербжем, пов'язаним із ХСК або іншими шкірними захворюваннями, біластин у стандартній дозі 20 мг або в підвищеній дозі 40 мг суттєво знизив середню тижневу оцінку свербжу на 71% у загальній популяції та на 85% – у підгрупі пацієнтів із ХСК [22].

Чи можна пацієнтам з астмою та АР застосовувати біластин?

Згідно з останніми даними Interasthma щодо захворювань дихальних шляхів, $\approx 80\%$ пацієнтів з астмою мають АР, причому риніт збільшує імовірність появи астми в 3,5 раза [28].

Лікування біластином полегшує симптоми АР у пацієнтів з астмою. Врандомізованому дослідженні за участю 419 пацієнтів із сезонним АР і легкою та помірною астмою, яка частково контролювалася беклометазоном дигіпропіонатом ≤ 500 мкг/добу або еквівалентним інгалаційним кортикостероїдом

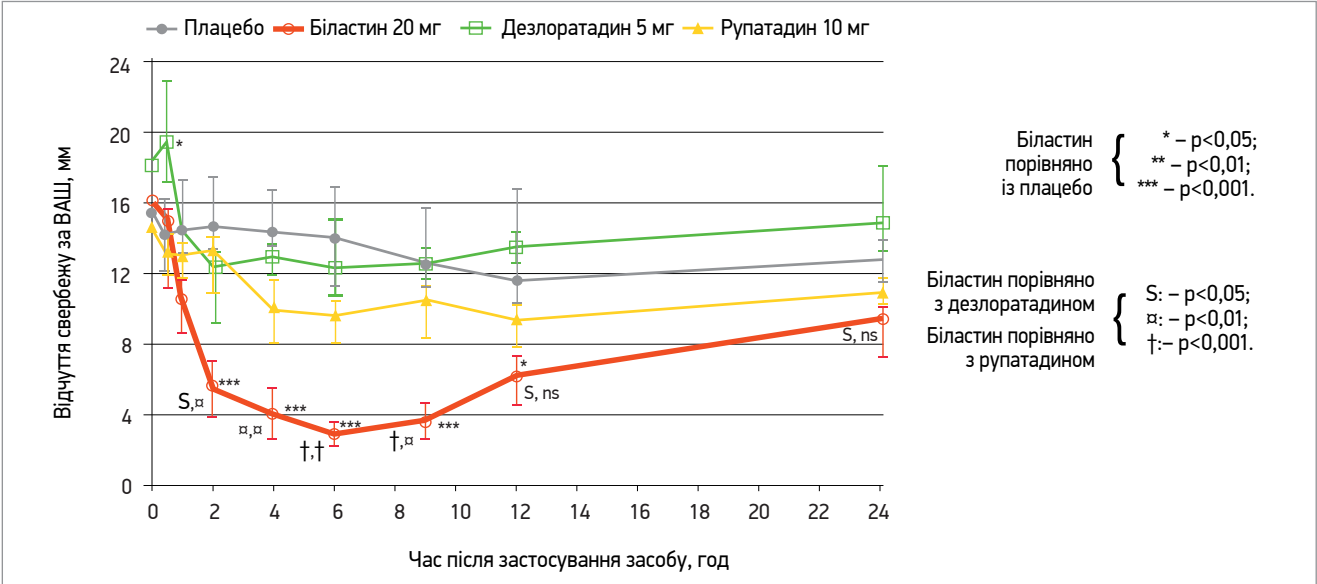


Рис. 5. Біластин у дозі 20 мг суттєво зменшив відчуття свербжу порівняно з дезлоратадином у дозі 5 мг, рупатадином у дозі 10 мг і плацебо протягом 2-12 год

(як монотерапія чи в комбінації з β_2 -адренергічним бронходилататором тривалої дії), оцінювали ефективність монотерапії біластином у дозі 20 мг або монтелукастом у дозі 10 мг 1 р/добу порівняно з комбінованою терапією обома препаратами щодо симптомів сезонного АР. Покращення порівняно з вихідним рівнем усіх симптомів АР були значно суттєвішими при застосуванні біластину, ніж монтелукасту, на початку лікування (1-й і 2-й тиж), що відповідає швидшому початку дії біластину. Отже, біластин може забезпечити швидке полегшення сезонного АР у пацієнтів з астмою, які потребують періодичного контролю симптомів сезонного АР [29].

Чи вивчали ефективність біластину в реальних умовах?

На додаток до доведеної ефективності в клінічних випробуваннях біластин підтвердив свою ефективність в умовах повсякденної практики. В серії реальних випадків пацієнтів із Канади, представлених членами експертної групи, біластин ефективно полегшував симптоми цілорічного та сезонного АР, хронічної кропив'янки та менш поширених станів, як-от уртикарний васкуліт і свербж, пов'язаний із запальними захворюваннями шкіри. Біластин був ефективним у хворих різних вікових груп (9-76 років) і при застосуванні різними фахівцями – дерматологами, педіатрами, алергологами / клінічними імунологами. Крім того, в усіх звітах про випадки застосування біластину зазначалося, що він добре переносився та був безпечним, навіть якщо його використовували протягом тривалих періодів (до декількох місяців) і в дозах, вищих за звичайні (до 80 мг/день) [30].

Використання в особливих ситуаціях

Чи можна приймати біластин під час вагітності?

На сьогодні бракує даних для ухвалення обґрунтованого рішення щодо безпеки біластину у вагітних [1, 3]. Переваги й ризики застосування будь-якого антигістамінного препарату під час вагітності має зважувати лікар на індивідуальній основі з урахуванням усіх доступних клінічних і доклінічних даних про лікарський засіб та споріднені сполуки в тому самому класі препаратів. Відповідно до характеристики лікарського засобу [1], як запобіжний захід бажано уникати використання біластину під час вагітності, оскільки бракує даних щодо його застосування в цій групі пацієнтів. У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних ознак прямого чи опосередкованого шкідливого впливу біластину на репродуктивну функцію, перебіг пологів або постнатальний розвиток.

Чи можна застосовувати біластин літнім пацієнтам?

Біластин є безпечним і ефективним у хворих літнього віку. Оскільки фармакокінетичний профіль біластину в здорових людей віком >65 років зівставний із таким у молодих осіб, корекція дози для людей похилого віку не потрібна. 3-місячне дослідження безпеки було проведено за участю 150 пацієнтів віком ≥ 65 років із кропив'янкою та/або АР, які застосовували різні інші препарати для лікування супутніх захворювань. Частота побічних ефектів під час застосування біластину в дозі 20 мг/добу в цій групі пацієнтів була схожою на таку в молодших здорових пацієнтів, що свідчить про сприятливий профіль безпеки [31].

Чи спостерігаються якісь особливості застосування біластину в пацієнтів з ожирінням?

Маса тіла не мала впливу на фармакологічний профіль біластину в програмі клінічної розробки [1, 5]. Немає актуальних доказів того, що ефективність та/або безпека біластину відрізнятиметься в пацієнтів з ожирінням або без нього. Відповідно до характеристики лікарського засобу, збільшення маси тіла було рідкісним явищем у програмі клінічних досліджень біластину; про це повідомлялося лише в $\approx 0,5\%$ дорослих і підлітків, які отримували біластин у дозі 20 мг або в будь-якій дозі (порівняно з 0,15% хворих, котрі отримували плацебо) [1]. Збільшення маси тіла не внесено до переліку побічних ефектів, щонайменше ймовірно пов'язаних із біластином, про які повідомлялося в $>0,01\%$ педіатричних пацієнтів у програмі клінічних досліджень. Цікаво, що ВООЗ виявлено потенційний сигнал про те, що лоратадин і дезлоратадин можуть збільшувати масу тіла в дітей [32].

Чи можуть пацієнти із целиацією або непереносимістю лактози використовувати біластин?

До переліку допоміжних речовин біластину не входить глютен. Окрім того, нещодавно в оновлених європейських настановах зазначається, що лікарські засоби з умістом глютену <20 частин/млн можуть називатися безглютеновими [33]. Згідно із цими настановами, всі лікарські форми біластину (таблетки, розчин для перорального застосування та таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині) не містять глютену, оскільки в складі відсутній пшеничний крохмаль, тому вони є придатними для використання пацієнтами із целиацією. Оскільки перелік допоміжних речовин у лікарських формах біластину не містить лактози, біластин можна використовувати пацієнтам із непереносимістю лактози.

Чи можуть приймати біластин хворі з пересаженою ниркою?

Загалом у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки чи іншу трансплантацію, а також особи, котрі отримують лікування циклоспорином або іншими імунодепресантами, використання біластину рекомендується лише за нормальної чи легко порушеної функції нирок під ретельним наглядом [1]. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та циклоспоринолу [1], оскільки плазмові концентрації біластину можуть підвищуватися.

Чи можуть використовувати біластин пацієнти, які перебувають на діалізі?

Відповідно до таблиці «Діаліз лікарських засобів» (2020) [34], досі немає даних щодо впливу будь-якого типу гемодіалізу на кліренс біластину.

Цікаво, що біластин може бути ефективним засобом для зменшення симптомів уремичного свербжу – поширеної та виснажливої проблеми в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, пов'язаної з вивільненням гістаміну. В нещодавньому відкритому дослідженні 10 хворих із підтвердженим уремичним свербжем, які залежали від діалізу, отримували біластин у дозі 20 мг або дезлоратадин 5 мг упродовж 1 міс. Усі індивідуальні параметри свербжу (тривалість, ступінь, непрацездатність і поширеність) покращилися в осіб, які отримували біластин, за відсутності значних побічних ефектів під час спостереження [35].

Чи можуть застосовувати біластин пацієнти із затримкою сечі та дизурією?

Антигістамінні препарати з низькою селективністю до гістамінових рецепторів та/або взаємодією з мускариновими рецепторами можуть спричинити затримку сечі та дизурію [3]. Однак з огляду на добре встановлений високий профіль селективності біластину щодо H_1 -рецепторів і на відсутність спорідненості з мускариновими рецепторами можна припустити, що застосування біластину не збільшить ризику затримки сечі/дизурії.

Чи може біластин зумовити реакції фоточутливості під час проведення лазерної депіляції?

Хоча конкретних даних бракує, з огляду на його хімічні властивості здається малоймовірним, що біластин може зумовити реакції фоточутливості на лазерне чи інтенсивне імпульсне світлове опромінення шкіри під час депіляції або фототерапії [3]. Лазери, що використовуються для видалення волосся, варіюються від видимого світла до ближнього інфрачервоного з типовими довжинами хвиль 690-1064 нм залежно від джерела світла. Інтенсивне імпульсне світло, що використовується для депіляції, не є лазерним і має довжину хвилі 640 нм. Реакції фоточутливості – це набуті імунологічно опосередковані реакції, спричинені утворенням фотопродуктів, коли препарат зазнає дії ультрафіолетового (УФ) опромінення спектра А, В або видимого світла. Лише препарати, які поглинають хвилі електромагнітного спектра з довжиною 290-700 нм, можуть бути прямими фотохімічними фотосенсибілізаторами. Біластин поглинає хвилі УФ / видимого випромінювання з довжиною 253 нм, що становить менше ніж мінімальне значення, для якого рекомендовано тестування на фотобезпеку. Оскільки реакції фоточутливості до біластину є дуже малоймовірними, його не тестували щодо фотобезпеки [3].

ВИСНОВКИ

З огляду на численні дослідження фармакологічних властивостей і клінічних ефектів біластин є ефективним, добре переносимим, безпечним неседативним H_1 -антигістамінним препаратом для використання в лікуванні алергічних станів, включаючи ринокон'юнктивіт і кропив'янку, в дорослих та дітей віком від 6 років.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні біластин представлено компанією «Берлін-Хемі» під назвою Ніксар у двох лікарських формах: таблетки 20 мг – Ніксар®, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 10 мг – Ніксар® 10 мг. У двох формах препарату є показання для застосування при симптоматичному лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг, Ніксар® у дозі 20 мг – дорослим і дітям від 12 років. Для полегшення симптомів алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки рекомендується застосовувати 1 раз на добу.

Діагностика та лікування коморбідного стану в пацієнтів з алергічним ринітом і бронхіальною астмою

Бронхіальна астма (БА) й алергічний риніт (АР) – розповсюджені захворювання, які мають соціально-економічні наслідки, а також спричиняють інвалідизацію населення, тому потребують подальшого вивчення, розробки і впровадження ефективніших методів діагностики та лікування. В березні відбулася науково-практична конференція «Академія сімейного лікаря. Захворювання дихальних шляхів, алергізація та антибіотикорезистентність», під час проведення якої слово мав член Європейського респіраторного товариства (ERS), Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI), організаційний секретар Асоціації алергологів України, професор кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Артемій Євгенійович Богомолов із доповіддю «Коморбідність алергічного риніту та бронхіальної астми в практиці сімейного лікаря».



А.Є. Богомолов

За статистикою, у світі налічується ≈500 млн осіб з АР і 300 млн – із БА. Поширеність цих захворювань в Україні також є доволі значною; сімейні лікарі в своїй практиці регулярно мають з ними справу.

За даними ISAAC study (Lancet, 1998), поширеність риніту (10-30%) у різних країнах є ≈2 рази більшою, ніж БА (5-18%). Показово, що 40% пацієнтів з АР мають БА, а 80% хворих з астмою можуть мати симптоми АР (Bousquet J. et al., 2001). Результати дослідження за участю 738 пацієнтів, яке тривало 23 роки, продемонстрували, що АР збільшує ризик розвитку БА в середньому втричі (Settipane R.J. et al., 1994).

Зв'язок між цими двома захворюваннями пояснює наявність епідеміологічного, патофізіологічного, генетичного та терапевтичного факторів. Водночас АР – незалежний фактор ризику розвитку БА в дорослому віці як у пацієнтів з atopічною, так і з неатопічною формою (Leynaert B. et al., 1999). Більшу частку випадків БА, які діагностуються в пацієнтів з АР, складає персистувальна БА з тяжким перебігом. Це свідчить про те, що загалом БА при АР діагностується надто пізно.

Що стосується патогенезу БА на тлі АР, то, згідно із сучасними концепціями, обидва захворювання можуть мати atopічний генез. Отже, патогенез астми збігається з гіпотезою алергічного (atopічного) маршу: відбувається поетапний розвиток у часі сенсibilізації та трансформації клінічних проявів алергії залежно від віку пацієнта (починаючи з atopічного дерматиту в дитинстві). Із часом у таких пацієнтів розвивається риніт, який надалі трансформується в астму.

АР – доведений фактор ризику БА в дорослих з atopією або без неї; ризик збільшується приблизно втричі. В одному з досліджень 76% хворих повідомили про наявність симптомів АР до розвитку астми, при цьому практика показує, що пацієнти із середнім і середньотяжким персистувальним АР мають більшу тенденцію до розвитку БА, ніж ті, хто має інтермітувальний або легкий перебіг АР. Також у пацієнтів із персистувальним АР збільшеною є неспецифічна бронхіальна гіперактивність.

Обидва захворювання можуть мати спільні тригерні чинники, які безпосередньо провокують виникнення симптомів як риніту, так і астми. До них належать пліснява, контакт із домашніми тваринами, таргани, пил, пасивне куріння, рослини та різноманітні хімічні чинники.

АР і БА мають схожі типи запалення. Після контакту з алергеном розвиваються спільний каскад запалення і спільний або схожий патерн ранньої й пізньої фаз відповіді, а також інфільтрація тими самими запальними клітинами (насамперед еозинофілами); є дані про те, що було знайдено еозинофільне запалення нижніх дихальних шляхів у пацієнтів з АР та верхніх – у хворих з алергічною астмою.

Існує т. зв. гігієнічна гіпотеза, сформульована в 1964 році, яка із часом трансформувалася, але на сьогодні не втратила актуальності. Вона полягає у такому: що більше дитина в ранньому віці експонована до різноманітних інфекційних чинників (наприклад, контакту з домашніми тваринами), то частіше відбувається провокування переходу імунної

відповіді з Т-хелперів 2 типу (Th2) до Т-хелперів 1 типу (Th1). Водночас слід пам'ятати, що алергічні захворювання характеризуються переважно Th2-імунною (насамперед гуморальною) відповіддю з виділенням прозапальних медіаторів (IL-4, IL-5, IL-13 тощо), що посилює схильність до розвитку алергічних реакцій. У нормі ця відповідь є збалансованою; в здорової дорослої людини вона опосередковується через або Th2, або Th1. За достатнього дотримання гігієни, відсутності контакту із чинниками алергічного процесу, а також в умовах малої родини превалює Th2-імунна відповідь, що зумовлює дисбаланс і згодом спричиняє розвиток різних алергічних реакцій. Варто пам'ятати, що при первинному контакті з певним антигеном імуноглобулін, антитіла та специфічна імунна відповідь можуть формуватися впродовж 2 тиж. Отже, в малих дітей превалювання Th2-імунної відповіді частково є еволюційно обумовленою компенсаторною реакцією, з одного боку, пов'язаною з незрілістю імунної системи, з іншого, відсутністю практично напрацьованої імунної пам'яті. В нормі згодом спостерігаються поступове відновлення балансу та превалювання Th1-імунної відповіді (Busse W.W. et al., 2001).

Деякі дослідження чітко показують, що під час проведення назальних провокаційних проб у пацієнтів з АР, коли штучно забезпечується контакт із причинним чинником алергії (розчини з низькою концентрацією алергенів для закапування в ніс), може підвищуватися бронхіальна гіперреактивність, що, своєю чергою, здатне індукувати бронхіальне запалення. Водночас ендоскопічні бронхіальні проби з алергеном також можуть зумовлювати збільшення запалення слизової оболонки носа та розвиток АР.

Сьогодні існує т. зв. концепція єдиних дихальних шляхів, оскільки верхні та нижні дихальні шляхи поєднані між собою і мають схожу будову (Togias A., 1999). Це пояснює те, що в разі риніту й астми можуть відбуватися певні спільні взаємодії. Існує навіть таке висловлювання: «Ніс – це частина легень, яка може бути доступна пальцем».

Отже, зв'язок між АР і БА може бути охарактеризовано як концепцію двох різних маніфестацій одного та того самого синдрому чи двох частин респіраторного тракту – нижніх і верхніх дихальних шляхів. АР і БА можуть бути не поєднані між собою (ізолювані), проте відсоток пацієнтів із коморбідністю АР та БА є достатньо великим.

Випадок коморбідності цих захворювань, за якого до АР приєднується бронхіальна гіперреактивність, можна розцінювати як хронічний алергічний запальний синдром дихальних шляхів (Togias A., 2023).

Сімейним лікарям дуже важливо враховувати цей зв'язок, оскільки без належної діагностики причин АР, обмежуючись лише призначенням симптоматичного лікування, можна проігнорувати значний ризик подальшого приєднання бронхіальної гіперреактивності та розвитку астми. Саме тому за підозри як АР, так і БА потрібно скерувати пацієнта на консультацію до алерголога-імунолога для визначення причини захворювання, необхідності застосування елімінаційних заходів і алергеноспецифічної імунотерапії.

Доведено, що лікування АР зменшує ризик і частоту візитів щодо БА до відділення невідкладної допомоги (Baena-Cagnani et al., 2003; Cristal-Peters, 2002). За адекватного лікування АР загалом витрати на лікування значно зменшуються, а кількість госпіталізацій скорочується до 61%.

Серед популяції з коморбідністю БА й АР лікування останнього асоційовано зі зниженням ризику проблем, пов'язаних із БА (Fuhlbrigge A., 2003).

Рекомендованим клінічним підходом до лікування цих двох захворювань є лікування кожного з них окремо відповідно до чинних протоколів і стратегій лікування, але з розумінням єдиної концепції запалення.

Основні засоби лікування коморбідних станів, що включають АР і астму, – антигістамінні інтраназальні та інгальційні кортикостероїди. Ці препарати призначаються на тривалий час. Водночас необхідно враховувати, що антигістамінні препарати можуть мати різний седативний ефект – від низького (приміром, біластин і олопатадин, за результатами дослідження, взагалі не проникають через гематоенцефалічний бар'єр) до високого (гідроксизин, кетотифен, хлорфенірамін, дифенгідрамін) (Kawauchi H. et al., 2019).

Під час обрання препаратів для лікування АР слід урахувати такі властивості, як селективність до H1-рецепторів, відсутність метаболізму системою цитохрому P450, необхідності корегування дози залежно від віку пацієнта та при нирковій або печінковій дисфункції, а також відсутність клінічно значущих лікарських взаємодій, впливу на концентрацію уваги. Останній критерій є важливим, оскільки більшість пацієнтів з АР – люди працездатного віку.

Алгоритм вибору антигістамінних препаратів для лікування АР на основі профілю хворого передбачає урахування віку, наявності чи відсутності супутньої патології (діабет, захворювання серцево-судинної системи, депресія), наявності або відсутності печінкової/ниркової патології. Також потрібно проаналізувати, чи потребують пацієнти високого рівня концентрації уваги на робочому місці або в повсякденному житті (пілоти, водії, оператори механізмів). У разі високих ризиків призначають біластин або дезлоратадин, при низьких ризиках препаратами вибору можуть бути біластин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, левоцетиризин тощо (Recto M.T. et al., 2017).

Висновки

- ✓ АР і БА – це захворювання, поєднані епідеміологічно, патофізіологічно та терапевтично згідно з концепцією єдиних дихальних шляхів.
- ✓ Пацієнти з персистувальним АР мають бути обстежені щодо наявності/відсутності БА.
- ✓ Хворих із персистувальною астмою слід обстежити щодо наявності/відсутності АР (особливо це стосується дітей).
- ✓ Лікувати пацієнтів, у яких АР поєднано з БА, необхідно з дотриманням протоколів лікування кожного захворювання окремо, але з розумінням єдиної концепції запалення.

Підготував Олександр Соловійов

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»

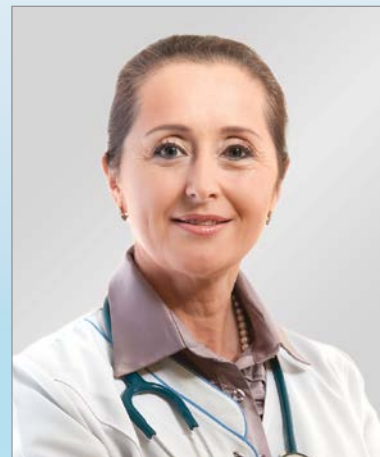


Health-ua.com

Порушення носового дихання в дітей: чи можна запобігти ускладненням?

Дихання через ніс є найбільш фізіологічним; його порушення в маленьких дітей спричиняє значне погіршення якості життя. В березні відбулася наукова онлайн-конференція «І міжнародна школа «Сучасний лікар: від теорії до практики», в якій взяла участь член-кореспондент НАМН України, Заслужений лікар України, голова Асоціації педіатрів м. Києва, експерт Міністерства охорони здоров'я України, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

Пропонуємо огляд її доповіді у форматі «запитання – відповідь».



Г.В. Бекетова

Якими є основні причини порушення дихання через ніс у дітей. З якою патологією вони пов'язані?

– Причини порушення дихання через ніс у дітей можуть бути різними: пересушення слизової оболонки (опалення, кондиціювання), зригування і блювання в малюків, аденоїдні вегетації, пухлини, сторонні тіла в носі, структурні порушення (викривлення перетинки носа), використання лікарських засобів (антигістамінних препаратів I покоління, холінолітиків, сечогінних). Однак найчастіше це інфекційні ураження слизової оболонки носа та приносних пазух у вигляді гострого риносинуситу.

Яким має бути алгоритм дій лікаря при веденні дитини, хворої на гострий риносинусит?

– Насамперед важливо уточнити різновид риносинуситу. З позицій доказової медицини та сучасних рекомендацій (консенсусний документ EPOS, 2020) гострий риносинусит розподіляється на гострий вірусний, гострий поствірусний і гострий бактеріальний. У практиці найчастіше зустрічається гострий вірусний риносинусит – звичайна застуда (common cold), яка триває 5-7 (<10) днів і характеризується ураженням слизової оболонки носа та приносних пазух у вигляді двобічної закладеності, порушення дихання через ніс, а в дітей – кашлю (вдень/вночі).

Згідно з рекомендаціями EPOS (2020), лікування при гострому вірусному риносинуситі розпочинається із проведення симптоматичної терапії, яка передбачає, за необхідності, анальгетики та назальний лаваж і деконгестанти. Назальний лаваж (промивання носової порожнини) фізіологічним або гіпертонічним розчином шляхом розпилення забезпечує елімінацію патогенів/алергенів та усунення набряку слизової оболонки. Це ефективна процедура при лікуванні як гострого, так і хронічного чи рецидивуючого риносинуситу (рівень доказів – Ib, ступінь рекомендації – A).

Завданнями елімінаційної терапії гострого риносинуситу є розрідження і видалення в'язкого секрету з поверхні миготливого епітелію, звільнення від інфекційних агентів, продуктів клітинного розпаду, запальних субстанцій, відновлення умов функціонування мукоциліарного транспорту, зменшення набряку слизової оболонки порожнини носа та остіомеатального комплексу, відновлення дренажної функції вивідних отворів пазух і, що дуже важливо, створення оптимальних умов для реалізації дії назальних деконгестантів, топічних кортикостероїдів.

Часто в практиці постає таке питання: що доцільно використовувати для фізіологічного догляду за слизовою оболонкою носа в нормі та в разі патології? Сьогодні доцільним вважається застосовувати для назального лаважу розчин морської води, оскільки його склад схожий на такий біологічних рідин макроорганізму. Розчин морської води містить:

- природні мінерали Mg і Ca, що чинять протиалергічну й антизапальну дію, забезпечують енергією війчасті клітини високоспеціалізованого війчастого епітелію дихальних шляхів;
- HCO_3^- , J, Cu, Cr, Se, Mn: стимулюють синтез лізоциму, інтерферонів, імуноглобулінів, мають секретолітичний ефект, нормалізують секрецію слизу;
- природні солі (NaCl , MgCl_2): мають противірусний, антиінфекційний ефект, запобігають формуванню біоплівки і трансформації гострого вірусного риносинуситу в гострий поствірусний та бактеріальний, підсилюють захист, регенерацію епітелію, покращують мукоциліарний кліренс.

Перспективними в лікуванні гострого риносинуситу є інноваційні препарати лінійки Маример® для очищення носових ходів на основі натуральної морської води, від природи збагаченої мінеральними солями та морськими макро- і мікроелементами. До них входять 5 продуктів: 2 аерозолі з ізотонічним розчином

(для дітей віком від 1 до 12 років (Маример® бебі) і для дорослих), аерозоль з гіпертонічним розчином для дітей віком від 1 року та дорослих, ізотонічний розчин в одноразових флаконах-крапельницях для дітей віком від 0 до 1 року разом з аспіратором для очищення носиків немовлят.

Особливостями переваги препаратів Маример® є те, що воду для їх виготовлення беруть з екологічно чистої бухти Сан-Мало, де під час приливів і відливів вона збагачується мінералами з водоростей. Стерилізація води проводиться методом фільтрації без використання антисептиків. Стерильність препаратів зберігається протягом усього терміну їх придатності. Інноваційна мікродифузійна система розпилення забезпечує зрошення всієї слизової оболонки. Завдяки конструкції флакончика забезпечується м'яке та комфортне розпилення препарату, яке є мікродисперсним (мікрокраплини розміром 2-20 мкм). Це забезпечує не лише очищення, а й зволоження слизової оболонки носа, отже, й фізіологічний догляд, а також профілактику гострої респіраторної інфекції, в т. ч. гострого риносинуситу. Спеціальний клапан запобігає потраплянню бактерій з порожнини носа до флакона. Спрей Маример® бебі оснащений наконечником, який відповідає анатомії носових ходів дитини, що унеможливає їх травмування.

Механізм дії гіпертонічного розчину морської води пов'язаний з тим, що він містить вищу концентрацію солі (2,2%), ніж у слизовій оболонці носа (0,9%). Різниця концентрацій створює осмотичний тиск, і надлишок рідини переходить зі слизової оболонки до носової порожнини, зменшуючи набряк (ефект природного деконгестанта).

При веденні дітей, хворих на гострий риносинусит, важливо враховувати анатомо-фізіологічні особливості їхнього носа та приносних пазух. Слід пам'ятати, що дихання через рот до 6 міс є майже неможливим, оскільки великий язик відтісняє

надгортанник назад. Також необхідно зважати на незавершеність морфологічного дозрівання і недосконалість фізіологічних функцій носа, відсутність при народженні верхнього носового ходу, наявність тільки верхньощелепної пазухи, в той час як інші пазухи починають функціонувати в старшому віці. Іншими особливостями є вузький просвіт хоан і носових ходів. Це створює значний аеродинамічний опір, що за наявності широкої евстахієвої труби може зумовити розвиток гострого середнього отиту.

У чому полягають особливості ведення дітей, хворих на гострий середній отит?

– Гострий середній отит – це запалення слизової оболонки всіх повітроносних порожнин середнього вуха, але насамперед барабанної порожнини. Причинами цієї патології є віруси (грип), бактерії (пневмокок, мораксела, гемофілюс) та їхні асоціації, що проникають до середнього вуха ринотубарним шляхом. Ось чому найчастіше гострий середній отит з'являється на тлі гострого вірусного риносинуситу. Під час вибору лікування важливе значення мають вид збудника та його вірулентність. Факторами ризику гострого середнього отиту є вік 6-24 міс, недостатньо зрілі фізіологічні й імунологічні реакції на інфекції у дітей, зригування в немовлят, відсутність грудного вигодовування, денний догляд у великих групах (численні контакти з дітьми полегшують поширення вірусів, бактерій), вплив тютюнового диму (в разі куріння батьків дитини), чоловіча стать, нещодавнє застосування антибіотиків (ризик резистентної флори), пора року (осінь, зима), перенесений середній отит (ризик невдалого застосування антибіотика), супутня патологія (більший ризик у дітей з аденоїдними вегетаціями, риносинуситом, алергічним ринітом, синдромом Дауна, розщелиною піднебіння).

19

Бездимні продукти: що всередині?

Повна відмова від тютюну та нікотину є найкращим вибором для тих, хто курить. Утім, далеко не всім курцям це вдається. Дорослі курці, які не збираються кинути курити, заслуговують на інформацію про кращі альтернативи звичайним сигаретам та доступ до них. Науково доведено, що такі продукти здатні зменшити ризики для здоров'я, пов'язані зі вживанням тютюну. Одним із провідних виробників таких продуктів є компанія Philip Morris International (PMI). Завдяки передовим науковим дослідженням та технологіям PMI створила низку альтернативних бездимних систем, що поділяються на три категорії: системи для нагрівання тютюну (бездимні продукти), електронні випаровувачі та продукти для орального застосування. Наявність різних продуктів дає змогу індивідуально підібрати найбільш прийнятний варіант для повнолітніх курців.

ЩО ВСЕРЕДИНІ СИСТЕМ?

В електричних системах для нагрівання тютюну (СНТ) – найбільш розповсюджених серед бездимних продуктів – використовується тютюновий стік з унікально обробленим, призначеним для нагрівання, а не спалювання. Він може включати порожнисту ацетатну трубку та фільтр із полімерної плівки залежно від типу СНТ.

Компанія використовує дві технології для нагрівання тютюну: лезову та індукційну. Перша, яка застосовується в системі THS 2.2 (від tobacco heating system), має резистивне нагрівання. Електричний струм, проходячи через провідний матеріал, виділяє тепло. Нагрівальний елемент виконаний у вигляді керамічного нагрівального леза. Завдяки платиновому покриттю лезо виконує функцію монітора температури, дозволяючи контролювати температуру тютюну. Електронна система нагріває тютюн у точно контрольованому діапазоні температур, щоб уникнути горіння. Ця система призначена для використання з окремими тютюновими стіками (рис., а).

Індукційний принцип нагрівання тютюну був реалізований у системі IQOS ILUMA, для якої розробили спеціальні тютюнові стіки

(рис., б), що містять вбудоване нагрівальне лезо з покриттям із нержавіючої сталі. При цьому відсутній прямий контакт між електронікою СНТ та нагрівальним елементом. Коли стік знаходиться всередині тримача, а система ввімкнена, електричний струм починає протікати через котушку в тримачі. Цей струм створює електромагнітне поле, яке розігріває лезо всередині тютюнового стрижня, від якого, власне, нагрівається і сам тютюн. За схожим принципом працюють електричні індукційні кухонні плити та варильні поверхні, індукційні електрочайники.

НАУКА ПРО БЕЗДИМНІ ПРОДУКТИ

Логіка розробки бездимних продуктів зосереджена навколо проблеми горіння. У процесі спалювання тютюну утворюється дим, що містить тисячі хімічних речовин. Багато з них є шкідливими або потенційно шкідливими. Нагрівання тютюну при низьких температурах запобігає його горінню, а отже, не призводить до утворення диму. Аерозоль, утворений бездимними продуктами для вдихання, містить

а

Стік для лезового нагріву тютюну

Фільтр-мундштук

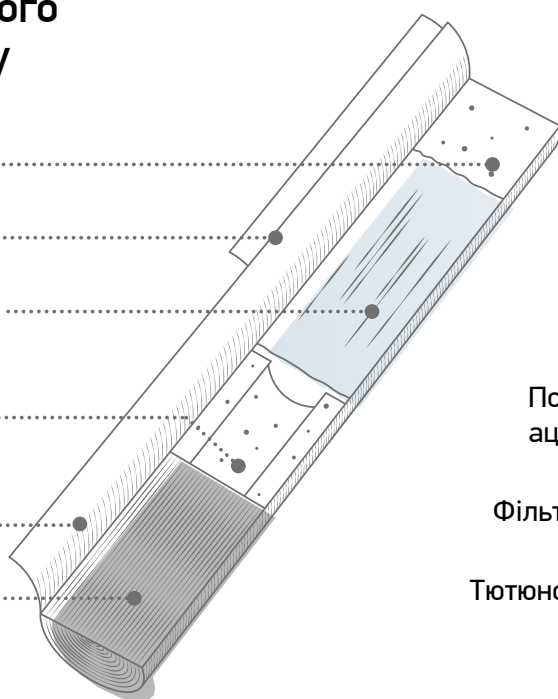
Обгортковий папір

Полімолочна кислота (PLA фільтр)

Порожниста ацетатна трубка

Зовнішній папір

Тютюновий стрижень



б

Стік для індукційного нагріву тютюну

Порожниста ацетатна трубка

Приймач індукційного струму

Передня заглушка

Фільтр-мундштук

Обгортковий папір

Порожниста ацетатна трубка

Фільтр-мундштук

Тютюновий стрижень

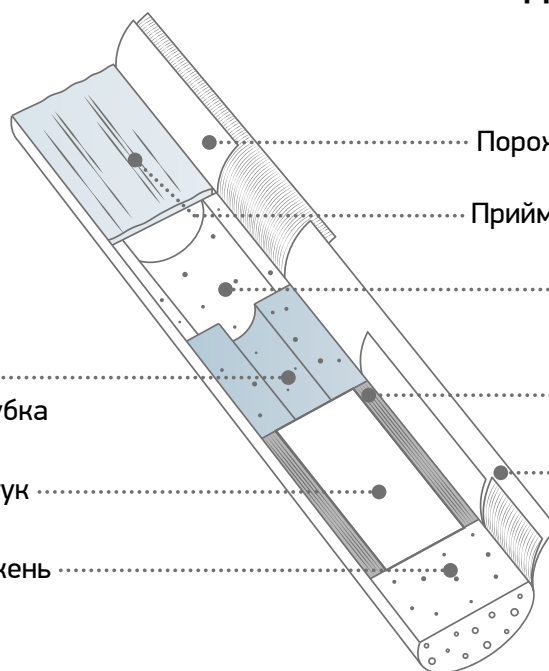


Рис. Стіки для лезової та індукційної СНТ

нижчі середні рівні шкідливих хімічних речовин порівняно з тими, що містяться в сигаретному димі. Також не утворюється попіль та тверді частки, що містять вуглець. Наприклад, у разі застосування технології THS виділяється аерозоль, який містить у середньому на 95% менше шкідливих хімічних речовин порівняно з димом сигарети*. Застосування продуктів з нікотинном для перорального застосування взагалі не супроводжується утворенням аерозолів. Важливо зазначити, що скорочення вмісту шкідливих хімічних речовин (або повна відсутність викидів) не означає зниження ризиків для здоров'я. Жоден бездимний продукт не є цілком безпечним.

Підхід компанії PMI до оцінки бездимного продукту включає підтвердження відсутності горіння, дослідження аерозолі, що утворюють СНТ (а також порівняльні дослідження продуктів для перорального застосування), токсикологічних ефектів, клінічних результатів, сприйняття продуктів споживачами, а також довгострокові дослідження продуктів після виходу їх на ринок. Окрім результатів спланованих досліджень, важливу інформацію дають статистичні дані щодо показників громадського здоров'я.

Так, широке використання СНТ у Японії призвело до прискореного скорочення продажів звичайних сигарет. Ці зміни асоціювалися з початком зниження кількості госпіталізацій через хронічну обструктивну хворобу легень (ХОЗЛ) та ішемічну хворобу серця.

У Норвегії та Швеції жувальний тютюн, що є легально доступним протягом багатьох років, поступово витіснив сигарети і зараз є переважною формою споживання нікотину.

За даними статистичного управління Норвегії, відсоток щоденних курців знизився з 25% у 2005 році до 8% у 2021 році, тоді як кількість споживачів жувального тютюну зросла з 5% до 15% за той самий період часу. За даними Cancer Today, серед чоловіків Норвегії

та Швеції рівень смертності від раку легень є одним із найнижчих у країнах ЄС.

ТЮТЮНОВІ ВИРОБИ ДЛЯ СНТ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ

Сигаретний дим містить багато шкідливих речовин, які, проникаючи через альвеолярний бар'єр у кровотік, викликають системний оксидативний стрес і запальні реакції. Це може сприяти розвитку та прогресуванню атеросклерозу, що призводитиме до таких серцево-судинних захворювань, як ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій, цереброваскулярні захворювання, аневризми аорти тощо. Наразі ми маємо дані експериментальних досліджень, які вказують на те, що аерозоль СНТ значно менше впливає на механізми, пов'язані з утворенням атеросклеротичних бляшок у системах *in vitro* порівняно з сигаретним димом.

Хоча тютюнові вироби, які нагріваються, не є безпечними, зростає кількість досліджень, які вказують на те, що перехід на ці вироби є потенційно менш шкідливою альтернативою для дорослих, які в іншому випадку продовжували б курити.

Метою цього огляду досліджень є узагальнення результатів клінічних досліджень, які демонструють потенціал зниження ризику серцево-судинних захворювань при переході від куріння сигарет до бездимних альтернатив, як-от СНТ.

Автори огляду зазначають: наявні клінічні дані «чітко вказують, що перехід від куріння сигарет до використання СНТ призводить до сприятливих змін у кінцевих клінічних точках ризику, які зміщуються в тому ж напрямі, що й після припинення куріння».

Вплив переходу від куріння сигарет до вживання СНТ на системну ендотеліальну функцію в осіб із встановленим атеросклеротичним захворюванням

Метою цього клінічного дослідження є намір продемонструвати покращення опосередкованої потоком дилатації, яка є важливою функціональною кінцевою точкою, пов'язаною з прогресуванням атеросклерозу, при переході від сигарет до СНТ у осіб із захворюванням периферичних артерій та/або ішемічною хворобою серця. Також будуть оцінюватися інші серцево-судинні функціональні кінцеві точки або серцево-судинні біомаркери потенційної шкоди, пов'язані з підвищенням серцево-судинного ризику, у курців із встановленим атеросклерозом. Очікується, що заміна сигарет на СНТ уповільнюватиме прогресування атеросклерозу, допомагаючи таким чином відстрочити серцево-судинну подію або пролонгувати розвиток вторинної серцево-судинної події. Дослідження тривалістю 12 місяців планується провести в США, Європі та Азії за участю 1816 пацієнтів. Орієнтовна дата завершення – грудень 2025 року.

Вплив переходу від сигарет до СНТ на прогресування хронічного захворювання легень (ХОЗЛ) у пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості захворювання та симптомами хронічного бронхіту

Метою цього трирічного клінічного дослідження є демонстрація уповільнення прогресування захворювання, включаючи покращення симптомів ХОЗЛ у курців із легким та помірним перебігом та наявністю в анамнезі симптомів хронічного бронхіту (мокрота та кашель) при переході на СНТ порівняно з тими, хто продовжує курити сигарети.

Планується, що це буде мультирегіональне (Європа, США та Азія) багатоцентрове відкрите дослідження у трьох паралельних групах (сигарети, вживання СНТ, відмова від куріння) за участю 1895 пацієнтів з очікуваним завершенням у березні 2026 року.

Дослідження вважатиметься успішним, якщо буде продемонстровано уповільнення прогресування захворювання за первинною об'єктивною кінцевою точкою – об'єм форсованого видиху за першу секунду після прийому бронходилататора на 36-му місяці; або покращення симптомів ХОЗЛ (загальний бал за тестом оцінки ХОЗЛ при проміжному аналізі на 12-му місяці дослідження).

Зменшення проявів запалення та окислювального стресу принаймні через два роки після переходу від куріння сигарет до використання СНТ

Метою цього клінічного дослідження є демонстрація сприятливого впливу переходу від куріння сигарет до використання СНТ протягом принаймні двох років порівняно з курінням сигарет на запалення і оксидативний стрес. Передбачається, що дослідження дозволить виявити позитивний вплив СНТ на інші біомаркери, а також продемонструє низку функціональних переваг. Це має бути перехресне дослідження у трьох групах (куріння сигарет, вживання СНТ, відмова від куріння) з приблизно 960 зареєстрованими учасниками, зіставними за регіоном проживання (Азія, Європа), віком, статтю та середнім щоденним обсягом споживання сигарет за останні два роки. Завершення дослідження очікується у лютому 2024 року.

* Це твердження не означає, що ризик для здоров'я знижується на 95%. Використання IQOS не виключає всіх ризиків для здоров'я. Вказано середній рівень зниження ряду хімічних речовин (за винятком нікотину) порівняно з димом сигаретного зразка (3R4F).

Депо
Медрол

метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

Солу
Медрол

метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол

метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.



60 років застосування¹



Сильна протизапальна дія²



Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



Контролюйте запалення там,
де це необхідно

Література: 1. FDA Approved products. Доступно <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011153>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011856>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011757> станом на 15.05.2023. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006; 43 (5): 321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990; 49: 265-267. 4. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (1): 61-98. 5. Koyonos L., Adam B.Y., Allison G.M. et al. A randomized, prospective, double-blind study to investigate the effectiveness of adding DepoMedrol to a local anesthetic injection in postmeniscectomy patients with osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6): 1077-1082.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці;
32 мг по 20 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менингіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хімотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. Більш детально - див. інструкцію. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Терапія високими дозами може бути застосована при таких клінічних ситуаціях, як набряк мозку (200-1000 мг/добу), трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу) та розсіяний склероз. Препарат застосовують у педіатричній практиці. Більш детально - див. інструкцію. **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливості до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально - див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії ґравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально - див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливості до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодійних кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна аденокортикальна недостатність). Більш детально - див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон. Відносна активність метилпреднізолону та гідрокортизону становить щонайменше чотири до одного. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Рестрація посвідчення в Україні: № UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 Наказ МОЗ України №516 від 13.05.2017 р., зміни внесено Наказ МОЗУ №2854 зі змінами від 10.12.2020 р.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двосмісних флаконах;
500 мг, 1000 мг у флаконах з 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/вабо в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузії. Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. Інтракельне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоні, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілатоїдні реакції), синдром Кушинга, гіпопитуїтаризм, синдром відміни стероїдів, метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту, епідуральний ліпоматоз, підвищення внутрішньочеревний тиск, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, пептична виразка, ангіоневротичний набряк, протизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіполігеміація шкіри. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилювання та кліренсу ізоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінестергічних препаратів. - Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикостероїдів та антихолінестергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокаторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів у пацієнтів з міастенією ґравіс. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів слід знизувати опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш уразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа і кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикостероїди.. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Рестрація посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 387 від 25.02.2023 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. Більш детально - див. інст. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально або шляхом введення в м'які тканини, шляхом введення в патологічний осередок та пряму кишку, інтрасиновіально. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з аденогенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально - див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтракельне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. Більш детально - див. інст. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препаратів можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикостероїдами. Інші побічні реакції на лікарський засіб включають: судоми, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розрив сухожиль, психічні або психотичні розлади, кушингоїдні розлади, порушення толерантності до глюкози, синдром відміни стероїдів, артеріальну гіпертензію, міопатію, глаукому, катаракту, висип, затримку рідини, біль у животі, нудоту, головний біль та запаморочення. Більш детально - див. інст. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально - див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогеним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватись обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. Більш детально - див. інст. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикостероїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Крім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. Більш детально - див. інст. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Рестрація посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗ № 1438. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 387 від 25.02.2023 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво “Пфайзер Експорт Бі. Бі.” в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.
Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizerpro.com.ua



PP-DEM-UKR-0056

Г.В. Зайченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Метилпреднізолон: історія, створення, майбутнє

Перші клінічні докази того, що екстракт тваринної тканини кори надниркових залоз може бути ефективним у боротьбі із наднирковою недостатністю людини, було продемонстровано ще 1930 року завдяки клінічним спостереженням лікаря-ревматолога Філіпа Шоуолтера Генча (Клініка Мейо, США). У 1929 році він помітив, що розвиток у пацієнта жовтяниці сприяв полегшенню симптомів ревматоїдного артрити, а в 1931-му виявив сприятливий вплив вагітності на перебіг ревматоїдного артрити. Лікар припустив, що ці два випадки пов'язує наявність певного агента, котрий утворюється в організмі як під час вагітності, так і в разі розвитку жовтяниці.

На порозі великого відкриття

До 1940 року було відомо про існування двох видів гормонів: ті, що зумовлюють затримку натрію та рідини, й ті, що протидіють шоку та запаленню. Під час проведення хімічних аналізів екстрактів кори наднирників у лабораторіях Едварда Кендалла (Клініка Мейо, США) та Тадеуса Райхштейна (м. Цюрих, Швейцарія) було встановлено, що існує декілька кортикальних гормонів і всі вони є стероїдами.

Відтворення біблійного дива

У Новому Заповіті описується зцілення паралізованого чоловіка, який чудовим чином відновив здатність стояти та ходити. Подібне диво відбулося 21 вересня 1948 року в маленькому містечку на південному сході Міссисіпі. 29-річну жінку госпіталізували до Клініки Мейо (м. Рочестер, США) зі скаргами на виснажливу нерухомість суглобів, спричинену тяжким перебігом ревматоїдного артрити. Пацієнтці було введено 100 мг кортизону – нового експериментального препарату, відкритого та дослідженого Філіпом Генчем та Едвардом Кендаллом і відомого на той час як «сполука Е». Після 2 днів перебування в госпіталі та ще 2 ін'єкції препарату пацієнтка змогла ходити й покинула лікарню, щоб насолодитися 3-годинним шопінгом.

Отже, 74 роки тому було отримано перші вражаючі клінічні результати лікування стероїдними гормонами тяжкого, на той час невиліковного захворювання – ревматоїдного артрити.

Від клінічної знахідки до Нобелівської премії за 2 роки

Відкриття кортизону 1948 року стало медичною сенсацією, й уже у квітні 1949 року, лише через тиждень після того, як Філіп Генч і його колеги вперше описали потенціал кортизону на внутрішньому семінарі Клініки Мейо, газета New York Times повідомила, що цей препарат обіцяє стати «сучасним дивом» у лікуванні ревматоїдного артрити.

Коли 1950 року звістка про відкриття кортизону досягла Британії, впливовий оглядач газети Daily Express Чемпен Пінчер писав, що цей препарат викликає «революцію в медичній думці».

Також ураженням був і Комітет із присудження Нобелівської премії, оголосивши в жовтні 1950 року, що премію в галузі медицини та фізіології отримають Філіп Генч, Тадеуш Райхштейн і Едвард Кендалл «за відкриття, пов'язані з гормонами кори надниркових залоз, їхньою структурою та біологічними ефектами».

Величне відкриття в історії фармакології

Під час отримання Нобелівської премії Едвард Кендалл заявив: «Немає сумніву, що застосування кортизону буде дедалі ширшим, адже він має унікальний ефект у лікуванні ревматоїдного артрити, ревматизму, бронхіальної астми та сіної лихоманки, а також у лікуванні інших алергічних захворювань».

У 1950-х роках, коли розпочалося впровадження глюкокортикоїдів (ГК) у клінічну практику, ефект від їх призначення був настільки вражаючим, що навіть з'явилися такі оптимістичні заяви, як «Ми вилікуємо всі захворювання до 1980 року...». Хоча водночас Едвард Кендалл наголошував, що «сильні ліки, як-от кортизон, збільшують відповідальність лікаря та його владу не тільки робити добро, але й через необережність завдати шкоди». Намагання знизити побічні реакції та вдосконалити технологію виготовлення цих препаратів прискорили розроблення напівсинтетичних і синтетичних кортикостероїдів.

Разом із клініцистами активно працювали фармацевтичні хіміки

Поряд з успіхами в лікуванні ревматоїдного артрити Філіп Генч зауважив, що «сполука Е» є «початком кінця» й що потрібні додаткові дослідження стосовно її виробництва та клінічного використання: «... обмежені запаси через труднощі й витрати на її вилучення з бичачої жовчі зробили недоречним наразі використання терміна «лікування», за винятком дослідницького значення кортизону». Справді, на одну дозу препарату потрібна була жовч із 40 туш волів. Проте це спонукало хіміків винайти ефективніші й економічніші методи виробництва кортикостероїдів, потреба в яких стрімко зростала. Вже 1955 року на основі природних гормонів кортизону й гідрокортизону мікробіолог Артур Нобіле та фармацевтичний хімік Гершель Р. Герцог із колегами в лабораторії американської фармацевтичної корпорації Schering синтезували перші штучні ГК – преднізон і преднізолон, використовуючи мікроорганізми для синтезу цих складних хімічних сполук.

Таблиця. Порівняльна характеристика ефективності та безпеки лінійки препаратів Медрол з іншими ГК коротшої та довшої дії	
Ефективність	Безпека
- Висока протизапальна активність - Потужний імуносупресивний ефект - Добре пригнічує пероксидне окислення ліпідів - Переважна дія на запалені тканини - Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр	- Менш виражені катаболічні та діабетогенні ефекти - Нижчий ризик розвитку міопатій, артеріальної гіпертензії та м'язової атрофії - Зниження ризику набряків - Мінімальний мінералокортикоїдний ефект - Менш виражене пригнічення гіпофізарної осі

Urjohn Company, що увійшла до Pfizer 2003 року, – лідер винаходження та виробництва ГК у світі

У 1949 році фармацевтична компанія Urjohn Company розпочала промислове виробництво кортизону, що сприяло створенню стероїдів нового покоління. Наприкінці 1940-х років компанія Merck & Co. першою почала комерційно виробляти кортизон, але Urjohn незабаром вийшла вперед, розробивши новий процес масштабного виробництва кортизону.

У 1952 році група колег Urjohn під керівництвом В. Дж. Гейнса публічно описала виробництво гідрокортизону безпосередньо шляхом перетворення речовини Райхштейна S – гормона кори надниркових залоз, виділеного швейцарським хіміком Тадеусом Райхштайном, – за допомогою гриба порядку *Mucorales*.

До 1990 року, спираючись на свої фундаментальні дослідження, вчені Urjohn синтезували й розробили понад 30 стероїдів і аналогів, ставши 1990 року провідним світовим виробником стероїдних лікарських препаратів. Із 2003 року Urjohn Company стала частиною Pfizer.

Фармацевтичні особливості ГК: сіль має значення

Із 1960 року було синтезовано цілу низку нових, більш фармакологічно активних і значно безпечніших сполук із покращеним фармакологічним профілем. У цей час стало зрозуміло, що важливе значення має не лише власне речовина, а й лікарська форма та солі, які входять до складу молекули. Зокрема, такі солі, як ацетат і ацетонід, що містяться в препараті **Депо-Медрол** (метилпреднізолону ацетат), нерозчинні у воді, вони входять до складу суспензій і виявляють пролонговані фармакологічні ефекти. Натомість сукцинати, гемісукцинати та фосфати (препарат **Солу-Медрол** – метилпреднізолону натрію сукцинат) є гідрофільними, входять до складу ін'єкційних лікарських форм і виявляють швидкі й короткочасні фармакологічні ефекти. Для підсилення терапевтичної ефективності та тривалості дії препаратів до молекули ГК вводять атом фтору або хлору. Такі ГК отримали назву «галогенізовані». Отже, ГК можуть бути синтетичними (галогенізовані, як-от беклометазон, бетаметазон, галометазон, дексаметазон, триамцинолон, флудрокортизон, флуоцинолон і флутиказон, або негалогенізовані, як-от будесонід, дезонід, клобетазол, **метилпреднізолон**, мометазон, преднізолон і преднізон) і природними (кортизон і гідрокортизон).

За 70 років у світі синтезовано 50 молекул лікарських засобів на основі синтетичних ГК, представлених на фармацевтичному ринку під різними торговими назвами у вигляді як моно-, так і комбінованих препаратів. Загалом сьогодні існує понад 2500 торгових назв лікарських засобів цієї групи.

Метилпреднізолон – синтетичний аналог кортизону

Метилпреднізолон був уперше синтезований і виготовлений фармацевтичною компанією **Pfizer (Urjohn)**, та отримав дозвіл на клінічне використання в США 1957 року. За хімічною структурою він є модифікованим похідним преднізолону та діє як мінералокортикоїд і агоніст ГК-рецепторів. Проте порівняно з іншими екзогенними ГК метилпреднізолон має вищу спорідненість до ГК-рецепторів, аніж до мінералокортикоїдних.

Метилпреднізолон має найбільше різноманіття лікарських форм

Метилпреднізолон (**Медрол**) доступний для перорального та парентерального застосування. Варто відзначити зручність дозування препарату, адже у формі таблеток він доступний у дозах 4, 16 і 32 мг. Як метилпреднізолону ацетат (**Депо-Медрол**), так і метилпреднізолону натрію сукцинат (**Солу-Медрол**) дозволені для внутрішньом'язових ін'єкцій. Окрім цього, **Депо-Медрол** схвалений для ін'єкцій усередину ураження, внутрішньосуглобових і м'язових тканин. **Депо-Медрол** доступний у вигляді стерильного водного розчину в концентрації 40 мг/мл.

Солу-Медрол є єдиним похідним метилпреднізолону, дозволеним для внутрішньовенних інфузій, оскільки стерильний порошок розчинний у воді та може бути змішаний із розчинником. **Солу-Медрол** випускається у вигляді порошку з розчинником і доступний у дозах 40, 125, 500 і 1000 мг.

Метилпреднізолон – штрихи до портрету

Метилпреднізолон (**Депо-Медрол**, **Медрол**, **Солу-Медрол**) – це синтетичний ГК, який переважно призначають через його потужну протизапальну й імуносупресивну дію. Препарат може використовуватися перорально та парентерально як у низьких (у разі хронічних захворювань), так і у високих дозах (під час гострих станів). Доза 4 мг метилпреднізолону чинить таку саму ГК-дію, що й 20 мг гідрокортизону.



Г.В. Зайченко

Завдяки ефективності в терапії лімфоїдного лейкозу метилпреднізолон унесено до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Препарат у 2021 році посів 153-тє місце серед найпоширеніших лікарських засобів у США, налічуючи понад 4 млн рецептів і піднявшись у рейтингу на 4 позиції порівняно із 2017 роком.

Слід зазначити, що саме оригінальний **Медрол** є найдослідженішим препаратом метилпреднізолону у світі, а його ефективність було описано щонайменше у 2969 наукових публікаціях.

Оновлений погляд на механізм дії ГК

Ефекти ГК реалізуються через різні механізми: геномні й негеномні. Геномні ефекти зумовлюють зміну експресії генів на етапі транскрипції та є найважливішими при використанні низьких доз ГК, тоді як негеномні ефекти реалізуються через цитозольні, мембранозв'язувальні ГК-рецептори та неспецифічну взаємодію з мембранами клітин і органел. Негеномні ефекти розвиваються протягом хвилин від початку застосування в дозі, вищій за 30 мг/добу.

Раніше вважалося, що протизапальні ефекти ГК головним чином зумовлені механізмами трансепресії, тоді як негативні – механізмами трансактивації. Проте наразі доведено, що ключові механізми протизапальної дії ГК реалізуються через процеси трансактивації, тобто підвищення синтезу протизапальних протеїнів (Coutinho, 2011).

Переваги метилпреднізолону

Для метилпреднізолону характерними є вища протизапальна активність порівняно з преднізолоном та унікальне співвідношення геномних і негеномних ефектів (5/13,3) порівняно з кортизолом. Такий баланс знижує силу та спектр побічних реакцій, допомагаючи уникати значної супресії гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи за тривалого системного прийому низьких доз препарату, а також дає змогу проводити пульс-терапію.

Треба зауважити, що співвідношення негеномних/геномних ефектів для дексаметазону становить 25/20, а для бетаметазону – 25/<2,7, що наче демонструє інший профіль безпеки цих препаратів для системного протизапального лікування ревматичних захворювань.

Лінійка препаратів **Медрол** має декілька фармакологічних переваг над іншими ГК. Насамперед це середня тривалість дії препаратів **Солу-Медрол** і **Медрол** таблетки, яка забезпечує терапевтичний ефект, але разом із тим мінімізує ймовірність виникнення побічних провів. Ще однією перевагою є те, що передбачуваний дозозалежний ефект лінійки препаратів **Медрол** означає їхню передбачувану ефективність. Важливо, що концентрації метилпреднізолону в таблетках або лікарській формі для внутрішньовенного застосування пропорційні дозі препарату. Крім цього, порівняно з преднізолоном фармакокінетика метилпреднізолону є передбачуваною та легше піддається регулюванню. Лінійка препаратів **Медрол** характеризується високою протизапальною дією з незначними мінералокортикоїдними небажаними явищами або з їх повною відсутністю, а ГК-активність цих препаратів пропонує оптимальний баланс ефективності й безпеки порівняно з конкурентними препаратами коротшої та довшої дії (табл.). Усе це дає змогу рекомендувати **Солу-Медрол** у різних варіантах дозування при невідкладних втручаннях із подальшим переходом на **Медрол** у формі таблеток.

Замість післямови

Через 80 років після першого хімічного синтезу кортизону ГК все ще входять до десятки найуживаніших рецептурних і безрецептурних препаратів. Фундаментальні та клінічні дослідження біосинтезу метаболізму й дії ГК дали початок розвитку ревматології та клінічної фармакології. Відкриття кортизону та його блискуче впровадження в клінічну практику заклали основу сучасної трансляційної медицини, метою якої є прискорення процесів між фундаментальними дослідженнями та клінічною практикою й інтеграція кількох дисциплін для всебічного розуміння результатів.

ГК мають майбутнє! Проте це вже відповіді на запити прецизійної медицини. Перспективними напрямками є розроблення сполук, націлених на ГК-рецептори, – селективних модуляторів ГК-рецепторів, а також відокремлення побічних ефектів, спричинених ГК, від імуносупресивних ефектів ГК шляхом модуляції балансу трансактивація/трансепресія на користь трансепресії. Важливо, щоб нові дослідження були спрямовані на покращення оцінки чутливості до ГК і розроблення терапевтичних стратегій, які знижують резистентність до них. Також потрібні подальші дослідження для оптимізації оцінки чутливості до ГК, що дасть змогу проводити індивідуальну терапію ГК чи модуляторами ГК-рецепторів. Актуальним залишається пошук нових терапевтичних стратегій, які можуть підвищити чутливість до ГК, а також пошук нових ГК-препаратів серед фітостероїдів.

Список літератури знаходиться в редакції.
Надруковано за підтримки Представництва
«Файзер Експорт Бі. Бі» в Україні.
PP-DEM-UKR-0056

За матеріалами доповіді в рамках безумовного участю (26-28 жовтня 2022 року, м. Київ). – Прим. ред.

Інгібітори ксантиноксидази — основа уратознижувальної терапії у пацієнтів із подагрою

Подагра – це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається внаслідок запалення в місці відкладення кристалів моноурату натрію в осіб із гіперурикемією. Його розвитку сприяють чинники зовнішнього середовища та/або генетичні фактори [1]. Незважаючи на наявність ефективних ліків, ведення цього захворювання часто є неоптимальним, тому лише незначна частка пацієнтів із подагрою отримують адекватну уратознижувальну терапію (УЗТ). Ще менша кількість хворих досягає цільових сироваткових рівнів сечової кислоти (СК), за яких кристали моноурату натрію починають розчинятися, що спричиняє розвиток клінічної ремісії [2].

Поширеність гіперурикемії та подагри

Добре відомо, що основним предиктором розвитку подагри є гіперурикемія, за якої відбувається насичення тканин моноуратом натрію, створюються умови для його кристалізації та депонування [3]. Європейською протиревматичною лігою (EULAR) рекомендовано вважати гіперурикемією стан за показників рівня СК >360 мкмоль/л, у разі перевищення яких спостерігається суттєве збільшення ризику розвитку подагри (4-кратне в чоловіків і 17-кратне в жінок) [1].

Статистичні дані свідчать про зростання частоти розвитку гіперурикемії та подагри в світовій популяції. Так, за даними дослідження NHANES (2015-2016), розповсюдженість подагри становила 3,9% серед дорослого населення США – 5,2% у чоловіків і 2,7% у жінок, при цьому поширеність гіперурикемії складала 20,2 та 20,0% відповідно. Варто зазначити, що гіперурикемія – незалежний фактор розвитку не лише подагри, а й хронічної ниркової недостатності (ХНН) і кардіоваскулярних ускладнень, що свідчить про важливість корекції цього стану [4].

Діагностика

Для підтвердження клінічного діагнозу в пацієнтів із симптомами й ознаками подагри визначають сироватковий рівень уратів (≥ 360 мкмоль/л, або ≥ 6 мг/дл). Якщо цей показник (< 360 мкмоль/л, або < 6 мг/дл) реєструється під час нападу та є серйозна підозра на подагру, визначення сироваткового

рівня уратів слід повторити щонайменше через 2 тиж після того, як спалах ущухне. В сумнівних випадках можна виконати аспірацію синовіальної рідини з її подальшою мікроскопією.

Лікування

Лікування пацієнта з подагрою передбачає, з одного боку, адекватне купірування гострого подагричного нападу, з іншого – стійке зниження сироваткового рівня уратів < 360 мкмоль/л, аби запобігти рецидивам і сприяти розсмоктуванню тофусів [6].

Перша лінія лікування нападу подагри передбачає застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), колхіцину чи проходження нетривалого курсу терапії пероральними кортикостероїдами з урахуванням супутніх захворювань та прийому супутніх препаратів. За неефективності, непереносимості чи наявності протипоказань до призначення НПЗП або колхіцину можна застосовувати внутрішньосуглобові або внутрішньом'язові ін'єкції кортикостероїдів. Полегшити біль може прикладання пакетів із льодом на уражений суглоб. Після купірування нападу рекомендовано здійснити контрольний візит до лікаря для визначення сироваткового рівня уратів і планування подальшої довготривалої УЗТ [5].

Довготривалого лікування подагри за допомогою уратознижувальних препаратів потребують пацієнти із частими чи тяжкими нападами, ХНН 3-5 стадії, тофусами, хронічним подагричним артритом, особи, котрі отримують поточну терапію діуретиками [5]. Згідно

з рекомендаціями EULAR та Американської колегії ревматології (ACR), УЗТ показана хворим із діагностованою подагрою за наявності щонайменше 2 нападів гострого артриту на рік, тофусів, хронічної подагричної артропатії, нефролітіазу, коморбідних станів, здатних ускладнити лікування подагри (серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок тощо). Можливість УЗТ слід обговорити вже за перших ознак подагри [6]. В більшості випадків гіпоурикемічну терапію розпочинають не раніше 1-2 тиж після того, як гострий напад було повністю знято. Втім, вона може бути розпочата під час гострого нападу (зазвичай за частих нападів) за умови забезпечення ефективної протизапальної терапії [7]. Важливо пояснити хворому, що після досягнення цільового сироваткового рівня уратів УЗТ слід продовжити; лікування зазвичай є позитивним [5].

У рекомендаціях EULAR підкреслено, що кожне клінічне рішення є індивідуальним, зваженим щодо показників «користь/ризик», а також має ураховувати побажання пацієнта. УЗТ (за стратегією treat-to-target) також можна призначити хворим із першим або подальшими нападами подагри, що не відповідають вищезазначеним критеріям.

Для стартової УЗТ (за стратегією лікувати до досягнення цілі) найчастіше застосовуються лікарські засоби з урикозатичним механізмом дії, які блокують фермент ксантиноксидазу, перешкоджаючи в такий спосіб виробленню СК. До цих препаратів належать алопуринол і фебуксостат.

Фебуксостат vs алопуринол

Дія алопуринолу полягає у гальмуванні ферменту ксантиноксидази, який конвертує гіпоксантин на ксантин, згодом – на СК. Через схожість із гіпоксантином алопуринол бере участь у широкому спектрі пуринових і піримідинових реакцій, тому його вплив на патологічний процес є неселективним [8].

Алопуринол зазвичай добре переноситься, однак поява алергічних реакцій суттєво ускладнює його використання. Одним із найсерйозніших і навіть потенційно смертельних побічних ефектів є алопуринол-асоційований синдром гіперчутливості (наприклад, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит), на додаток до еозинофілії, лейкоцитозу, пропасниці, гепатиту й ниркової недостатності [9].

З метою уникнення серйозних побічних ефектів рекомендується призначати алопуринол суворо за показаннями, розпочинати терапію з низьких доз алопуринолу (зазвичай 100 мг/добу), поступово підвищуючи її до максимально ефективної (до 800 мг/добу). Особливу увагу варто приділяти особам похилого віку, пацієнтам із нирковою недостатністю і дисфункцією печінки. В перші 2 міс від початку прийому алопуринолу необхідно проводити моніторинг реакцій гіперчутливості до нього. Слід обов'язково інформувати хворого про можливі небажані реакції, за яких потрібно припинити прийом алопуринолу та звернутися до лікаря [8].

Кожні 2-4 тиж необхідно контролювати концентрацію СК у сироватці крові, а також підвищувати дозу алопуринолу на 50-100 мг до досягнення цільового рівня – 360 мкмоль/л або 300 мкмоль/л для пацієнтів із тофусною подагрою [7]. За наявності ураження нирок і ХНН титрування дози алопуринолу слід здійснювати дуже повільно, орієнтуючись на швидкість клубочкової фільтрації [10].

Часто в клінічній практиці лікарі розпочинають призначення

алопуринолу з дози 300 мг/добу (т. зв. стандартна доза). За даними різних досліджень, така доза алопуринолу знижує рівень СК до цільового менше ніж у 50% пацієнтів, тому в більшості хворих на подагру при застосуванні такої схеми дозування алопуринолу не вдається досягти контролю рівня урикемії [11, 12].

Сьогодні ефективнішим і безпечнішим препаратом для довготривалої УЗТ вважається фебуксостат. На відміну від алопуринолу фебуксостат має структуру пуринів (2-(3-ціано-4-ізобутоксифеніл)-4-метилтіазол-5-карбоксильна кислота), але не є пуриновим аналогом [13]. Вважають, що саме із цим пов'язана вища безпека фебуксостату в пацієнтів із гіперчутливістю до алопуринолу. Оскільки алопуринол гальмує не лише ксантиноксидазу, а й деякі інші ензими, що беруть участь у метаболізмі пуринів, фебуксостат діє винятково на ксантиноксидазу, що визначає його селективність, триваліший період напіввиведення. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня корекція дози фебуксостату не потрібна [14].

Висока ефективність та переносимість фебуксостату підтверджені чималою кількістю клінічних досліджень. Зокрема, за результатами рандомізованого подвійного сліпого 52-тижневого багатоцентрового дослідження, під час проведення якого порівнювали безпеку та ефективність різних доз фебуксостату й алопуринолу (n=760), було встановлено, що фебуксостат у дозі 80 або 120 мг/добу є ефективнішим за алопуринол у стандартній дозі (300 мг/добу) та дозволяє досягти цільового рівня СК у значно більшій частині пацієнтів (53% на дозі 80 мг, 62% на дозі 120 мг проти 21% у групі алопуринолу). До 52-го тижня середнє зменшення площі тофусів становило 83% у пацієнтів, які приймали 80 мг фебуксостату, 66% у тих, хто отримував 120 мг фебуксостату, та 50% у групі алопуринолу [11].

Автори дійшли висновку, що фебуксостат забезпечує швидше досягнення цільових показників СК і жорсткіший подальший їх контроль, забезпечує зворотний регрес депонованої СК, є значно ефективнішим за алопуринол при початкових високих рівнях СК. Водночас фебуксостат не потребував корекції дози в хворих похилого віку й осіб із порушенням функції нирок.

Оновлені рекомендації NICE з діагностики та ведення подагри

Минулоріч Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE) оприлюднив оновлені настанови з діагностики та ведення подагри [5]. Цей документ було створено мультидисциплінарним комітетом на основі систематичного пошуку й огляду відповідної літератури в поєднанні з висновками експертів, консенсусним поглядом і думкою пацієнтів (2 ревматологи, 2 лікарі загальної практики, медична сестра зі спеціалізацією в ревматології, дієтолог, хірург-ортопед, 2 представники громадськості, а також незалежний голова й експерти з методології Національного центру з настанов NICE), що є запорукою їхньої об'єктивності та неупередженості.

Оновлені рекомендації NICE містять низку важливих відмінностей порівняно з відповідними настановами ACR [15] і EULAR [16, 17]. Зокрема, в чинних настановах ACR і EULAR рекомендовано призначати фебуксостат лише як УЗТ другої лінії. З огляду на те, що фебуксостат потребує менше кроків титрування, ніж алопуринол, і що обидві схвалені дози фебуксостату (80 і 120 мг/день) є ефективнішими за алопуринол 300 мг/день [11], NICE рекомендовано призначати фебуксостат як першу лінію УЗТ. На думку експертів, це більше заохочуватиме пацієнтів до лікування, а також підвищить частку хворих, які досягнуть цільового рівня СК сироватки.

Підготувала **Наталія Александрук**

Список літератури знаходиться в редакції.

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіс» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфоблоці, див.).

PD-11-04-2023-Rx1-7.1

ПОДАГРА?

ПОДАГРАТ

фебуксостат

ЗМЕНШЕННЯ ЧАСТОТИ НАПАДІВ ПОДАГРИ ТА РОЗМІРУ ТОФУСІВ¹

В опорних клінічних дослідженнях тривалість застосування фебуксостату складала не менше 6 місяців²

Прийом – 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі²

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353(23):2450. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Подаграт (дослідження APEX, FACT і CONFIRMS). Цитується з: "Державний реєстр лікарських засобів України" МОЗУ - Інформаційний фонд; режим веб-доступу, 14.01.2022: [http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/33F43B898D2838E6C2258710004AB508/\\$file/UA188200101_3120.mht](http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/33F43B898D2838E6C2258710004AB508/$file/UA188200101_3120.mht). Щодо корекції дози - дивіться та слідуйте інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт. Склад: 1 таблетка містить фебуксостат гемідриат еквівалентно фебуксостату 80 мг або 120 мг. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС M04A A03. Показання. Подаграт 80 мг та 120 мг: Подаграт показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів (у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час або в анамнезі). Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. Спосіб застосування та дози. Подагра: Рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 раз на добу. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дозування до 120 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції у більшості випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток, у блистері. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ронтіс Хелпас Медікал енд Фармацевтікал Продактс С.А. РП ЛЗ №UA/18820/01/01, №UA/18820/01/02, Наказ МОЗУ №1327 від 02.07.2021р. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників.

Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. PD-17-04-2023-Rx1-7.1.

Dr.Reddy's

Біфрен®

СПОКІЙ ЗА ЯСНОЇ ГОЛОВИ

ЗАСПОКОЮЄ

Усуває психоемоційне напруження,
тривожність, страх¹

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

Стимулює пам'ять
та розумову діяльність.

Не викликає в'ялості
та сонливості¹



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

1. Адаптовано з інструкції для медичного застосування лікарського засобу БІФРЕН®. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Наявні протипоказання. Біфрен. Фенібут, капсули. Психостимулятори та ноотропні засоби. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани: неспокій, страх, тривожність; безсоння, нічний неспокій у людей літнього віку; профілактика стресових станів, перед операціями. Хвороба Мен'єра та запаморочення, пов'язані з дисфункцією вестибулярного аналізатора різного походження. Профілактика кінетозу (специфічний стан, що характеризується нудотою, блювотою, прострацією та вестибулярною дисфункцією, спричиненими перебуванням у рухомому об'єкті, такому як корабель чи літак). Заїкання, тики у дітей віком від 8 років до 14 років. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. **Спосіб застосування та дози.** При астенічних та тривожно-невротичних станах дорослим: призначати по 250–500 мг 3 рази на добу. Максимальна разова доза становить – 750 мг, пацієнтам літнього віку – 500 мг. Курс лікування становить 2–3 тижні. У разі необхідності курс лікування можна збільшити до 4–6 тижнів. **Побічні реакції.** Фенібут, як і інші лікарські засоби, може спричиняти побічні реакції, хоча вони проявляються не в усіх пацієнтів. Класифікація побічних реакцій за частотою розвитку: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (неможливо визначити за доступними даними). З боку імунної системи: частота невідома – реакції гіперчутливості, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, набряк язика. З боку нервової системи: частота невідома – сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома – нудота (на початку лікування). З боку печінки та жовчовивідних шляхів: частота невідома – гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – алергічні реакції (висип, свербіж). Існують деякі докази того, що при неправильному застосуванні у дітей можуть виникати емоційна лабільність і порушення сну. За рецептом. Виробник: ТОВ «Фарма Старт». Представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. Р.П. № UA/12087/01/01.

С.Г. Бурчинський, к.м.н., ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Хронічний стрес, синдром тривоги та когнітивна дисфункція: як розірвати хибне коло?

Хронічний стрес наразі є одним з основних медичних, медико-соціальних та психологічних викликів для людства. Ще до початку пандемії COVID-19 та війни в Україні стрес-залежні захворювання як психосоматичної, так і невротичної природи становили значну частку захворюваності в популяції – 10-20% для неврозів [17] і ≈20-30% для психосоматики [12]. А вже після початку пандемії COVID-19, наприклад, цифри захворюваності на депресії та тривожні розлади зросли майже в 4 рази – до 20-25% всієї популяції [19, 24]. Нині для нашої країни, незважаючи на відсутність великих популяційних досліджень рівнів тривожних, депресивних і тісно поєднаних із ними когнітивних розладів, зазначена проблема для значної частки населення набуває особливого значення [16]. У зв'язку із цим доцільно детальніше розглянути проблему синдрому тривоги та коморбідної когнітивної дисфункції як одну з найактуальніших не лише для неврологів або психіатрів, а й насамперед для сімейного лікаря.

Водночас у практичному сенсі важливо виокремлювати тривожні розлади як нозологічні форми відповідно до МКХ-10, МКХ-11 (генералізований тривожний розлад (ГТР), тривожно-фобічний і панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад тощо) та синдром тривоги в рамках різних форм невротичних (неврастенія, психастенія) й соматоформних розладів, а також за психосоматичної патології. Саме із синдромом тривоги практично щодня мають справу лікарі загальної практики; на відміну від ГТР і травматичного стресового розладу, що належать до компетенції психіатрів, тривога на синдромальному рівні в поєднанні з когнітивною дисфункцією потребує від лікаря-практика різного фаху розуміння основних шляхів її розвитку, а також вибору оптимального інструменту фармакотерапії.

Згідно із сучасними уявленнями, розвиток тривоги не є результатом дисфункції однієї нейромедіаторної системи, а відображає виникнення системного регуляторного дисбалансу різних нейромедіаторів на всіх рівнях структурно-функціональної організації центральної нервової системи (ЦНС) – від молекулярного до рівня цілісного мозку [14, 20]. Ключове місце у формуванні відміченого дисбалансу посідає ослаблення ГАМК-ергічної системи – основного регулятора гальмівних процесів у ЦНС. Саме порушення ГАМК-залежних процесів опосередковує подальшу дисфункцію інших нейротрансмітерів, що в майбутньому за подальшого розвитку та прогресування тривоги вже набуває ролі самостійних патогенетичних механізмів. Зокрема, важлива роль у патогенезі тривоги належить активації катехоламін- і серотонінергічних систем та ослабленню процесів, що опосередковуються ендогенними опіатами [26, 27]. Отже, вирішальним фактором формування клінічної картини тривоги є системний нейромедіаторний дисбаланс як між різними збуджувальними (норадреналін, глутамат, низка нейропептидів) і гальмівними (ГАМК, аденозин) нейротрансмітерними системами, так і між регіонами ЦНС – корою та підкірковими структурами. Цей дисбаланс формує замкнене хибне коло, коли порушення в одній системі спричиняють ланцюг розвитку подальших змін активності в інших системах. Саме тому найефективнішими інструментами фармакотерапії у цій ситуації мають бути лікарські засоби, що впливають на зазначений дисбаланс за рахунок своєї дії на певні універсальні механізми, які регулюють взаємозв'язок окремих нейромедіаторів та їхні фізіологічні ефекти; насамперед такий вплив спостерігається на ГАМК-ергічну систему як на своєрідний тригер, що запускає ланцюгову реакцію нейромедіаторної перебудови в ЦНС.

У клінічному сенсі тривога проявляється у формі психічних, поведінкових і соматичних симптомів. До психічних і поведінкових проявів належить постійне відчуття неспокою, напруги, агресивності, страху; соматичних – порушення з боку тієї чи іншої функціональної системи організму, які нерідко маскуються або поєднуються з конкретною формою психосоматичної патології [3, 5, 15, 20]. Найчастіше спостерігаються м'язова напруга, симптоми вегетативної лабільності (тахікардія, кардіалгія, відчуття нестачі повітря, нудота, пітливість), запаморочення, головний біль тощо. Важливо зауважити, що за результатами низки досліджень підтверджено причинно-наслідковий зв'язок тривоги та конкретних соматичних захворювань (артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання, мігрень тощо), що свідчить про серйозні медичні наслідки, пов'язані з широким розповсюдженням синдрому тривоги [14, 21]. Також необхідно зазначити, що соматичні прояви в пацієнтів із синдромом тривоги невротичного чи соматоформного генезу можуть бути навіть вираженішими, ніж у разі ГТР та інших нозологічних форм тривожних розладів [21].

Отже, проблема адекватної терапії синдрому тривоги – одна з найскладніших практичних задач клінічної медицини, що пов'язано з необхідністю одночасного впливу на різноманітну симптоматику, а також із метою мінімізації поліпрагмазії, яка підвищує ризики розвитку побічних ефектів застосованих лікарських засобів.

Що стосується когнітивних розладів різного ступеня вираженості, коморбідних із синдромом тривоги, то вони спостерігаються в 40-50% випадків [23] і часто супроводжуються супутніми астенічними проявами, а також характеризуються ослабленням оперативної пам'яті, уваги, концентрації, що може суттєво впливати на десоціалізацію таких пацієнтів. Вони можуть бути як наслідками хронічного стресу та прогресування синдрому тривоги, так і первинними порушеннями в осіб із вираженими атеросклеротичними ураженнями мозкових судин, артеріальною гіпертензією тощо, тобто в усіх випадках хронічної ішемії головного мозку. Це підкреслює необхідність одночасного впливу як на тривожну, так і когнітивну симптоматику в таких пацієнтів.

На системному рівні в основі когнітивного дефіциту лежить насамперед ослаблення холінергічних процесів як провідний системний механізм реалізації когнітивних функцій [25]. Однак останнім часом важливе значення також має зменшення активності ГАМК- і дофамінергічних систем [22, 25], що визначає необхідність впливу і на ці системи під час лікування когнітивних порушень. Нейромедіаторний дисбаланс, що з'являється, в цьому разі є найвираженішим у корі та гіпокампі – провідних регіонах забезпечення когнітивних функцій.

Також суттєву роль у розвитку когнітивної дисфункції відіграють і клітинні (нейрональні) механізми – ослаблення процесів біосинтезу АТФ, транспортування кисню, утилізації глюкози, тканинного дихання, тобто тих, що пов'язані з енергозабезпеченням клітин мозку (здебільшого в корі та гіпокампі) [1, 18].

Отже, для лікування й профілактики подальшого розвитку коморбідних тривожних і когнітивних порушень необхідно застосовувати (за можливості) мінімальну кількість лікарських засобів; в ідеалі це має бути один препарат із комплексними анксиолітичними, ноотропними та антиастенічними ефектами. Сьогодні в Україні представлено лікарський засіб, що має зазначені характеристики, – фенібут (Біфрен).

Хоча формально Біфрен належить до ноотропних засобів, його механізми дії та клінічні можливості набагато перевищують стандартні уявлення про клінічні можливості засобів цього класу. Це пов'язано з унікальною формулою Біфрену, який одночасно є похідним ГАМК і β-фенілетиламіну, тобто має потенціал реалізації як гальмівних, так і стимулювальних (прямого, непрямого) ефектів щодо провідних нейромедіаторних систем мозку (ГАМК, катехоламіни, серотонін, глутамат, опіати тощо). Отже, Біфрен здатен впливати на провідний системний механізм розвитку тривоги та когнітивних порушень – нейромедіаторний дисбаланс. Біфрен являє собою засіб, який, по суті, не має аналогів серед похідних ГАМК і нейротропних препаратів загалом. Окрім того, за рахунок своєї клітинної (нейрональної) дії Біфрен підвищує адаптаційний потенціал нейронів, покращує енергетичний обмін і посилює синтез макроергічних сполук (АТФ, АДФ), нормалізує співвідношення аеробних та анаеробних процесів [4, 7]. Біфрен також значно покращує показники оперативної пам'яті, асоціативного експерименту, коректурного тесту, тобто має позитивний комплексний мнемотропний ефект і виражену психоенергізувальну дію [7].



С.Г. Бурчинський

Терапевтичний потенціал Біфрену проявляється суттєвим підвищенням розумової та фізичної працездатності (насамперед на тлі вираженості типових для невротичних розладів симптомів фізичної / психічної астенії), зменшенням відчуття напруги й страху, емоційної лабільності, вираженістю симптомів фізичної / психічної астенії, а також покращенням якості життя загалом [11, 13]. Крім того, Біфрен на відміну від інших ноотропів (пірацетам, аміналон) проявляє свою ноотропну дію вже в перші дні лікування, а при застосуванні класичних ноотропів аналогічний ефект спостерігається лише на 2-3-му тижні прийому. Також Біфрену властивий нетиповий для класу ноотропів та анксиолітиків прямий вегетостабілізуючий ефект (насамперед щодо стабілізації функцій серцево-судинної системи в рамках артеріальної гіпертензії та різних клінічних проявів вегетативної дисфункції за хронічного стресу) [8, 9].

Цілком винятковою властивістю для ноотропного й анксиолітичного препарату є анагетичний ефект Біфрену [10], особливо якщо згадати про частоту і вираженість психогенних больових синдромів за стрес-індукованих соматоформних розладів, який, очевидно, реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, задіяні в проведенні больових імпульсів, – активація ГАМК- / опіатергічних систем у ЦНС, збільшення утворення енкефалінів, зниження активності структур таламуса – своєрідного підкіркового колектора відчуття болю (спіноталамічні провідникові шляхи).

Крім того, Біфрен завдяки своїй схожості з природними метаболітами організму не є ксенобіотиком, тому не має жодних побічних ефектів (за винятком випадків індивідуальної непереносимості), що дозволяє широко застосовувати його:

✓ **як терапевтичний засіб** за всіх форм стрес-залежної патології (психосоматика, неврози, цереброваскулярна патологія), які супроводжуються тривожними проявами та когнітивними порушеннями, психогенними больовими синдромами;

✓ **як фармакопрофілактичний засіб** в осіб, котрі перебувають в умовах хронічного стресу, з наявністю тривоги та когнітивної дисфункції на донозологічному рівні, з метою гальмування подальшого розвитку тієї чи іншої форми стрес-залежної патології.

Отже, застосування Біфрену цілком відповідає тим психологічним і медико-соціальним викликам, які наразі існують в Україні. Можливість одночасної корекції тривожної, когнітивної та астенічної симптоматики, мінімізація поліпрагмазії, високий ступінь безпеки лікування, що ставить Біфрен на провідні позиції серед найбільш затребуваних наразі лікарських засобів в українському суспільстві.

Додатковою перевагою Біфрену є простота та зручність застосування – по 1-2 таблетки 0,25 г 3 р/добу протягом 4-6 тиж із можливістю повторного курсу 2-3 р/рік.

Доцільно зазначити, що в спеціальному відкритому проспективному вітчизняному клінічному скринінговому дослідженні за програмою БАЛАНС було підтверджено ефективність Біфрену як засобу анксиолітичної та вегетостабілізуючої терапії у >98% пацієнтів із різними психосоматичними захворюваннями, що є беззаперечним доказом високої клінічної цінності цього засобу, яка суттєво перевершує аналогічні показники результатів лікування іншими протитривожними засобами [6].

Варто підкреслити, що актуальність проблеми нервових і психічних розладів в Україні найближчим часом неухильно зростатиме, тому саме лікарям первинної ланки особливо важливо знати критерії вибору конкретного лікарського засобу в конкретного пацієнта. І саме фенібут (Біфрен) може в багатьох випадках допомогти вийти із замкненого кола патогенезу тривожних та когнітивних порушень, а також сприяти поверненню значної кількості осіб до повноцінного соціального життя.

Список літератури знаходиться в редакції.

P.B. Murphy, G. Kasotakis, E.R. Haut і співавт.

НПЗП для лікування гострого болю після травми. Практичні настанови фахових асоціацій США

Опіюючі засоби традиційно використовуються для знеболювання після травм, однак з їхнім застосуванням пов'язані проблеми зловживання, звикання та обмеженого доступу. Альтернативою є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), але їхня безпека й ефективність для контролю гострого болю після переломів чітко не встановлені, адже й досі тривають дискусії щодо потенційних ризиків. Найтривожнішою побічною дією НПЗП у контексті ортопедичної травми є незрошення перелому. Нещодавно експерти двох фахових асоціацій США – Східної асоціації хірургії травми (EAST) і Асоціації ортопедичної травми (OTA) – провели систематичний огляд із метааналізом, а також розробили доказово обґрунтовані рекомендації з обрання НПЗП для пацієнтів із травматичними переломами.

Запитання для вивчення

Аналіз доказів і розробку рекомендацій проводили за методологією GRADE. Спочатку робоча група EAST/OTA сформулювала шляхом голосування запитання для вивчення, що враховували цільову популяцію пацієнтів (P), досліджувані втручання (I), контроль (C) та бажані клінічні результати (O) – метод PICO.

→ Таких запитань було три:

РІСНО 1: Чи слід застосовувати НПЗП у дорослих пацієнтів із травматичним переломом порівняно зі схемами знеболювання без НПЗП для покращення знеболювання та скорочення застосування морфіну без збільшення ризику незворотних переломів і частоти гострого ураження нирок?

РІСО 2: Чи слід використовувати кеторолак у дорослих пацієнтів із травматичним переломом порівняно зі схемами знеболювання без кеторолаку для покращення знеболення та скорочення застосування морфіну без збільшення частоти незрощень?

РІСО 3: Чи слід застосовувати селективні НПЗП (інгібітори ЦОГ-2) у дорослих пацієнтів із травматичним переломом порівняно зі схемами знеболювання, які включають неселективні НПЗП, для покращення знеболення та скорочення застосування морфіну без збільшення ризику незрошення переломів?

Для пошуку відповідей були проведені систематичний огляд літератури та метааналіз узагальнених даних клінічних досліджень.

Систематичний огляд

18 березня 2020 року було виконано пошук публікацій у базах даних MEDLINE, Embase, Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень і Web of Science з подальшими оновленням пошуку 25 лютого 2021 року. Пошук вели за такими ключовими словами: НПЗП, опіоїди, ортопедичні процедури, перелом (у різних ітераціях і комбінаціях). До аналізу включали дослідження за участю дорослих (віком ≥ 18 років) пацієнтів із будь-яким переломом, у яких вивчали безпеку і ефективність НПЗП та опіоїдів. Усього було включено та проаналізовано 19 випробувань, більшість з яких проводилися в США (з них 10 були проспективними рандомізованими контрольованими дослідженнями).

Всі НПЗП

Дев'ять досліджень вивчали вплив НПЗП на ризик незрошення переломів. Більшість випробувань (n=6) не виявили зв'язку між НПЗП і незрошенням. Із 3 досліджень, які продемонстрували цей небажаний ефект, 2 – це випробування довгострокового (6 тиж) застосування індометацину для профілактики гетеротопічної осифікації. Під час проведення декількох випробувань досліджували інші фактори ризику, які можуть бути пов'язані з незрошенням, включаючи вживання тютюну, ожиріння та застосування інших ліків, як-от опіоїди.

Всім досліджень було включено до метааналізу. Загалом 51 687 пацієнтів отримували НПЗП, а 581 702 – ні. Частота нерозрив переломів становила 2,99% у групі НПЗП порівняно із 2,18% у групі без НПЗП (відношення шансів 1,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,04 до 2,01). Гетерогенність випробувань виявилася дуже високою ($I^2=93\%$) і статистично значущою ($p<0,03$). Абсолютна різниця частоти нерозрив у пацієнтів, які отримували або не отримували НПЗП, за результатами аналізу становить $<1\%$. Ця дуже незначна різниця переважується зменшенням застосування опіоїдів і покращенням анальгезії. Деякі дослідження НПЗП із більшою тривалістю (>30 днів) продемонстрували зв'язок із нерозривом, але залишається незрозумілим, чи були у цих хворих складні переломи, які потребували додаткового знеболення, чи дійсно саме НПЗП зумовили патологічне незагоєння. Причинно-наслідковий зв'язок неможливо визначити з актуальної літератури.

П'ять досліджень вивчали вплив НПЗП на вживання опіоїдів в еквівалентах морфіну (ОМЕ). Через різницю в звітах про ОМЕ лише 2 дослідження можна було включити для кількісного синтезу даних ОМЕ через 7 днів. За результатами аналізу спостерігалось значне зниження ОМЕ через 7 днів у пацієнтів, які для знеболення додатково приймали НПЗП (-56 мг ОМЕ, 95% ДІ від -88 до -24), із помірною гетерогенністю досліджень ($I^2=48\%$; $p=0,17$).

Кеторолак

Три дослідження вивчали використання кеторолаку у пацієнтів із травматичними переломами. Зокрема, McDonald і співавт. (2020) рандомізували 128 хворих із фіксацією або переломами шийколати для отримання 30 мг кеторолаку внутрішньовенно під час операції та 20 таблеток кеторолаку по 10 мг (загалом за час лікування. – **Прим. ред.**) після операції з інструкцією приймати по 1 таблетці кожні 6 год. Додатково обом групам призначали 81 мг ацетилсаліцилової кислоти для профілактики тромбозу глибоких вен. Споживання опіоїдів було нижчим у пацієнтів, рандомізованих для отримання кеторолаку: 21 ОМЕ порівняно із 29 ОМЕ в контрольній групі; різниця є статистично значущою при $p=0,04$. Показники болю також виявилися нижчими на 1-3-й день після операції у пацієнтів, які отримували кеторолак. Не спостерігалось різниці в часті хворих із повним зрощенням переломів: 83% у групі кеторолаку порівняно із 77% у контрольній групі через 12 тиж, тобто кеторолак забезпечував ефективне знеболення, економію опіоїдів і не збільшував ризику незрощення.

Хи та співавт. (2016) рандомізували 63 пацієнтів для отримання післяопераційної помпи, що містить кеторолак + суфентаніл, або лише суфентаніл. Не було значної різниці у вираженості болю через 48 год, але в групі кеторолаку застосовувалося значно менше суфентанілу.

Ефtekharіan і співавт. (2017) рандомізували пацієнтів із переломами нижньої щелепи для отримання одноразової дози 70 мг коретолу чи плацебо в післянаркозному відділенні за появи болю. Спостерігалоса значне зниження потреби в аналгетиках у групі коретолу, але не було різниці в інтенсивності болю в будь-які моменти часу.

Через відсутність достатньої кількості досліджень не вдалося провести метааналіз.

Селективні НПЗП

Jeffcoach та співавт. (2014) повідомляли про ретроспективне когортне дослідження пацієнтів із переломами стегна, гомілки та/або плечової кістки. Серед хворих, які отримували НПЗП (12%), більшість приймали неселективні НПЗП (93% – кеторолак або ібупрофен), у 7 пацієнтів (4%) спостерігалася незрощення. Лише 9 хворих отримували селективні НПЗП; у жодного з них не спостерігали незрощення.

George та співавт. (2020) проаналізували дані приватного медичного страхування протягом 15-річного періоду для пацієнтів із переломами довгих кісток і 1-річними даними спостереження. Із 2411 хворих, котрі отримували інгібітор ЦОГ-2, у 69 (2,9%) спостерігалось незрошення порівняно із 387 (1,7%) у 22 590 пацієнтів, які отримували несе-лективні НПЗП. Частота незрошення в цій когорті була схожою на таку незрошення в пацієнтів, які взагалі не отримували НПЗП (1,5%).

Ortiz і співавт. (2014) рандомізували хворих із закритими переломами щиколотки на прийом кеторолаку, диклофенаку чи еторикоксибу. Не виявилось різниці у візуальних аналогових оцінках болю для жодного із НПЗП.

Через відсутність інших досліджень не вдалося провести метааналіз.

Рекомендації

На основі аналізу доказів робоча група EAST/OTA видала такі рекомендації:

РІСО 1: Ми умовно рекомендуємо використовувати НПЗП у знеболювальних схемах для дорослих пацієнтів із травматичним переломом. Незважаючи на низьку загальну якість доказів, за допомогою більшості випробувань продемонстровано відсутність зв'язку між НПЗП і незрошенням. За результатами проведення більших та краще контрольованих досліджень виявлено відсутність підвищеного ризику незрошення порівняно з іншими анальгетиками, в т. ч. опіоїдами. Спостерігався явний вплив НПЗП на зменшення гострого болю та застосування опіоїдів. 8 членів робочої групи проголосували за сильну рекомендацію, 11 авторів – за умовну.

РІСКО 2: Ми умовно рекомендуємо використовувати кеторолак у схемах знеболювання для дорослих пацієнтів із травматичним переломом. Кеторолак пов'язаний зі зменшенням використання опіоїдів і покращенням післяопераційної аналгезії, при цьому кеторолак не збільшує ризику незрошення. 5 авторів проголосували за сильну рекомендацію, 14 – за умовну.

РІСО 3: Ми не можемо надати рекомендацій щодо переважного обрання селективних НІПЗП (інгібіторів ЦОГ-2) проти неселективних НІПЗП у схемах знеболювання для дорослих пацієнтів із травматичним переломом через незначну кількість досліджень. 4 автори проголосували за сильною рекомендацією, 2 – за умовну, 13 – за її відсутність.

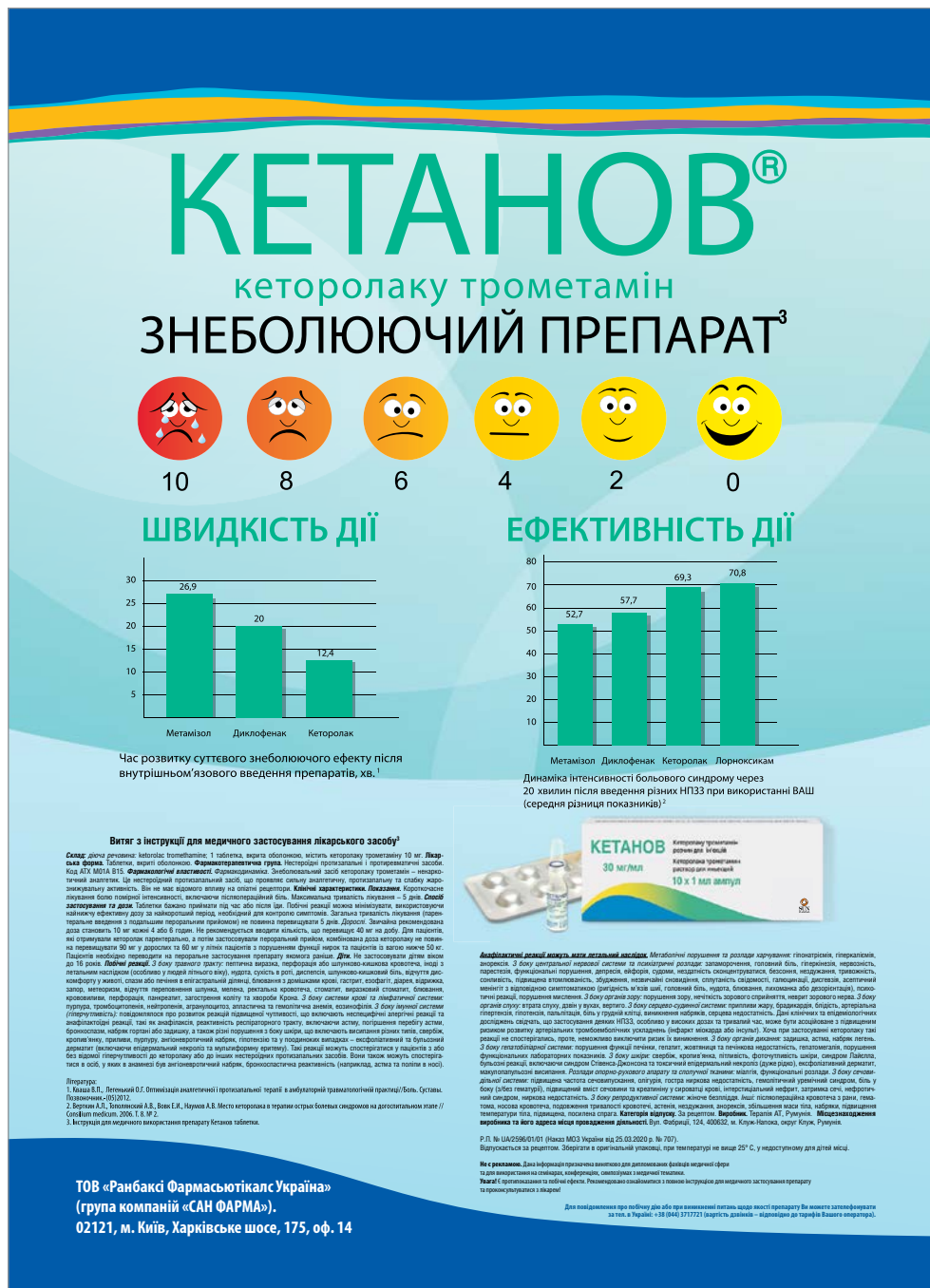
Murphy P.B., Kasotakis G., Haut E.R. et al.
Efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory
 drugs (NSAIDs) for the treatment of acute
 pain after orthopedic trauma: a practice management
 guideline from the Eastern Association for the Surgery
 of Trauma and the Orthopedic Trauma Association.
 Trauma Surg Acute Care Open. 2023 Feb 21;
 8 (1): e001056. doi: 10.1136/tsaco-2022-001056.

Адаптований переклад з англ.
Ігоря Петренка

3v

ДОВІДКА «ЗУ»

Кеторолак виокремлюється в класі НПЗП своїм відомим знеболювальним ефектом, що робить його препаратом вибору для полегшення гострого болю, спричиненого травмами та хірургічними втручаннями. Зокрема, в Україні кеторолак представлено в тому числі препаратом Кетанов у таблетованій та ін'єкційній формах. 1 таблетка Кетанов містить кеторолаку трометаміну 10 мг, розчин для ін'єкцій – кеторолаку трометаміну 30 мг/мл (по 1 мл в ампулі). Препарат показаний для короткочасного (до 5 днів) лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. Наявність двох шляхів введення дозволяє застосовувати Кетанов ступінчато, тобто з ін'єкцій у ранньому післяопераційному періоді чи в гострому періоді травми (до 2 днів), з подальшим переходом на прийом таблеток. Препарат можна вводити кожні 4 або 6 год для забезпечення стабільної аналгезії залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта.



Сучасний погляд на діагностику та лікування посттравматичного стресового розладу

Війна, розв'язана РФ проти України, є потужним травмувальним чинником, що ушкоджує психічне здоров'я населення. Вплив мають не лише бойові дії та терор, а й економічний тиск, різноманітні технології спотворення інформації, а також використання проти України шантажу (ядерного, енергетичного тощо).

У квітні відбулася науково-практична конференція «Психіатрія, наркологія, клінічна психологія та загальна медична практика: міждисциплінарні питання сучасності», на якій виступила проректорка з науково-педагогічної та навчально-методичної роботи Київського медичного університету, доктор медичних наук, професор Ольга Ігорівна Осокіна з доповіддю «Посттравматичний стресовий розлад у період воєнного часу: клініка, діагностика, сучасні підходи до терапії».



О.І. Осокіна

Згідно з DSM-V до травматичної події належать фактична загибель чи загроза смерті, серйозна травма чи сексуальне насильство, безпосередня участь або спостереження за травматичною подією особисто, засвоєння досвіду, коли травматична подія сталася з близькою людиною, передача досвіду про участь у екстремальній події з перших рук (від близьких, сусідів, друзів). Основними видами травматичних подій є війна, масове інтерперсональне насильство, стихійні лиха та техногенні катастрофи, пожежі, дорожньо-транспортні пригоди, сексуальне/фізичне насильство (незнайомою особою чи внутрішньосімейне), присутність під час насильства чи самогубства, скривдження дітей (фізичне/сексуальне та часто супутнє емоційне скривдження), медичні хвороби з раптовим розвитком загрози життю, спостереження за травматизацією інших осіб і наслідками травми.

Типовими реакціями на травму є посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), депресія, горювання, хронічний біль, зловживання алкоголем або іншими психоактивними речовинами, суїцидальна небезпека, порушення загального функціонування, соматичні розлади.

Існують травми 1 типу (одиничний випадок, гостра загроза життю, несподівана подія) та 2 типу (повторювані, тривалі травми, непередбачуваний перебіг). Травми 1 типу частіше пов'язані з дорожньо-транспортними пригодами, професійною діяльністю (пожежники, поліція), виробництвом, короткостроковими природними катастрофами, злочинним фізичним насильством, сексуальним насильством тощо. Травми 2 типу можуть бути пов'язані з тривалими природними й техногенними катастрофами, сексуальним і фізичним насильством у дитячому віці, захопленням заручників, військовим досвідом, катуванням і політичним позбавленням волі, тюремним ув'язненням.

➔ **За Міжнародною класифікацією хвороб виділяють декілька видів психічних розладів, що пов'язані з травмою та стресом:**

- F 43.0 – гостра реакція на стрес;
- F 43.1 – ПТСР;
- F 43.2 – розлад адаптації;
- F 43.8 – інші реакції на стрес;
- F 43.9 – реакція на тяжкий стрес, не уточнена.

Гостра реакція на стрес розвивається протягом 1-48 год від моменту травми. Інші реакції на стрес – від 48 год до 1 міс. Діагноз ПТСР має встановлюватися не раніше ніж через 1 міс від моменту травми.

Треба мати на увазі, що реакція людей на травму є дуже різною й наслідки для психічного здоров'я теж можуть бути різні – від відсутності негативного впливу до дуже виразних наслідків. Також не всі мають ПТСР після травматизації. Із тих дорослих осіб, що пережили травму, приблизно 20% мають ПТСР (8% чоловіків і 20% жінок). Із дітей, що пережили травму, близько 30% мають ПТСР. Тобто від 70 до 80% осіб не матимуть ПТСР після травмувальної події. Переважна частина тих, хто матиме ПТСР,

зцілиться без жодного лікування протягом року. Проте не слід мінімізувати проблему: 20-30% тих, хто пережив психотравму, матимуть ПТСР, а частина з них – хронічний перебіг і значну інвалідизацію.

Важливо пам'ятати, що ПТСР зумовлений не самим травматичним переживанням, а неадекватною емоційною обробкою травматичної події. У патогенезі ПТСР лежить порушення інтеграції пам'яті, системи тривоги та регуляції емоцій. Одним із механізмів патогенезу ПТСР є дисоціація.

Дисоціація – це процес порушення інтеграції психічних функцій, які зазвичай є поєднаними між собою (свідомість, пам'ять, емоції, сенсорне сприйняття, моторні функції, ідентичність та особистість, навички). Дисоціація є способом виходу з травматичної ситуації, з якої немає іншого виходу, і переважно (але не завжди) пов'язана з психотравмою.

Важливу роль у формуванні симптомів ПТСР має мигдалеподібне тіло. Воно відповідає за первинну швидку оцінку ситуації та генерацію емоційних і поведінкових реакцій. За небезпечної події мигдалеподібне тіло разом із первинними сенсорними зонами кори утворює так звану гарячу пам'ять, яка сигналізує про гостру небезпеку. Такі минулі емоційно заряджені спогади можуть відчуватися повторно наче в реальному часі. Під впливом викиду норадреналіну травматична пам'ять викликає сильні емоції та реакції тіла з гіперактивацією й поведінкою за типом утечі чи нападу.

➔ **До діагностичних критеріїв ПТСР належать:**

① Наявність травматичної події; подія вважається травматичною, якщо вона становить небезпеку для життя, якщо відбувається кумуляція травматичних подій, почуттів у короткому відрізок часу, а також за нестачі ресурсів організму й неможливості впоратися з травмою.

② Повторне вторгнення травматичних спогадів – інтрузії (спогади минулого з'являються та сприймаються як «тут і тепер», тривають від кількох секунд до кількох хвилин), флешбеки (малий зв'язок із «тут і тепер», сильні фізичні відчуття тривають від кількох секунд до кількох хвилин; часто бувають зорові у вигляді картинок) або ретроспекції (немає зв'язку з «тут і тепер», поширені надмірні фізичні відчуття, тривають від кількох хвилин до годин) (1 симптом).

③ Симптоми уникнення спогадів (комп'ютерна залежність, ігromанія, ізоляція від людей і конкретних місць, бажання ризику, зловживання алкоголем, спроби суїциду, повне занурення в роботу) (1 симптом) + наявність тригерів (запахи, звуки, місце) та спроби їх уникнути.

④ Негативні когнітивні (негативне переконання про себе, втрата довіри до інших) і емоційні (втрата радості, сенсу, депресія, апатія, сором, почуття провини, злість) порушення (2 симптоми).

⑤ Симптоми гіперзбудження та порушення концентрації (повторні кошмарні сни, роздратованість, гнів, агресія, настороженість, відчуття «низького старту»,

неможливість зосередитися, коливання тиску, пітливість, тремор тощо) (2 симптоми).

Важливі умови: симптоми тривають понад 1 міс від моменту травми та призводять до виразного дистресу.

Виокремлюють гострий ПТСР (триває більш як 1 міс і менш як 3 міс), хронічний ПТСР (триває понад 3 міс) і відстрочений ПТСР (з'являється через 6 міс після травми).

Порушеннями функціонування при ПТСР є порушення сексуальних стосунків, висока захворюваність на серцево-судинні, легеневі, ревматичні захворювання, конфлікти вдома, з друзями та на роботі, підвищена суїцидальна небезпека, зниження соціально-економічного статусу (втрата роботи, скорочення доходів).

Треба мати на увазі, що почуття шоку після травми є нормальним і часто люди можуть відновлюватися самостійно за допомогою внутрішніх і зовнішніх ресурсів (обговорювання події з близькими, час на себе, хобі, розроблення та дотримання режиму тощо). Водночас симптоми, які тривають понад 1 міс, можуть бути кваліфіковані як ПТСР і потребують допомоги професіоналів.

Рекомендованими втручаннями при ПТСР є травмофокусована психотерапія (8-12 сесій, де експозиція триває 45 хв) і EMDR. Ліки (невеликі дози антидепресантів і снодійні препарати) можуть відігравати допоміжну, але не основну роль. Основною формою допомоги дітям також має бути травмофокусована психотерапія.

Не рекомендується робити дебрифінг після травми. Також не рекомендується проводити нетравмофокусовану терапію (треба попереджати пацієнта про відсутність доказів її ефективності).

Снодійні призначаються в разі значних порушень сну. Ліки при ПТСР призначаються лише тоді, коли пацієнт відмовляється від психотерапії, або додатково за тяжкої форми розладу й недостатнього ефекту психотерапії. Коефіцієнт ефективності (КЕ) фармакотерапії становить 0,42 (вважається незначним), водночас КЕ психотерапії – 1,14 (понад 0,8 вважається високим).

Найефективнішими видами психотерапії є когнітивна реструктуризація (КЕ 1,40), експозиційна терапія (КЕ – 1,27), NET (КЕ 1,25), когнітивна терапія (КЕ 1,22), когнітивно-поведінкова терапія (КЕ 1,09), EMDR (КЕ 1,08) (Jonas et al., 2013).

Протипоказаннями до активації травматичної пам'яті є відсутність ПТСР, гостра травма з виразною емоційною дестабілізацією та відсутність належних навичок емоційної регуляції (людина не може впоратися з емоціями), тяжка депресія, психоз, суїцидальність, залежність від психоактивних речовин, дуже сильний стійкий дистрес – глибока пригніченість, сором, провини, гнів.

Необхідною умовою для початку лікування травми є накопичення ресурсу. Ресурси – це об'єкти, дії або спогади, що викликають певний емоційний стан (підсилюють і наповнюють людину). Ресурс потрібен для того, щоб інтегрувати травму. Травма дуже часто може «перекривати» доступ

до ресурсів, тому важливо відновити його. Для цього треба складати разом із пацієнтом список його ресурсів активностей і планувати їх цілеспрямоване втілення.

До обстеження при ПТСР входять збір скарг і травмоспецифічного анамнезу (опис травматичної події, її наслідків, її сприйняття, симптомів ПТСР, способів копіюгу, реакцій соціального оточення тощо), загальне клінічне обстеження (діагноз і диференційний діагноз, скринінг інших психіатричних розладів), дослідження соціального середовища, ресурсів і джерел підтримки пацієнта, травмоспецифічний анамнез із дитинства, а також історія життя та розвитку. Крім того, можуть бути використані додаткові стандартизовані опитувальники (IES, DES, PCI). Важливе значення має психоосвіта пацієнта.

➔ **Протокол травмофокусованої терапії передбачає три етапи:**

● фаза стабілізації (психоосвіта, активація ресурсів і навчання технікам копіюгу); мета – навчитися дистанціюватися від травми й отримати контроль над симптомами ПТСР, навчитися впізнавати свої тригери й уникати або впоратися з ними, знайти, активувати та накопичити ресурси; пацієнту важливо зрозуміти, що таке ПТСР і як формуються його симптоми;

● фаза роботи з травмою (техніка повторного переживання травми в уяві й техніка експозиції до тригерів); мета – зменшити силу емоційного впливу травматичної ситуації завдяки збиранню до купи та «склеюванню» всіх фрагментів пам'яті в одну історію з проживанням декілька разів цієї історії в уяві зі вплітанням у неї конструктивніших думок для корекції негативних наданих значень;

● фаза відновлення – створення нової сторінки життя (оплакування втрат, прощення, винесення уроків із пережитого, переосмислення цінностей, адаптація до змін).

Експозиційна терапія при ПТСР ефективна, якщо первинною емоцією є страх (ефект – 90%), але малоефективна, якщо страх не є первинною емоцією (ефект – 15%) (Grunert et al., 2008). Треба пам'ятати, що ПТСР може бути пов'язаний із низкою інших емоцій – тривогою, сумнівом, горем, провинною, гнівом тощо. Використання в цих випадках когнітивної реструктуризації має бути спрямоване на зміну негативних думок і дисфункціональних переконань про світ, майбутнє, себе й інших людей. Метод когнітивної реструктуризації допомагає подолати почуття провини, сорому, негативного ставлення до себе, які часто заважають зціленню, блокують процес експозиції з травматичним досвідом і зумовлюють процес уникнення.

Профілактикою й необхідною умовою зцілення від ПТСР є розвиток стресостійкості (резиліентності). Вона включає ефективні поведінкові стратегії копіюгу, ресурсні емоційні стани, когнітивну гнучкість і рефреймінг, усвідомлення цінностей, цілей і сенсу життя, духовність, соціальні ресурси та соціальну компетентність.

Підготував **Олександр Соловійов**

Хронічний стрес і когнітивні порушення: як розірвати хибне коло

Через минулу пандемію COVID-19 та нинішню повномасштабну воєнну агресію РФ проти України значно збільшився вплив факторів стресу на населення, що спричинило значне зростання кількості ускладнень, зумовлених хронічним стресом, як-от депресія, когнітивні порушення, соматичні захворювання. Ця проблема потребує всебічної уваги науковців і спеціалістів-практиків. У березні відбувся черговий семінар проєкту «Академія сімейного лікаря», в рамках якого начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Мар'яна Миколаївна Селюк представила доповідь, присвячену особливостям діагностики та лікування зумовлених стресом когнітивних порушень. Пропонуємо нашим читачам огляд її доповіді у форматі «запитання – відповідь».



М.М. Селюк

? Наскільки високою нині є розповсюдженість стресу серед населення України і якими є його наслідки?

Стрес – це неспецифічна захисна реакція організму у відповідь на несприятливі зміни навколишнього середовища. Дуже часто саме він стає основною причиною розвитку депресії. Загальнонаціональне дослідження з вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань STEPS (2019) показало, що кожний 8-й дорослий в Україні (12,4%) повідомляв про симптоми, які відповідають клінічному діагнозу депресії, при цьому лише 3% мають верифікований діагноз депресії. Це свідчить про те, що пацієнти рідко звертають увагу на прояви депресії та звертаються по допомогу до лікарів. Саме тому спостерігається значна кількість розладів і ускладнень, спричинених депресією. Сучасні психологи стверджують, що ¾ населення промислово розвинених країн помирають через стреси.

Останніми роками значно зросла кількість факторів виникнення стресу. Опитування Gradus (2022) продемонструвало, що останнім часом стрес або сильну знервованість відчували ≈71% опитуваних, причому найбільше стрес відчували жінки (79%) і люди віком 25-34 роки

(76%). Отже, війна пов'язана з постійним емоційним напруженням і стресом, що зумовлює надмірне збудження нервової системи, підвищену секрецію глюкокортикоїдів. Це, своєю чергою, спричиняє підвищення ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і зниження когнітивних функцій.

Фізіологічними наслідками стресу є підвищення артеріального тиску, головний біль напруж, зниження імунітету, втома, задишка, печія, біль у шлунку тощо. До емоційних наслідків належать тривожність, роздратування, депресія. Когнітивні наслідки – сплутаність думок, неможливість зосередитися та діяти конструктивно, необдумані рішення, нерішучість. Поведінкові наслідки – безсоння, жахи, схильність до алкоголю та куріння.

? Якими є механізми розвитку ускладнень стресу?

На тлі стресу часто розвивається стрес-індукована артеріальна гіпертензія. Механізм її розвитку пов'язаний з активацією симпатичної нервової системи (СНС), яка стимулює синтез і вивільнення реніну нирками. Збільшується утворення ангіотензину II.

Ангіотензин II може прямо стимулювати СНС. Підвищення концентрації катехоламінів крові, активація α₁- і β-адренорецепторів зумовлює збільшення тону артерій і частоту серцевих скорочень. З'являється дисфункція ендотелію, підвищується артеріальний тиск, а також рівень холестерину та тригліцеридів, порушується толерантність до глюкози (інсулінорезистентність), знижуються когнітивні функції.

Подальший розвиток цього стану здебільшого залежить від поведінки пацієнта. Криз зумовлює стрес і відчуття розгубленості, після чого відбуваються мобілізація та спротив впливу кризи, який має два варіанти: ефективну діяльність в умовах кризи чи відмову від неї. Остання спричиняє зниження когнітивних функцій, деструктивні дії та занурення в депресію. Варто нагадати слова Віктора Франкла про поведінку в'язнів концтабору: «Першими ламалися ті, хто вірив, що скоро все закінчиться. Після них – ті, хто не вірив у те, що це колись закінчиться. Виживали ті, хто фокусувався на своїх діях без очікування того, що може чи не може статися».

? Яким має бути алгоритм діагностики когнітивних порушень?

Слід пам'ятати, що когнітивні дії мозку – це здатність розуміти, пізнавати, вивчати, усвідомлювати, сприймати, переробляти зовнішню інформацію. Вони включають інтелект, увагу, пам'ять, гнозис (сприйняття інформації та її обробка), праксис (засвоєння з досвіду навички цілеспрямованої рухової активності), навчання, мову. Стрес, вік та інші фактори зумовлюють когнітивний дефіцит. Це стан, для якого характерні сповільнене мислення, зниження уваги, сповільнення мови, погіршення пам'яті щодо нових подій, порушення орієнтування в незнайомому місці, планування, організації та контролю діяльності.

Когнітивні порушення розподіляються за часом розвитку та перебігом (гострі, підгострі, хронічні), тяжкістю (легкі, помірні, глибокі), характером (розлади уваги, пам'яті, мови тощо).

Першим проявом когнітивних розладів зазвичай є порушення уваги. Виконавчі функції, швидкість опрацювання матеріалу, порушення пам'яті можуть бути вторинними.

До факторів розвитку помірних когнітивних порушень належать вік >55 років, стрес, захворювання серцево-судинної системи, метаболічні захворювання, відсутність постійних розумових занять.

Грубі когнітивні порушення розвиваються в літньому віці: >56 років – 5-8%, >80 років – 20% (за даними мирного часу).

Наслідками когнітивних розладів є зниження якості життя, утруднення реабілітації, підвищення ризику інфаркту / інсульту, зниження якості життя родичів пацієнта.

Діагностичні критерії синдрому помірних когнітивних порушень:

- когнітивні порушення за словами пацієнта чи його найближчого оточення (останнє має переважати);
- ознаки погіршення когнітивних здібностей порівняно з індивідуальною нормою для цього індивідуума, що відбулися нещодавно;
- об'єктивні свідчення когнітивних порушень, отримані за допомогою нейропсихологічних тестів;
- немає порушень звичних для пацієнта форм повсякденної активності, але можуть бути труднощі в складних видах діяльності;
- деменція відсутня (результат короткої шкали оцінки психічного статусу становить не менше 24 балів).

Стандартними оцінювальними шкалами є MMSE (Mini-mental State Examination) і MoCA (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій). За браком часу можна використовувати тест Mini-Cog.

MPT візуальна шкала Fazekas використовується для визначення ступеня лейкоареозу (відсутній, м'який, помірний, тяжкий). Функціональна нейровізуалізація дозволяє визначити стан роботи певних ділянок мозку, що відповідають за мову, рух, зір, пам'ять.

За допомогою нещодавніх досліджень виявлено, що в групі хворих із низьким рівнем когнітивних функцій і низьким / високим рівнем ССЗ виживаність є значно меншою, ніж серед пацієнтів із високим рівнем когнітивних функцій (за наявності того самого ступеня кардіоваскулярних захворювань). Когнітивний статус суттєво впливає на рівень прихильності до лікування, отже, й на якість життя. Було продемонстровано, що стан когнітивних функцій значно впливає на прогноз при кардіоваскулярних захворюваннях (Lorpinzi et al., 2017).

В основі когнітивних порушень лежать механізми складних, функціональних та структурних змін у дрібних і великих кровоносних судинах головного мозку. Гіпертензивно-залежна когнітивна дисфункція розвивається внаслідок дисбалансу в авторегуляції мозкового кровотоку та церебральних судинних змін (Tadic M. et al., 2016).

? Які засоби довели ефективність у лікуванні когнітивних порушень?

Перевіреним часом препаратом для лікування когнітивних порушень є Кавінтон® Форте (активна речовина – вінпоцетин), що має низку ефектів і стимулює церебральний метаболізм, а також покращує утилізацію глюкози, кисню, темпів синтезу АТФ. Водночас Кавінтон® стабілізує кровообіг головного мозку шляхом покращення реологічних властивостей крові; також він інгібує захоплення аденозину, спричиняє вазодилатацію, підвищує внутрішньоклітинний рівень цГМФ у гладкій мускулатурі судинної стінки. Кавінтону Форте притаманні нейропротекторна та ноотропна дія, а також антиоксидантний ефект (пригнічує утворення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів, зменшує окислювальний стрес). Окрім того, цей препарат проявляє властивості антагоністів кальцію.

Проводилися дослідження результатів тривалого (3 р/день протягом 90 днів) лікування Кавінтоном пацієнтів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, мали дисциркуляторну енцефалопатію та артеріальну гіпертензію. Вони продемонстрували переваги тривалого лікування порівняно з короткостроковим. Клінічно це виражалося в покращенні виконання нейропсихологічних тестів. Водночас на МРТ спостерігалися покращення ділянок, що відповідають за когнітивні функції розширення цих зон, і підсилення їхньої активації.

Слід також підкреслити, що Кавінтон® Форте є безпечним препаратом: це було підтверджено випробуваннями з оцінки безпеки, які містили дані про десятки тисяч пацієнтів і продемонстрували, що навіть ті небажані ефекти, які виникали найчастіше, реєструвалися із частотою <1%.

Отже, препарат Кавінтон® Форте є ефективним і безпечним рішенням для профілактики та лікування змін когнітивних функцій, зокрема в умовах хронічного стресу.

Підготував **Олександр Соловій**



Оригінальний препарат Кавінтон

Форте

Думай про майбутнє:
зберігай ясність
мислення

30 мг на добу
Кавінтону Форте
покращують
когнітивні функції
пацієнтів
з артеріальною
гіпертензією
за шкалою MMSE¹



Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Склад. Діюча речовина: вінпоцетин; 1 таблетка містить 10 мг вінпоцетину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Вінпоцетин. Код АТХ N06B X18. **Показання.** Неврологія. Для лікування різних форм цереброваскулярної патології: стан після перенесеного порушення мозкового кровообігу (інсульту), вертебробазиллярної недостатності, судинної деменції, церебрального атеросклерозу, посттравматичної і гіпертонічної енцефалопатії. Сприяє зменшенню похилої і неврологічної симптоматики при цереброваскулярній патології. Офтальмологія. Для лікування хронічної судинної патології судинної оболонки ока та сплывки. Оториноларингологія. Для лікування старечої тугоухості перцептивного типу, хвороби Меньєра та шуму у вухах. **Протипоказання.** Витягнутість, період годування груддю. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Застосування препарату дітям протипоказано (через відсутність даних відповідних клінічних досліджень). **Побічні реакції.** Кавінтон Форте є безпечним препаратом, що було підтверджено дослідженнями з оцінки безпеки, які включали дані про десятки тисяч пацієнтів і продемонстрували, що навіть ті небажані ефекти, які виникали найчастіше, реєструвалися з частотою менше 1%. Нечасто виникають (>1/1000 – <1/100) гіперхолестеринемія, головний біль, вертиго, артеріальна гіпотензія, дискомфорт у животі, сухість у роті, нудота, зниження артеріального тиску. **Уважка.** По 15 таблеток у блистері. 2 або 6 блистерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАТ «Гедон Ріхтер». Р.л.: No UA/4854/01/01, Наказ МОЗ України No 938 від 14.05.2021.

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

1. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189–98.

ГЕДЕОН РІХТЕР

Представництво «Ріхтер Гедон Норт» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-5.

Тел.: (044) 389-39-50 (f-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Характеристика та визначення рівня фактора VIII при порушенні системи згортання крові

Продовження. Початок на стор. 13.

Теназний (фактори IXa, VIIIa, X) та протромбіназний комплекси (фактори Xa, Va, протромбін) збираються разом на поверхні мембран активованих тромбоцитів за наявності іонів кальцію. Фактор Xa та тромбін продукуються теназою та протромбіназним комплексом. Зв'язування факторів IXa, X/Xa та протромбіну із тромбоцитами частково здійснюється через Gla-домени в цих білках. Тромбін не містить Gla-доменів і вивільняється з мембрани, після чого розщеплює фібриноген та інші субстрати. Коли фактор VIII відсутній чи є його брак (як у разі гемофілії А), внутрішній теназний комплекс не збирається, посилення генерації фактора Xa немає і кровотеча не припиняється [26].

Отже, фактор VIII має центральну роль у поширенні гемостатичної відповіді. Циркулювальний фактор VIII приєднується до vWF, який стабілізує фактор VIII та зв'язується із субендотеліальним матриксом, опосередковуючи адгезію тромбоцитів у місцях ушкодження. Друга роль фактора VIII у системі згортання крові полягає у регуляції vWF. Фактор VIII стабілізує мультимери vWF і робить їх сприйнятливими до деградації металопротеазою ADAMTS-13 (дезінтегрин та металопротеїназа), тоді як фактор VIIIa, не пов'язаний з vWF, не має такого ефекту [27, 28].

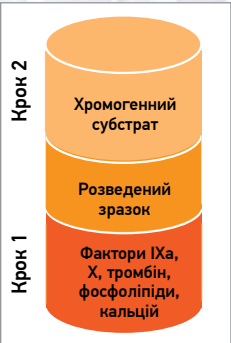
Мутації гена фактора VIII при гемофілії А

Гемофілія А є рецесивним, зчепленим із X-хромосомою, вродженим порушенням згортання крові в результаті зниження або відсутності фактора VIII. Приблизно 340 000 чоловіків у всьому світі страждають на цю коагулопатію. З них 70% мають тяжку форму захворювання, що визначається як активність фактора VIII у плазмі <1% [29-31].

Гемофілія А спричиняється широким спектром мутацій у гені фактора VIII, які зазвичай зустрічаються в чоловічих статевих клітинах. Гемофілія А включає 5415 мутацій фактора VIII, з яких 2158 є унікальними [32]. Мутації фактора VIII були виявлені за допомогою різних методів скринінгу; найчастіше це секвенування всієї ділянки екзонів (наприклад, фланкувальні сайти сплайсингу), які ідентифікують унікальні мутації у більшості пацієнтів [33, 34]. Скринінг не надає змоги визначити конкретну мутацію у незначного відсотка пацієнтів, деякі з яких мають унікальні інверсії, аберації мРНК або ознаки мутацій глибоко в інтронах, що здатні впливати на сплайсинг.

Типи мутацій фактора VIII та його значимість

Приблизно 45% усіх випадків тяжкої гемофілії А припадають на зумовлену інверсією гомологічну рекомбінацію інтрона 22 і споріднені послідовності поза геном фактора VIII [35-37]. Незначні делеції або вставки, міссенс-мутації та безглузді мутації є наступними найпоширенішими мутаціями фактора VIII, що відбуваються у 16, 15 та 14% пацієнтів із тяжким дефіцитом фактора VIII. Іншими мутаціями, що менше ідентифікуються, є великі делеції (5%), мутації сайту сплайсингу (3,5%) та інверсії інтрона-1 (3%). Інверсії, вставки, делеції та безглузді мутації спричиняють гемофілію А, оскільки мРНК є аберантною та рамка зчитування ДНК змінюється. Це означає, що фактор VIII не може бути синтезований. Навпаки,

Таблиця 2. Методи визначення фактора VIII		
Метод	Принцип методу	Характеристики
1. Однокроковий клотинговий метод		
	Дефіцитна плазма за фактором VIII змішується з розведеним зразком плазми й активатором/фосфоліпідами (реагент АЧТЧ). Додається CaCl ₂ для генерації фактора Xa та тромбіну. Фіксується утворення згустку	- Область вимірювання: 0,005-1,5 IU/мл (розподіляють дві області для високої та низької концентрації фактора VIII) - Точність: CV=5-10% - Недоліки: широке розмаїття активаторів, вплив гепарину
2. Двокроковий клотинговий метод		
	Крок 1. Утворення протромбіназного комплексу: - зразок розведеної плазми змішується із сироваткою людини (фактори IXa, X), бичачою сироваткою (фактори V/Va) і фосфоліпідами; інкубація, генерація протромбіназного комплексу. Крок 2. Зразок (крок 1) змішується з нормальною людською плазмою та CaCl₂; фіксується утворення згустку	- Область вимірювання: 0,005-1,5 IU/мл (розподіляють дві області для високої та низької концентрації фактора VIII) - Точність: CV=5-10% - Недоліки: немає нормальної автоматизації. Рідко використовується. Замінений тестом із хромогенним субстратом
3. Тест із хромогенним субстратом		
	Вимірювання активності кофактора VIII для генерації фактора Xa, який залежить від концентрації фактора VIII у зразку: • зразок змішується з надлишком факторів IX, X, а тромбін, кальцій та фосфоліпіди – для генерації теназного комплексу; • інкубація, генерація фактора Xa; • додається хромогенний субстрат (з інгібітором тромбіну); • вимірювання оптичної щільності (розщеплення пара-нітроаніліну)	- Область вимірювання: 0,01-1,5 IU/мл (розподіляють дві області для високої та низької концентрації фактора VIII) - Точність: CV=5-10% - Недоліки: потребує сильнішого розведення порівняно з однокроковим клотинговим методом

при міссенс-мутаціях зазвичай утворюється дисфункціональний білок зі зниженою активністю згортання крові, хоча вони можуть зумовити нейтральні мутації або поліморфізми.

Тяжкість кровотечі за гемофілії А

Тяжкість кровотечі при гемофілії А класифікується залежно від активності фактора VIII (табл. 1).

Таблиця 1. Класифікація тяжкості кровотеч у разі гемофілії А	
Фактор VIII (активність)	Класифікація тяжкості кровотечі
<0,01 МО/мл (<1% від норми)	Тяжка
0,01-0,05 МО/мл (1-5%)	Помірна
>0,05-<0,40 МО/мл (5-40%)	Легка

Однак тяжкість кровотечі залежно від активності фактора VIII не має прямолінійного характеру, адже насправді є пацієнти з рівнем фактора VIII <1%, які мають дуже незначні спонтанні кровотечі (або ж вони взагалі відсутні). З іншого боку, спонтанні та клінічно тяжкі кровотечі мають деякі хворі з 1-5% активністю фактора VIII. Оскільки в пацієнтів із хворобою фон Віллебранда також спостерігається зниження активності фактора VIII, достовірний діагноз гемофілії А потребує визначення антигена vWF або активності кофактора ристоцетину. Один рідкісний варіант (а саме тип 2N хвороби фон Віллебранда, за якої vWF не пов'язується із фактором VIII) може бути помилково

діагностований (автосомна!) як гемофілія А, тому в цьому випадку слід провести додаткові обов'язкові дослідження [38, 39]. У хворих із тяжкою формою гемофілії А клінічно зазвичай проявляються крововиливом у суглоби та м'язи, а також тривалими й небезпечними кровотечами після травм і операцій, що може зумовити інвалідність. За помірної або легкої гемофілії епізоди кровотечі є рідкіснішими та з'являються зазвичай через травму чи операцію [40].

Методи визначення фактора VIII

Наразі доступні 3 методи для вимірювання фактора VIII у біологічних зразках:

- 1) однокроковий клотинговий (OSA, One-Stage Assay);
- 2) двокроковий (TSA, Two-Stage Assay);
- 3) аналіз хромогенного субстрату (CSA, Chromogenic Substrate Assay) [41-44] (табл. 2).

Використання плазми, дефіцитної за фактором VIII

Більшість наявних у продажу субстратів плазми (ліофілізованих або заморожених) готують шляхом селективної імуноадсорбції фактора VIII з об'єднаної нормальної плазми людини. Дефіцитну плазму також одержують від пацієнтів із вродженим дефіцитом фактора VIII. Однак не в усіх суб'єктів із вродженим дефіцитом об'єднана плазма може бути повністю позбавлена фактора VIII.

Продовження на стор. 37.

Корвалтаб Метео®

Залишайтеся собою за погоди будь-якої!



1 капсула
НА ДОБУ



**Екстракт
родіоли рожевої¹**



55 мг

**Екстракт лимонника
китайського¹**



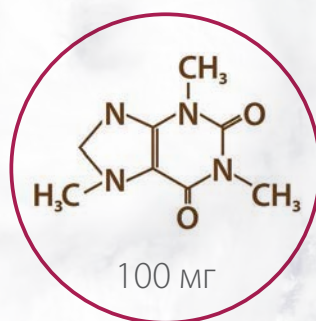
100 мг

**Екстракт
женьшеню¹**



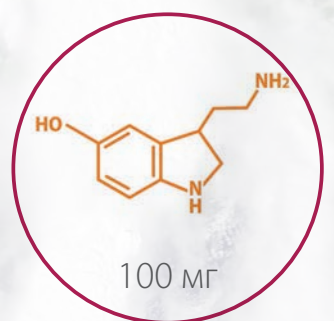
100 мг

Кофеїн¹



100 мг

L-теанін¹



100 мг

Поліпшує
розумову
діяльність та увагу¹

Сприяє
підвищенню
працездатності¹

Зменшує
втому
та сонливість¹

Сприяє
підвищенню опірності
організму до зміни
погодних умов¹

Корвалтаб Метео®. Звіт № 3/8-A-4686-19-68302E від 22.01.2020. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтеся з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Є протипоказання до застосування. У разі відсутності покращення самопочуття протягом 7 днів застосування рекомендовано звернутись до сімейного лікаря щодо доцільності подальшого прийому. У разі виникнення побічних ефектів та запитань просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333.

1. Адаптовано з функціональних властивостей дієтичної добавки «Корвалтаб Метео» за ТУ У 10.8-30117001-009:2019, UA-СМЕТ-РІМ-042023-025

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 **acino**

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Рецепт енергії весни: як подолати сезонну втому

Прихід весни – це час певного «пробудження». Природа оживає, повертаються з вирію птахи, змінюється наше суб'єктивне сприйняття світу. Ми скидаємо залишки зимової меланхолії і починаємо готуватися до позитивних змін, ніби з настанням весни розпочинається нова сторінка нашого життя – яскравіша, оптимістичніша, продуктивніша. Здається, що навесні для цього абсолютно ідеальні умови – більше світла й тепла, дні стають довшими... Однак спочатку ці зміни можуть не сподобатися нашому організму – ми можемо відчувати головний біль, утому, втрату мотивації та навіть мати проблеми зі сном. Цей стан відомий як весняна летаргія, або весняний блюз. У чому його причина, як із ним боротися і перемогти?



О.Є. Коваленко

Вплив сезонності на життя

На думку науковців, сезонність, систематична періодична зміна подій протягом року є критично важливими аспектами мінливості навколишнього середовища та сильно впливають на всі сфери життя організмів, котрі живуть у сезонних середовищах, а їхні фізіологічні процеси підкоряються добовим, сезонним та іншим циркадним ритмам. Сезонність відіграла ключову роль у створенні біорізноманіття та спонукала до еволюції екстремальних фізіологічних адаптацій і поведінки, як-от міграція та сплячка [1].

Ще за часів Гіпократу було помічено, що стан здоров'я залежить від сезону [2]. На сьогодні встановлено, що в людини сезонний характер мають народжуваність і смертність, інфекційні, кардіоваскулярні, психічні й інші захворювання, репродуктивна та когнітивна функції, настрої, фізична активність тощо [3-11].

Що таке весняна летаргія?

Весняна летаргія – це стан утоми, зниження енергії, пригніченого настрою й інших пов'язаних симптомів, який з'являється в середині квітня та може продовжуватися в літні місяці; якщо ці симптоми набувають патологічного характеру, застосовують діагностичний термін «зворотний сезонний афективний розлад» [12, 13]. У західних країнах це дуже поширений стан. Наприклад, у Німеччині *frühjahrs müdigkeit* (букв. «весняна втома») відчують 50-75% дорослих [14].

Феномен весняної летаргії добре описаний у різних культурах. В англомовних країнах відомим є вислів «Квітень – найлітніший місяць».

Це перші рядки поеми Томаса Еліота «Безплідна земля»:

*Квітень, найлітніший місяць, виганяє
Проліски з замерзлої землі, мішає
Спомини й бажання, розтравляє
Гниле коріння провесняними дощами.*

А у вірші Лесі Українки «Давня весна» є такі рядки:

*Я думала: «Весна для всіх настала,
Дарунки всім несе вона, ясна,
Для мене тільки дару не придбала,
Мене забула радісна весна».*

Для весняної летаргії характерними є такі ознаки та симптоми:

- загальний пригнічений настрій, відчуття смутку та безнадії;
- зниження або відсутність інтересу до звичних справ, труднощі з пошуком мотивації;
- зміна енергії, зокрема млявість або неспокій;
- безсоння й інші проблеми зі сном;
- головний біль;

- труднощі з концентрацією уваги та запам'ятовуванням інформації;
- поганий апетит, зниження маси тіла;
- незвичайне збудження або дратівливість, відчуття гніву чи агресії;
- у тяжких випадках – думки про смерть або самогубство [15, 16].

Що спричиняє весняну летаргію?

Хоча всі причини весняної летаргії не є остаточно зрозумілими, доведено, що провідну роль все ж таки відіграє нейрогуморальний чинник, зокрема гормональний дисбаланс, за рахунок центральної дисрегуляції адаптивних функцій організму, відповідальною за які є лімбічна система головного мозку. Згідно із цією гіпотезою, взимку в організмі вичерпуються запаси «гормона щастя» (серотоніну) й «гормона мотивації» (дофаміну), а це полегшує дію «гормона сну» (мелатоніну) [12, 17]. Коли навесні дні стають довшими, циркадні ритми організму також змінюються: перебудовується рівень гормонів, продукується більше ендорфінів, тестостерону й естрогенів. Ця зміна створює стресове навантаження на організм, який реагує відчуттям втоми [12]. Крім того, підвищення температури повітря пов'язане зі зниженням артеріального тиску внаслідок вазодилатації, що суб'єктивно може проявлятися втомою. Певну роль може відігравати й харчування: взимку споживається багато калорій, жирів, вуглеводів, а в період гормональної перебудови організм потребує більше вітамінів і білків [12].

До факторів ризику весняної втоми належать стать (у жінок зустрічається частіше, але чоловіки зазвичай мають тяжчі прояви), великий депресивний розлад із сезонною залежністю в сімейному анамнезі, біполярний розлад в особистому анамнезі, зміна графіка роботи, низька самооцінка через негативне сприйняття свого тіла (наприклад, у разі надмірної маси тіла) [18, 19].

Як подолати весняну втому?

Запорукою хорошого самопочуття навесні (як і будь-якої пори року) є здоровий спосіб життя: збалансоване харчування, дотримання режиму роботи та відпочинку, відмова від алкоголю й куріння, регулярні фізичні навантаження. З огляду на імовірний патогенез для деяких пацієнтів може бути корисним тривале перебування в затемнених місцях, як-от у кіно-театрі. За спекотної погоди в приміщеннях варто користуватися кондиціонером [19]. Світовий досвід доводить, що велике адаптивне значення мають практики, що походять зі східної медицини, як-от йога, цигун, медитація, немедикаментозне лікування (акупунктура, точковий масаж тощо). Не слід забувати про такі чудові активності, як улюблене хобі, живе спілкування з друзями та тваринами (анімалотерапія).

Незважаючи на те що дисбаланс серотоніну в головному мозку є одним із потенційних механізмів розвитку сезонної втоми, селективні інгібітори зворотного захоплення, згідно з Кокранівським оглядом, не мають переконливих доказів ефективності, крім того, 27% пацієнтів достроково припиняють їх приймати через побічні ефекти [20].

Весняна летаргія є одним із проявів метеочутливості – дезадаптивної реакції організму на зміни погодних умов. Отже, для лікування цього синдрому, а також із метою профілактики варто застосовувати адаптогени – речовини рослинного походження, котрі допомагають організму пристосуватися до різноманітних стресів [21]. Ефективність більшості з них перевірена тисячоліттями і знайшла своє достойне місце в трактатах давньосхідної медицини, з успіхом використовується на сучасному етапі не тільки в Азії, а й в країнах Європи, Північної та Південної Америки, Австралії. До таких адаптогенів належать кофеїн, L-теанін, лимонник китайський, родіола рожева та женьшень.

Кофеїн – стимулятор центральної нервової системи класу метилксантинів (регулює баланс серотоніну та дофаміну в головному мозку), яка порушується при весняній втомі; підсилює

фізичні й розумові здібності організму [22, 23]. Крім того, вживання кофеїну в умовах яскравого освітлення зменшувало рівні мелатоніну [24].

L-теанін – натуральний компонент чаю; модулює різні функції головного мозку, зокрема, значно підвищує α -ритм, який асоціюється з розслабленим станом, а також пильності та спокою без супутньої сонливості [25]. У головному мозку L-теанін підвищує рівні серотоніну та дофаміну [26]. Клінічні дослідження показали, що L-теанін є ефективним і безпечним для зменшення симптомів пригніченого настрою й асоційованої когнітивної дисфункції [27].

Лимонник китайський (*Schisandra chinensis*) традиційно використовується як тонізувальний засіб, зменшує фізичну й розумову втому, покращує загальне самопочуття [28].

Родіола рожева (*Rhodiola rosea*) найліпше відома своїм антистресовим ефектом [29]. У численних дослідженнях продемонстровано здатність екстракту родіоли зменшувати депресивні симптоми та стрес-індуковану втому, покращувати когнітивні функції, якість життя [30-33]. Родіола рожева є ефективною при сезонному афективному розладі [34].

Женьшень звичайний (*Panax ginseng*) збільшує розумову працездатність і стійкість до фізичних навантажень; рекомендований для лікування стрес-індукованих депресивних симптомів [35-37]. Імовірним механізмом дії екстракту женьшеню є збільшення рівнів серотоніну в гіпокампі, що пояснює його патофізіологічну роль у лікуванні сезонної втоми.

Засоби, що містять комбінацію зазначених адаптогенів, сприяють підтриманню нормального функціонального стану кардіоваскулярної, центральної та периферичної нервової систем в осіб, які мають підвищену чутливість до різних видів атмосферних впливів, зокрема тих, що спостерігаються за зміни сезонів. Велике значення має комплаєнс у застосуванні лікування, тому саме ефективне поєднання тонізувальних й адаптогенних властивостей цих речовин поліпшує розумову діяльність та увагу, зменшує втому і сонливість, сприяє підвищенню працездатності й опору організму до стресових ситуацій, фізичних навантажень, несприятливих впливів зовнішнього середовища, змін погодних умов, зокрема в осіб, котрі мають нейросудинну дистонію, астенічні стани, емоційні розлади, неврастенії; при зниженій розумовій і фізичній працездатності сприяє підтриманню нормальної якості життя в метеочутливих осіб [38].

У дослідженнях, які продемонстрували ефективність і безпеку зазначених адаптогенів, тривалість лікування становила від декількох днів до ≥ 3 міс; це свідчить про можливість курсового застосування засобів на їхній основі для профілактики чутливості до зміни сезону, а також за потреби в разі короточасних метеорологічних коливань, за появи характерних симптомів або в ситуаціях, коли потрібно підвищити розумову чи фізичну працездатність. Варто зазначити, що засоби, котрі містять кофеїн, не слід вживати пацієнтам із порушеннями сну.

Якщо весняна втома зберігається тривалий час, варто звернутися до лікаря на поглиблене обстеження з метою виключення серйозних хронічних захворювань, котрі можуть мати схожі симптоми, зокрема великого депресивного розладу.

Отже, зміна сезону є потужним стресовим чинником, який у багатьох людей проявляється зниженням енергії та пов'язаними симптомами. «Рецепт» подолання сезонної втоми – дбайливе ставлення до власного здоров'я впродовж усього року й особливо навесні. Втім, сучасні умови життя не завжди дозволяють збалансовано харчуватися, дотримуватися режиму роботи та відпочинку, регулярно займатися фізичними вправами. В таких ситуаціях пристосуватися до сезонних зовнішніх і внутрішніх коливань допоможуть адаптогени, котрі зменшують прояви метеочутливості. Зрештою, весна може бути такою, як її описують інші рядки Лесі Українки:

*Знов весна і знов надії
В серці хворім оживають,
Знов мене колишуть мрії,
Сни про щастя навівають.
Весна красна! Любі мрії!
Сни мої щасливі!*

Список літератури знаходиться в редакції.



Відродження організму людини після перенесеного COVID-19 біорегуляційними засобами

Сьогодні одним із перспективних напрямів лікування пацієнтів із гострими і хронічними захворюваннями є біологічна медицина та біорегуляційна терапія зокрема.

В березні відбувся медичний конгрес «Пацієнт у центрі уваги міждисциплінарної команди: взаємодія рівнів медичної допомоги», в якому взяла участь доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-клінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Людмила Григорівна Матвієць. Пропонуємо читачам огляд доповіді Людмили Григорівни у форматі «запитання – відповідь».



Л.Г. Матвієць

? Що слід розуміти під терміном «біологічна медицина»? Які діагностично-лікувальні принципи вона включає?

Біологічна медицина – це мистецтво зцілення, орієнтоване в діагностичних і терапевтичних зусиллях на підтримку процесів життя. Терапевтичні заходи застосовуються, щоб діяти в гармонії з природними можливостями організму до саморегуляції, регенерації, адаптації та самозцілення. Основний принцип біологічної медицини – збереження і підтримка цілісності організму.

Принципи діагностики та терапії складаються із трьох важливих підходів щодо діагностики і лікування:

- алопатичний підхід (передбачає анатомо-клінічну діагностику, терапію локальних симптомів і призначення хіміопрепаратів у великих дозах при хронічних захворюваннях);
- біорегуляційний підхід (анатомо-клінічна діагностика, терапія для покращення загального стану пацієнта, гомеопатичні комплексні препарати у високій та середній концентрації);
- класичний гомеопатичний підхід (діагностика ментальних і соматичних симптомів, терапія для покращення загального стану, гомеопатичні однокомпонентні препарати у високій концентрації).

Важливо добре уявляти етапи розвитку дисрегуляції реакції організму на негативний руйнівний вплив (запалення). За першої взаємодії з руйнівними агентами (як інфекційними, так і неінфекційними) організм людини зазнає дисрегуляції, яка згодом минає, коли відбувається відновлення структури та функцій органів і систем. За повторного впливу руйнівних чинників формується дисрегулятивний запальний процес, який після одужання має залишкові латентні патологічні сліди в структурі, а також нестабільні функції. На тлі цього процесу починає формуватися органна проблема – locus minoris resistentiae (LMR). Найураженіші органи стають менш функціональними, а за повторних уражень саме в них проявлятиметься нестабільність або недостатність функцій, оскільки вони мають залишкову дисрегуляційну патологію.

Якщо організм зазнає значних ушкоджень, як при COVID-19, запальний процес на тлі дисрегуляції розповсюджується, що зумовлює розвиток дисрегуляційної хвороби, тобто спостерігаються стійкі морфологічні та функціональні зміни. Пацієнти саме з такими порушеннями належать до групи ризику та навіть перебуваючи в стадії клінічного одужання залишаються дуже уразливими до зараження або ураження іншими чинниками. Так, через 2 тиж після перенесеного COVID-19 і клінічного одужання існує значний ризик повторного зараження.

Будь-яка речовина, яка в надмірній кількості надходить до організму, може чинити гомотоксичний (отруйний) ефект. Гомотоксикоз може виникати в разі браку органічних і неорганічних речовин, необхідних для нормального функціонування системи детоксикації. Виникнення захворювання – це біологічно доречний захисний процес щодо ендогенних і екзогенних гомотоксинів для компенсації інтоксикації. Водночас при нормальному функціонуванні великої захисної системи та ефективному виведенні токсинів зберігається нормальний стан здоров'я.

? Які ефективні біорегуляційні засоби існують та в чому полягають принципи їх використання?

Біорегуляційні засоби – це препарати, що вирівнюють порушені функції в організмі. Варто пам'ятати, що гостре запалення – нелінійний просторово-часовий процес для видалення патогенів, що з'явилися, а також відновлення ушкоджених тканин. Неліковане гостре запалення спричиняє хронічні запальні клінічні фенотипи. Сучасна медична парадигма базується на використанні одномолекулярних інгібіторів, спрямованих на блокування певних молекулярних шляхів, залучених до запалення.

Під час епідемії багато фахівців зауважували, що COVID-19 лікують лише протівірусні засоби, проте багато коштів витрачається на використання неефективних засобів. Важливим є призначення такого лікування, яке допоможе організму відновитися. Складні захворювання, під час перебігу яких значна

кількість механізмів зворотного зв'язку відіграє центральну роль, потребують багатоцільових втручань (Khan F.M., 2017). Динаміка механізмів зворотного зв'язку, пов'язана з декількома терапевтичними контрольними точками, потребує підходів системної біології.

Міжнародною групою розроблено атлас усунення запалення (AIR), який надає всеосяжний ресурс, що охоплює молекулярні моделі, пов'язані з ушкодженням і патогеном, відповідні сигнальні події, білок-білкові взаємодії та генні регуляторні механізми, що лежать в основі гострих запальних клінічних фенотипів (<https://air.bio.informatik.uni-rostok.de>).

Механізм дії біорегуляційних препаратів полягає у такому: гомотоксин, який надходить до організму, зумовлює запуск захисного механізму. Саме клініка захворювання і відображає процес боротьби організму з токсикозом. Під час потрапляння до організму гомеопатичний препарат задіює додаткові захисні механізми. Отже, біорегуляційна терапія – це специфічна активація захисних систем.

В основі гомотоксикологічної терапії лежать гомеопатичні засоби. Одним із таких є Траумель С – препарат, що складається із 14 компонентів. Молекули утворюють між собою 242 зв'язки та 3300 комбінацій взаємодії. При створенні препарату проводився комп'ютерний підбір рослин та інших компонентів, що мають терапевтичну дію.

Комп'ютерне моделювання передбачає загальніший ефект – вплив на визначені ключові біологічні фенотипи у фазах запалення, як-от синтез простагландинів, хемотаксис нейтрофілів, фагоцитоз, ефарацитоз і синтез медіаторів. Також комп'ютерне моделювання передбачає протизапальну та прозапальну дію з відповідним дозованим умістом молекул.

Основні складові Траумелю:

- беладона звичайна (має виражені нейрогенні та спазмолітичні властивості), стокротки багаторічні (регулюють загальний обмін речовин, діють як протизапальний, жарознижувальний і кровоспинний засіб; як зовнішній засіб використовуються для лікування ран, інфекційних уражень шкіри);
- ехінацея (чинить імуностимулювальну, антиоксидантну, мембраностабілізуювальну дію, сприяє загоєнню ран, опіків і виразок);
- ехінацея пурпурова (сприяє загоєнню ран, опіків, виразок);
- гаммеліс віргінський (чинить зв'язувальну, бактеріостатичну та судинозвужувальну дію);
- нагідки лікарські (мають протизапальні, бактерицидні, ранозагоювальні, спазмолітичні та седативні властивості);
- сірчана печінка (лікує запалення зі схильністю до нагноєння шкіри та слизових оболонок);
- звіробій звичайний (при місцевому застосуванні має протизапальну, зв'язувальну та бактеріостатичну властивість);
- ромашка лікарська (збагачений хімічний склад рослини зумовлює широкий діапазон її терапевтичних властивостей; чинить дермотонічну, протизапальну й антимікробну дію, втамовує біль);
- розчинна ртуть Ганемана (суміш, що здебільшого містить амідонітрат ртуті; застосовується в разі гострих, підгострих і хронічних хворобливих станів різного генезу, особливо при золотушних ураженнях шкіри, ураженнях лімфатичних і слинних залоз, запаленнях очей і вух, хронічному нежиттю, кровоточивості ясен, зубному болю, запаленні глотки, гострому суглобовому ревматизмі, невралгії різного генезу);
- живокіст лікарський (основними діючими речовинами є алантоїн, слизисті та дубильні речовини, які зумовлюють протизапальний, обволікаючий ефект; зовнішньо рослину використовують у всіх випадках, коли необхідно прискорити загоєння);
- деревій звичайний (зовнішньо використовується як кровоспинний, протизапальний, бактерицидний засіб);
- аконіт (має жарознижувальну активність, полегшує біль при невралгії та ревматичних захворюваннях);
- арніка гірська (застосовують у разі кровотечі, крововиливів до різних тканин і порожнин тіла, при наслідках фізичної травми та болю в м'язах).

Отже, препарат Траумель С має протизапальну, анальгетичну, протиексадитивну, імунокорегувальну та репаративну дію; випускається у формі ампул, таблеток, мазі та гелю.

? Якими є принципи відновлення організму після перенесеного COVID-19?

Серед усіх ускладнень і наслідків COVID-19 найпоширенішим є вплив на серцево-судинну систему: гострі кардіальні події, серцева недостатність, перикардит, міокардит, порушення серцевого ритму, тромбоз, інсульт тощо. Ушкодження тканин серця і судин відбувається як унаслідок прямого зараження, запальної відповіді (під час якої до процесу залучаються імунні клітини тканин та серця), так і внаслідок розвитку вірусної патології. Ці процеси зумовлюють руйнування і загибель клітин (кардіоміоцитів) і продуктивну реплікацію перичитів, унаслідок чого відбуваються безконтрольне вироблення вазоактивних речовин (вазодилаторів, вазоконстрикторів), а також висока продукція цитокінів і хімокінів (Dmytrenko O. et al., 2022).

У разі потрапляння до організму людини вірус COVID-19 зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE-2), що є необхідним для його проникнення до клітини та подальшої реплікації. У легенях рецептори ACE-2 здебільшого експресуються альвеолярними та частково ендотеліальними клітинами. Рецептори ACE-2 експресуються також клітинами епітелію шлунка, дванадцятипалої кишки, прямої кишки, що також підтримує проникнення вірусу.

Одночасно відбувається зараження через периферичні нервові волокна, що спричиняє ретроградне зараження різних клітин головного мозку та порушення багатьох систем (Zubiar A.S. et al., 2019). Порушення гематоенцефалічного бар'єра в судинах мозку зумовлює розповсюдження інфікованих лейкоцитів і вплив на нервові клітини.

Гомотоксикоз має 6 фаз розвитку. Перші 3 (екскреція, запалення і депонування) є гуморальними та завдяки біологічному бар'єру мають зворотний розвиток. Якщо біологічний бар'єр порушується (у фазі матриксу), відбувається перехід процесу до клітинних фаз – імпрегнації, дегенерації, дедиференціації. Цей механізм важливо розуміти при складанні плану відновлення пацієнтів після перенесення тяжких інфекцій і COVID-19 зокрема.

Ключовим розумінням захворювання є феномен вікаріації – переміщення захворювання з однієї фази чи тканини до іншої у процесі його розвитку або в результаті терапії. Мета терапії відповідно до гомотоксикології – стимуляція захисних сил і зменшення захворювання на фізіологічну фазу екскреції, коли токсини через природні дренажні шляхи виводяться з організму (регресивна вікаріація). Водночас до мінімуму скорочується ризик побічних ефектів або будь-якої несприятливої дії антигомтоксичного препарату на інші органи та системи.

SARS-CoV-2 здатен індукувати розвиток органоспецифічних імунних проявів з боку різних органів. Деякі імунні особливості при COVID-19 проявляються впродовж перших 2 тиж від зараження, інші виникають на пізній постінфекційній стадії, а також бувають у безсимптомних пацієнтів.

У 54% реконвалесцентів визначаються аномальні показники функції легень, у 40-94% – суттєві відхилення за даними КТ. Через значну кількість хворих, які постраждали від тяжкої пневмонії COVID-19, можна очікувати на значну захворюваність населення.

Слід також згадати наслідки війни, які відбулися на COVID-19, що посилюють вплив вірусу на мозок і викликають низку психічних порушень, включаючи депресію, біполярний розлад, психози тощо. Перевіреним засобом, що допоможе в лікуванні таких станів, є Ньюрексан, до складу якого входять пасифлора (є особливо ефективною при лікуванні нервозності, тривоги, проблем зі сном), овес (вважається суперпродуктом через численні переваги для здоров'я, як-от зниження рівня холестерину, лікування виснаження та проблем зі сном), цинкова сіль валеріани (допомагає за нервозності, порушень сну, не викликаючи сонливості).

Підготував Олександр Соловійов

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Характеристика та визначення рівня фактора VIII при порушенні системи згортання крові

Продовження. Початок на стор. 13.

Оскільки плазма з дефіцитом фактора VIII використовується в нерозбавленому вигляді та змішується з рівними частинами щодо високих розведень плазми пацієнта, наявність навіть незначних слідів фактора VIII може вплинути на загальну концентрацію фактора VIII у тесті. Саме тому дефіцитна (субстратна) плазма має бути повністю позбавлена фактора VIII.

Однокроковий клотинговий метод

Однокроковий метод аналізу фактора згортання VIII заснований на вимірюванні ступеня корекції активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) із використанням розведеної плазми пацієнта та фактора VIII дефіцитної плазми. Цей аналіз відображає внутрішній шлях системи згортання крові, в якому реакція ініціюється контактним активатором (наприклад, елаговою кислотою, каоліном, діоксидом кремнію, поліфенолом) із синтетичним фосфоліпідом, що використовується для заміни фосфоліпиду, отриманого із тромбоцитів, оскільки аналізи проводяться із застосуванням бідної на тромбоцити плазми. Завдяки своїй простоті, доступності реагентів, автоматизації та низькій вартості порівняно із хромогенним тестом однокроковий метод використовується в переважній більшості клінічних лабораторій у світі [45-48].

Двокроковий клотинговий метод

Складається із 2 окремих реакцій, безпосередньо пов'язаних з кількістю фактора VIII, що наявний у плазмі пацієнта. На першому етапі для створення протромбіназної активності зразок пацієнта, що містить фактор VIII, додають до сироватки людини (містить активований фактор IX і X) + бича сироватка, абсорбована солями барію (джерело фактора V/Va) + іони кальцію + фосфоліпіди. На другому етапі протромбіназа, що утворюється на першому етапі, перетворює протромбін на тромбін (субстратна плазма являє собою нормальну об'єднану плазму людини), після чого визначається швидкість перетворення фібриногену на фібрин, яка вимірюється як кінцева точка утворення згустку. Оскільки час згортання крові залежатиме від рівня фактора Ха в зразку, отриманому на першому етапі, а рівень фактора Ха є пропорційним концентрації фактора VIII у плазмі пацієнта, активність фактора VIII можна отримати з показників зсідання крові на другому етапі.

Аналіз фактора VIII з використанням хромогенного субстрату

Є аналогічним двоетапному аналізу фактора VIII. Включає стадію інкубації для отримання фактора Ха та другу стадію для визначення кількості фактора Ха, що продукується. В цьому випадку

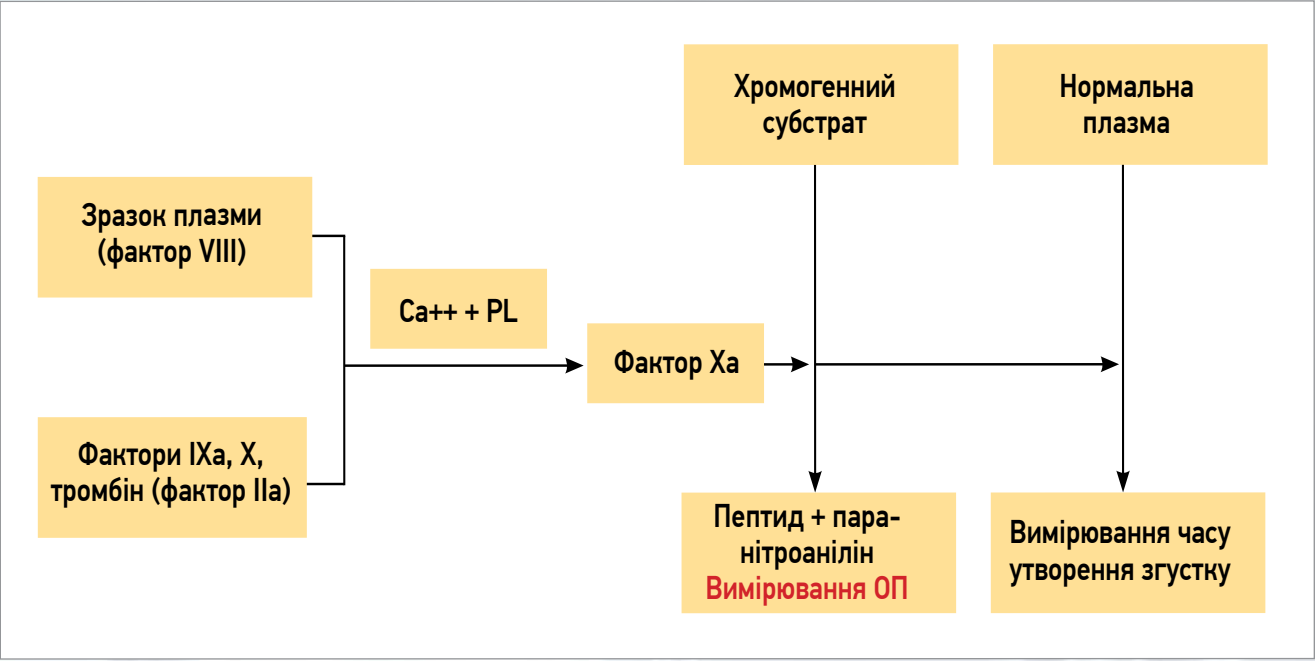


Рис. 2. Принцип аналізу фактора VIII з використанням хромогенного субстрату

кількість фактора Ха вимірюється за його впливом на конкретний хромогенний субстрат. Оскільки інтенсивність фарбування є прямо пропорційною кількості фактора Ха, яка, своєю чергою, прямо пропорційна кількості фактора VIII, рівні фактора VIII можуть змінюватися. Розраховується за поглинанням зразка за певної довжини хвилі (оптимальна довжина хвилі поглинання для хромофора, отриманого розщепленням хромогена фактора Ха, зазвичай складає 405 нм) (табл. 3).

Процедура визначення фактора VIII хромогенним методом

Плазму пацієнта інкубують із сумішшю реагентів за температури 37 °С. Тромбін у «коктейлі» активує фактор VIII і перетворює його на активний фактор VIIIa, який за наявності Ca²⁺ та фосфоліпідів діє як кофактор фактора IXa для переходу фактора X в активний фактор Ха. Концентрація фактора VIII є стадією, що обмежує швидкість. За додавання хромогенного субстрату фактор Ха гідролізує хромогенний субстрат, вимірюється поглинання отриманого продукту (зазвичай пара-нітроаніліну, що вивільняється ферментативно) та порівнюється з еталонною кривою для отримання рівня фактора VIII (рис. 2).

Деякі особливості визначення фактора VIII

1 Якщо дефіцит фактора VIII є новою та несподіваною знахідкою, слід перевірити рівні vWF і фактора V. У цьому немає потреби, якщо очікується виявлення дефіциту фактора VIII (наприклад, у людини з гемофілією А).

2 Зазначається збільшення кількості випадків, коли пацієнти з дефіцитом фактора VIII мають невідповідні рівні при вимірюванні з використанням одноетапного аналізу порівняно із двоетапним або хромогенним аналізом. Фенотип кровотечі краще корелює з двоетапним або хромогенним аналізом фактора VIII, тому важливо, щоб у всіх осіб із підозрою на порушення згортання крові було проведено як одноетапний, так і хромогенний аналіз фактора VIII.

3 У здорової людини можуть продукуватися автоантитіла до фактора VIII, що спричиняє появу набуті гомофілії А. Такі антитіла також виявляються в пацієнтів із низкою імунологічних порушень, наприклад, гемофілією, ревматоїдним артритом.

4 Низький рівень фактора VIII також може бути виявлений за хвороби фон Віллебранда та при набутому синдромі фон Віллебранда.

5 Фактор VIII є білком гострої фази; його рівні можуть бути високими в людей, які перебувають у стані стресу, включаючи вагітність. Це може зумовити скорочення АЧТЧ.

6 Концентрація фактора VIII є основним фактором, що визначає значення АЧТЧ. Низькі рівні фактора VIII подовжують АЧТЧ, а високі рівні фактора VIII, навпаки, скорочують АЧТЧ.

7 У жінок із низьким рівнем фактора VIII або IX та відсутністю відповідного сімейного анамнезу слід установити каріотип, тобто необхідно врахувати синдром Тернера.

Таблиця 3. Компоненти, необхідні для визначення фактора VIII з використанням хромогенного методу	
Компонент	Склад
«Реагентний коктейль» для генерації фактора Ха	Містить фактори IXa, X у надлишку, тромбін (фактор IIa), джерело іонів кальцію та фосфоліпідів
Хромогенний субстрат	Може також містити інгібітор тромбіну, щоб зупинити утворення Ха при додаванні хромогена
Плазма пацієнта	Бідна на тромбоцити плазма

Висновки

Фактор VIII є коферментом, критично важливим для прискорення генерації фактора Ха, а згодом – тромбіну. Отже, фактор VIII має центральну роль у поширенні гемостатичної відповіді.

Визначення концентрації фактора VIII використовується для:

- ✓ лікування пацієнтів із гемофілією А чи хворобою Віллебранда;
- ✓ моніторингу хворих, які отримують замісну терапію фактора VIII;
- ✓ оцінки ризику тромбозу. Стійкі рівні активності фактора VIII >150% зумовлюють 5-6-кратне підвищення ризику тромбозу глибоких вен (ТГВ) і рецидивувального ТГВ, ніж рівні активності фактора VIII <100%;
- ✓ документування гострофазової відповіді.

Список літератури знаходиться в редакції.

М.М. Орос, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії,
В.В. Перевузіник, Ужгородський національний університет

Місце цитиколіну в лікуванні черепно-мозкової травми

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) може виникати в будь-якій непередбачуваній ситуації – від простого удару голови до проникаючого поранення головного мозку. За балами шкали коми Глазго (GCS) ЧМТ класифікують на легку, середню та тяжку [2]. Легка ЧМТ (також відома як струс мозку) спочатку вважалася такою, що має доброякісний перебіг; вона привернула до себе величезну увагу фахівців, адже спостерігалися деякі несприятливі нейропсихологічні наслідки в цивільних (наприклад, у спортсменів, які займаються контактними видами спорту), а також у військовослужбовців. ЧМТ середнього та тяжкого ступенів – основна причина смерті та інвалідності внаслідок травм [1].



М.М. Орос

Лікування ЧМТ має бути спрямованим на зниження тяжкості наслідків і покращення одужання. Важливе значення відіграють поліпшення моніторингу та знання патофізіології ЧМТ, що

може змінити поточне лікування, дозволити адекватніші втручання, які могли б покращити кінцеві результати, зменшивши пов'язану з ЧМТ інвалідність [3]. Згідно з гіпотезою Монро – Келлі,

загальний внутрішньочерепний об'єм (складається із тканини мозку, спинномозкової рідини, венозної та артеріальної крові) завжди має залишатися сталим, оскільки черепна коробка

є жорсткою і нерозширюваною ємністю. При введенні додаткового відділу (як за гематоми) має відбуватися компенсаторне зменшення іншого відділу, щоб запобігти внутрішньочерепній

Таблиця 1. Результати доклінічних досліджень терапевтичної ефективності та механізму дії цитиколіну при ЧМТ [2]

Автор	Рік	Дизайн	Експериментальна модель	Травма	Доза	Основні результати
Цучіда та співавт.	1967	Порівняльне дослідження	Щури	Холодова травма	100µс3 H-CDP-холін IP	Значне включення поміченого препарату в уражені ділянки головного мозку
Кондо	1968	Порівняльне дослідження	Коти (2,5-4 кг)	Епідуральна компресія	15-20 мг/кг інтракаротидно	Значне підвищення рівня виживаності
Boismare та співавт.	1977	Порівняльне дослідження	Щури	Хлистова травма	20 мг/кг IP	Значна профілактика зміни рівнів катехоламінів у головному мозку, зменшення поведінкових розладів
Cohadon F. і співавт.	1979	Порівняльне дослідження	Кролики (≈2,5 кг)	Кріогенне ураження	20 мг/кг/4 дні внутрішньовенно (в/в) (через 24 год після травми)	Значне відновлення активності мітохондріальної АТФази та мембранної Na ⁺ /K ⁺ -АТФази. Прискорення реабсорбції набряку мозку
Рода J.E.	1980	Порівняльне дослідження	Щури Вістар	Кріогенне ураження	6 мг/кг/12 год IP (починали за 24 год до ураження, продовжували до умертвіння)	Значне зменшення екстравазації синього Еванса
			Коти	Кріогенне ураження	15 мг/кг/12 год IP (починали за 24 год до ураження або через 2 год після ураження, продовжували до умертвіння)	Значне зменшення екстравазації синього Еванса. Кращі результати при введенні до ураження
Algate та співавт.	1983	Порівняльне дослідження	Коти (2,65-3,65 кг)	Епідуральна компресія	0,5 г/кг/5 днів PO	Значне підвищення стійкості до впливу механічного стиснення
Ogashiwa M. і співавт.	1985	Порівняльне рандомізоване дослідження	Миші	Механічний вплив	1-250 мг/кг в/в	Значний вплив дози на тривалість коми
Kitazaki T. і співавт.	1985	Порівняльне дослідження	Щури	N/A	1-10 мМ	Дозозалежне інгібування активності PLA2
Кленденон і співавт.	1985	Порівняльне дослідження	Безпородні собаки (8-12 кг)	Ударна травма спинного мозку	100-200 мг/кг в/в	Запобігання зниженню активності Mg2+-залежної АТФази
Lafuente J.V. і співавт.	1986	Порівняльне рандомізоване дослідження	Коти чоловічої статі	Набряк мозку, зумовлений впливом ультрафіолету	20 мг/кг в/в	Значне прискорення реабсорбції набряку мозку
Маєм X. і співавт.	1986	Порівняльне дослідження	Самці щурів (180-200 г)	Кріогенне ураження	1 г/кг/8 днів PO	Значне підвищення тета-активності та зниження дельта-активності на ЕЕГ
Аррігоні Е. та співавт.	1987	Порівняльне рандомізоване дослідження	Кролиці (2,0-2,5 кг)	Кріогенне ураження	200 мг/кг перорально	Дозозалежне повне інгібування активації PLA2
Cervós-Navarro J. і співавт.	1990	Порівняльне рандомізоване дослідження	Безпородні коти (2,5-4,5 кг)	Набряк мозку, зумовлений впливом ультрафіолету	100 мг/кг в/в (3 дози за 24 год)	Значне прискорення реабсорбції набряку мозку
Dixon C.E. та співавт.	1997	Порівняльне дослідження	Дорослі самці щурів Sprague Dawley (250-275 г)	Кортикальна ударна травма	100 мг/кг/18 д	Значне зниження когнітивного дефіциту та підвищення рівня позаклітинного ацетилхоліну
Plataras C. і співавт.	2000	Порівняльне дослідження	Щури-альбіноси Вістар	Інкубація гомогенатів цілого мозку	0,1-1 мМ	Стимуляція ацетилхолінестерази головного мозку та Na ⁺ /K ⁺ -АТФази
Баська М. К. і співавт.	2000	Порівняльне дослідження	Щури Sprague Dawley (250-300 г)	Контрольований кортикальний вплив	50-400 мг/кг в/в 2 рази після травми	Значне дозозалежне зменшення набряку мозку та порушення гематоенцефалічного бар'єра
Демпсі R.J. і співавт.	2003	Порівняльне дослідження	Дорослі самці щурів Sprague Dawley (250-280 г)	Контрольований кортикальний вплив	100-400 мг/кг IP	Значне зменшення загибелі нейронів гіпокампа, об'єму контузії кори та неврологічної дисфункції
Менку А. та співавт.	2010	Порівняльне дослідження	Самці швейцарських щурів-альбіносів (200-250 г)	Тупа травма	250 мг/кг IP	Значне зниження рівня малонілдіальдегіду при застосуванні цитиколіну окремо чи в комбінації з пропофолом
Цянь К. і співавт.	2014	Порівняльне рандомізоване дослідження	Дорослі самці щурів Sprague Dawley (290-330 г)		250 мг/кг в/в через 30 хв і після 4 год	Виражене зменшення набряку мозку та проникності гематоенцефалічного бар'єра, підвищення активності супероксиддисмутази і рівня глутатіону, зниження рівня малонового діальдегіду, молочної кислоти. Зменшення ушкодження аксонів, загибелі нейронів
Шмідт К. і співавт.	2015	Порівняльне рандомізоване дослідження	Самці щурів Вістар	Ендотоксемія, спричинена ін'єкцією ліпополісахариду	100 мг/кг в/в	Значне зниження мікросудинної проникності
Hernekamp J.F. і співавт.	2015	Порівняльне рандомізоване дослідження	Дорослі самці щурів Вістар (250-300 г)	Опіковий набряк	100 мг/кг в/в	Значне зменшення макромолекулярного відтоку та зниження активації лейкоцитів
Jacotte-Simancas A. та співавт.	2015	Порівняльне рандомізоване дослідження	Самці щурів-альбіносів Sprague Dawley (≈250 г)	Контрольоване кортикальне ушкодження	200 мг/кг в/в, починали з 4 год після операції, а потім проводили щодня до завершення 5 ін'єкцій	Значне поліпшення дефіциту пам'яті та зменшення міжпівкульних відмінностей в об'ємі гіпокампального утворення
Gan D. і співавт.	2020	Порівняльне рандомізоване дослідження	Личинки даніо	Модель риби даніо TBI <i>in vivo</i>	2,5 мг/мл для інкубації препарату	Активізація мікроглії, зменшення нейронального апоптозу та сприяння проліферації нейронів

Примітки: N/A (недоступно); PLA2 (фосфоліпаза A2).

Таблиця 2. Основні фармакотерапевтичні властивості цитиколіну на експериментальних моделях ЧМТ

✓ Захист і відновлення мембрани нейронів
✓ Нормалізація вмісту фосфоліпідів у мембранах
✓ Нормалізація функцій мембран нейронів
✓ Стабілізація іонного обміну через нейрональну мембрану
✓ Відновлення деяких ферментних активностей (ЦТФ:фосфохолінцитидилтрансфераза та ін.)
✓ Поліпшення нейротрансмісії (ацетилхолін, дофамін тощо)
✓ Покращення церебрального метаболізму
✓ Відновлення активності мембранозв'язаних АТФаз
✓ Пригнічення активності фосфоліпаз, запобігання вивільненню вільних радикалів і вторинних месенджерів
✓ Посилення антиоксидантних і протизапальних механізмів
✓ Прискорення реабсорбції набряку мозку
✓ Зменшення обсягу ішемічних уражень головного мозку
✓ Інгібування апоптозу
✓ Активація механізмів відновлення клітин і нейропластичності

гіпертензії. Церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) визначається як середній артеріальний тиск (САТ) мінус внутрішньочерепний тиск (ВЧТ). У разі підвищення ВЧТ ЦПТ знижується, що може зумовити вторинну церебральну ішемію та інфаркт. Отже, основна мета лікування ЧМТ – запобігання вторинному ураженню [4].

Серед біохімічних чинників у патофізіології ЧМТ провідну роль має порушення метаболізму фосфоліпідів, тому саме через ці патофізіологічні стани існує думка фахівців щодо доцільності застосування препаратів, які можуть мати захисну та відновлювальну чи репаративну дію на нервову систему [6]. Цитиколін (цитидиндифосфохолін, ЦДФ-холін) являє собою складну органічну молекулу, яка бере участь у синтезі фосфоліпідів клітинної мембрани, синтезі ацетилхоліну, процесах нейротрансмітерної передачі [5]. За його екзогенного введення (як ліків) має широкий спектр біохімічної та фармакологічної дії, є передбачуваним засобом лікування деяких неврологічних захворювань, у т. ч. ЧМТ [2] (рис. 1).

Експериментальні дані

За результатами нещодавніх досліджень було продемонстровано, що цитиколін здатний запобігати деградації фосфоліпідів холіну й етаноламіну під час ішемії мозку [7], а також відновлювати цілісність гематоенцефалічного бар'єра [8]. Інші експериментальні випробування довели захисну дію цитиколіну на нейрональні культури в умовах гіпокапнії [2], а також позитивний вплив

на поріг реакції збудження, скорочуючи тривалість коми, спричиненої різними механізмами.

Крім того, цитиколін може покращувати метаболізм глюкози, а також знижувати рівень лактату в мозку під час ішемії. Цитиколін здатен модулювати активність деяких ферментів, як-от холінфосфотрансферази чи фосфоліпази, зокрема фосфоліпази A2 [2]. В деяких експериментальних моделях цитиколін забезпечував значний захист від летальності (табл. 1) [9].

Клінічні дослідження легких, ускладнених і тяжких травм голови

В таблиці 3 [2] за хронологічним порядком представлено всі клінічні дослідження оцінки впливу цитиколіну на лікування пацієнтів із легкою, ускладненою та тяжкою ЧМТ.

Метааналіз впливу цитиколіну в лікуванні ЧМТ

У 2014 році опубліковано мета-аналіз, заснований на 12 клінічних дослідженнях [10]. Для виявлення порівняльних клінічних досліджень цитиколіну в гострій фазі пацієнтів із травмами голови легкого, середнього та тяжкого ступенів було проведено систематичний пошук відповідних термінів. Основний показник ефективності – рівень незалежності чи хороший результат наприкінці запланованого періоду спостереження. До цього мета-аналізу залучили 2706 пацієнтів. Застосування цитиколіну було пов'язано зі значним збільшенням показників незалежності з відношенням шансів (ВШ) 1,815

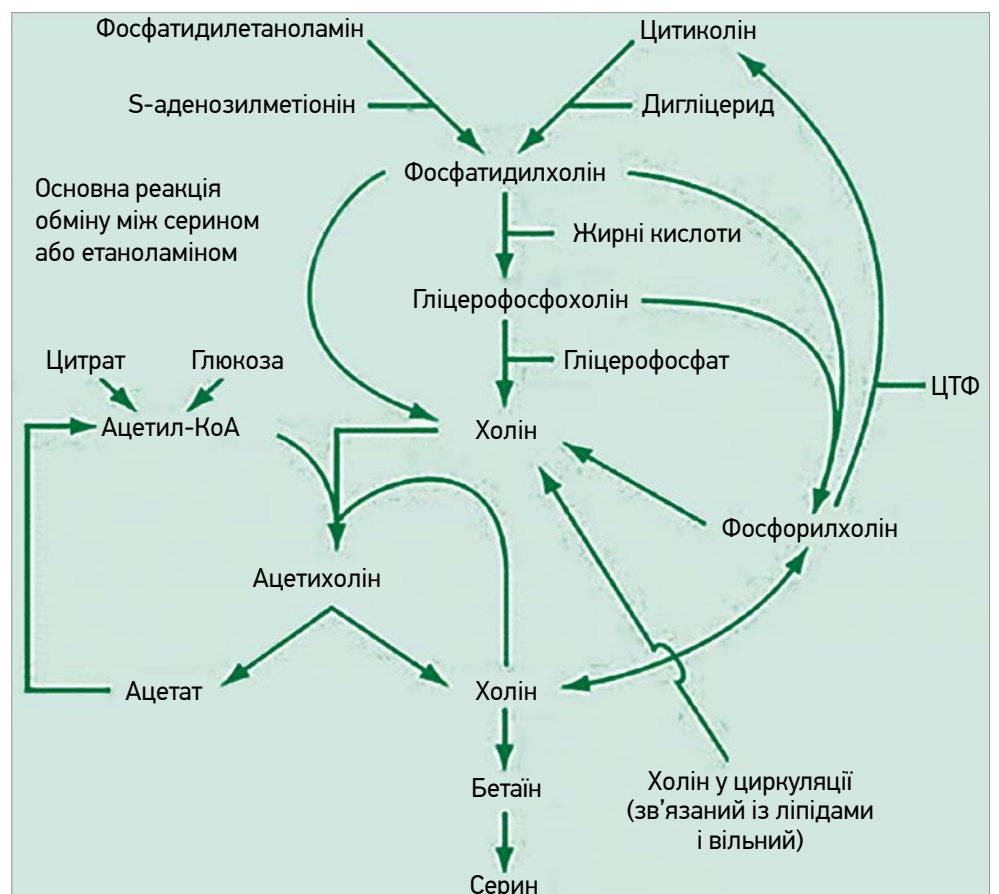


Рис. 1. Зв'язок між метаболізмом цитиколіну та холіну, церебральними фосфоліпідами й ацетилхоліном

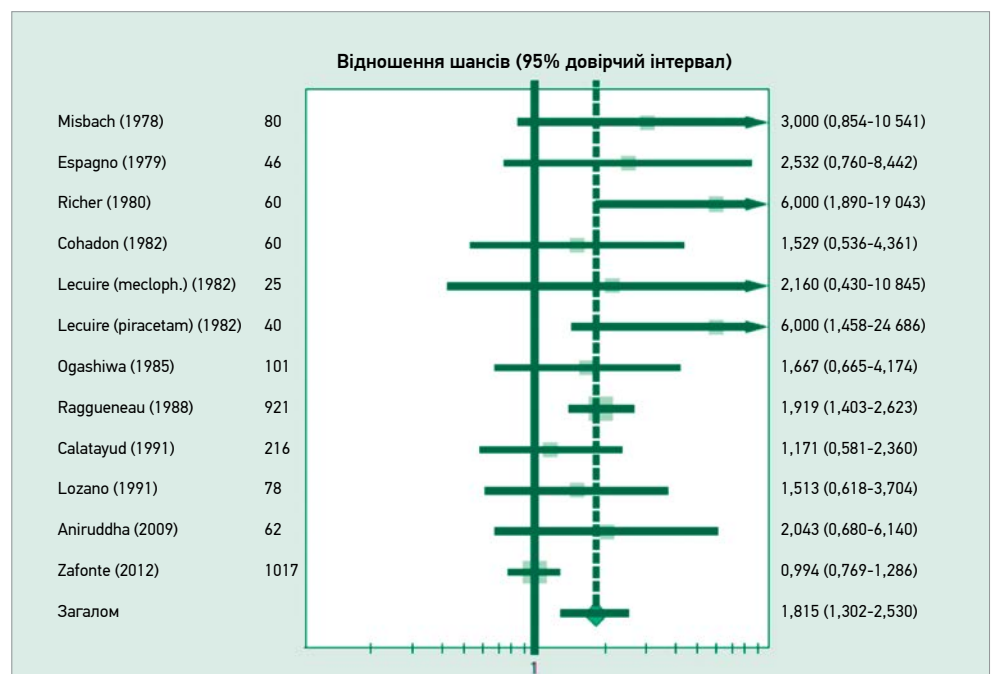


Рис. 2. Вплив цитиколіну на незалежність після ЧМТ [10]

(95% довірчий інтервал (ДІ) 1,302-2,530) за моделлю випадкових ефектів (рис. 2) і з ВШ 1,451 (95% ДІ 1,224-1,721) за моделлю фіксованих ефектів.

В іншому метааналізі [11] автори виявили нейтральні ефекти цитиколіну при лікуванні пацієнтів із ЧМТ, але цей метааналіз ґрунтувався лише на дослідженнях, опублікованих англійською мовою; це є добре відомим джерелом упередженості, достатнім, щоб поставити під сумнів отримані результати.

Метааналіз, опублікований у 2023 р. (PROSPERO CRD42021238998), виявив певні корисні ефекти цити-коліну, зокрема підвищення кіль-кості пацієнтів із незалежністю після ЧМТ. Найбільшим обме-женням цього метааналізу була гетерогенність включених дослід-жень [12].

Ушкодження головного мозку

Первинне ушкодження відбувається за впливу зовнішнього травмувального фактора, контактного ушкодження, лінійного та кутового прискорення голови, що викликають зміщення й ротацію мозку в порожнині черепа, кавітаційні процеси. Залежно від особливостей біомеханіки виокремлюють локальні та дифузні ушкодження мозку, при цьому відбувається запуск каскаду біохімічних та клітинних реакцій, що зрештою спричиняють вторинне ушкодження мозку.

Вторинні ушкодження мозку, що розвиваються після травми, – це утворення внутрішньочерепної гематоми, судинний

Продовження на стор. 40.

М.М. Орос, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії,
В.В. Перевузник, Ужгородський національний університет

Місце цитиколіну в лікуванні черепно-мозкової травми

Продовження. Початок на стор. 38.

Таблиця 3. Клінічні дослідження оцінки впливу цитиколіну на лікування пацієнтів із легкою, ускладненою та тяжкою ЧМТ									
Автори	Рік	n	Тяжкість	Тип дослідження	Контроль	Часове вікно	Схема лікування	Три-валість	Основні результати
Місбах та співавт.	1978	80	Від середньої до тяжкої	Подвійне сліпе РКД	Плацебо	N/A	300 мг/добу/14 днів IV	14 днів	Краща швидкість відновлення (GCS)
Espagno та співавт.	1979	46	Тяжка	Подвійне сліпе РКД	Плацебо	N/A	250 мг/добу/ 5 днів в/в + 250 мг/добу/15 днів внутрішньом'язово (в/м)	30 днів	Краще відновлення свідомості
Каркасон і ЛеТурно	1979	43	Середня або тяжка (діти)	Подвійне сліпе РКД	Плацебо	N/A	N/A	20 днів	Швидше відновлення після коми
Richer і Cohadon	1980	60	Тяжка	Подвійне сліпе РКД	Плацебо	24 год	750 мг/добу в/в (6 днів) + в/м (14 днів)	90 днів	Незалежніші пацієнти (клінічна оцінка)
Lecuire та Duplay	1982	25	Від середньої до тяжкої	Подвійне сліпе РКД	Меклофенонсат	24 год	750 мг/добу/10 днів IV	10 днів	Більше пацієнтів зі сприятливим результатом
Lecuire та Duplay	1982	154	Від середньої до тяжкої	Відкрите	Бібліографічні дані	24 год	750 мг/добу/10 днів в/в + 250 мг/добу/10 днів в/м	20 днів	Значне покращення виживаності та розрішення неврологічних розладів і розладів свідомості
Cohadon і співавт.	1982	60	Тяжка	Подвійне сліпе РКД	Плацебо	24 год	750 мг/добу в/в (6 днів) + в/м (20 днів)	120 днів	Більше незалежних пацієнтів (≈GOS)
Ленюр	1985	40	Від середньої до тяжкої	Подвійне сліпе РКД	Пірацетам	24 год	750 мг/добу/10 днів IV	10 днів	Загальний результат на користь цитиколіну (p<0,01)
Дельоз і співавт.	1985	11	Тяжка	Відкрите	Жодного	24 год	500 мд в/в – разова доза	4 дні	Значне зниження лактату та співвідношення лактат/піруват у СМР
Де Блас і співавт.	1986	100	Від середньої до тяжкої	Відкрите РКД	Контроль	24 год	200-400 мг/8 год в/в або в/м у гострій фазі, згодом – 100-200 мг/8 год перорально під час спостереження	180 днів	Зменшення коми та неврологічних і психологічних наслідків
Ragguenneau та Jarrige	1988	921	Тяжка	Когортне дослідження	Контроль	24 год	500-750 мг/добу/20 днів IV	180 днів	Більше незалежних пацієнтів (≈GOS)
Калатаюд Мальдонадо та співавт.	1991	216	Від середньої до тяжкої	Одиночне сліпе РКД	Контроль	24 год	3-4 г/добу/4 дні в/в + 2 г/день/26 днів перорально	90 днів	Більше незалежних пацієнтів (GOS), зменшення терміну перебування в лікарні
Лозано	1991	78	Тяжка	Одиночне сліпе РКД	Контроль	24 год	3-6 г/день/14 днів IV	90 д	Тенденція до більшої кількості незалежних пацієнтів (GOS), зменшення набряку мозку (КТ), зменшення терміну перебування в лікарні
Лазовський та співавт.	2003	28		РКД	Плацебо	N/A	N/A	30 днів	GCS 21 значно корелює з GOS 30 (r=0,68; p<0,01), демонструючи захисний ефект цитиколіну
Хінев і співавт.	2007	8	Тяжка	Відкрите	Жодного	36 год	1 р/день/5-7 днів IV	N/A	80% пацієнтів одужали від неврологічних симптомів і втрати свідомості
Крішна та співавт.	2012	100	Від середньої до тяжкої	Одиночне сліпе РКД	Плацебо	24 год	2 г/день/60 днів PO	90 днів	Більш ранній рівень одужання, менша тривалість перебування, раннє настання повної свідомості та полегшення когнітивних симптомів
Зафонте та співавт.	2012	1213	Легка, ускладнена, середня та тяжка	Подвійне сліпе РКД	Плацебо	24 год	2 р/день/90 днів перорально чи ентерально	180 днів	Немає відмінностей у базовій батареї TBI-Clinical Trials Network
El Reweny та співавт.	2012	40	Тяжка	Відкрите РКД	Контроль	N/A	1 г/день/14 днів IV	N/A	Тенденція до покращення результату
Салехпур і співавт.	2013	40	Тяжка з дифузним ушкодженням аксонів	Одиночне сліпе РКД	Контроль	24 год	2 г/день/12 днів IV	12 днів	Зниження рівня МДА в плазмі
Shokouhi та співавт.	2014	58	Тяжка з дифузним ушкодженням аксонів	Подвійне сліпе РКД	Контроль	24 год	2 г/день/15 днів IV	15 днів	Підвищення плазматичних рівнів фетуїну-А та матричного білка Gla
Салехпур і співавт.	2015	40	Тяжка з дифузним ушкодженням аксонів	Одиночне сліпе РКД	Контроль	24 год	2 г/день/15 днів IV	15 днів	Зниження рівня МДА в плазмі.
Варадараю та співавт.	2017	60	Від легкої до середньої	Відкрите РКД	Цитиколін + Церебrolізін	N/A	2 г, потім 500 мг в/в 2 р/день протягом 3 міс	180 днів	Асоціація мала кращий результат (GOS), ніж пацієнти, які отримували лише цитиколін
Тріммель та співавт.	2018	134	Від середньої до тяжкої	Ретроспективний аналіз підібраних пар	Контроль	24-48 год	3 г/день/21 день IV	180 днів	Зменшення показників смертності. Зниження показників несприятливого результату (GOS)
Ахмаді та співавт.	2020	30	Тяжка	Подвійне сліпе РКД	Контроль	N/A	1-3 р/день/14 днів IV	30 днів	Відповідно до протоколу: значний дозозалежний вплив на результат (GOS) За статтею: позитивного ефекту немає

та внутрішньоклітинний набряк, ішемія мозку. Отже, зона, що оточує осередок ушкодження, страждає від зниження кровотоку внаслідок крововиливів, спазму мозкових судин і порушень венозного відтоку, набряку.

Під вторинним ішемічним ушкодженням мозку розуміють погіршення стану пенумбри, а також умовно інтактною речовини мозку внаслідок будь-яких дій після розвитку первинного ушкодження. Гідроліз фосфоліпідів, що входять до складу клітинних мембран, і вільнорадикальне окислення є провідними механізмами ушкодження нервових клітин за ішемії та в постішемічному періоді, що в поєднанні з порушенням синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), ексайтотоксичністю збуджувальних амінокислот, протеолізом порушує клітинну функцію, незворотно ушкоджує найчутливіші клітини мозку.

Розвиток вторинних ішемічних ушкоджень головного мозку підвищує ризик летального результату, а також погіршує неврологічне відновлення в постраждалих із тяжкою ЧМТ.

Терапія

Найважливішими завданнями терапії постраждалих із ЧМТ є профілактика та лікування вторинних ушкоджень, у т. ч. вторинної ішемії мозку і нейропротекції, яка зменшує дію вторинних ушкоджувальних факторів, дозволяє нервовим клітинам уникнути загибелі. При лікуванні хворих із ЧМТ необхідно враховувати багатокомпонентність патогенетичних механізмів ушкодження, а також застосовувати препарати, які мають полімодальну дію. Серед усього арсеналу схожих препаратів особливо виокремлюється один із найвивченіших нейроцитопротекторів – цитиколін (Праксіс). Механізми його дії дозволяють забезпечити як нейропротекцію, так і процес відновлення нервових клітин.

Головний ефект цитиколіну, який визначає полімодальність його дії, полягає у зниженні рівня вільних жирних кислот і зменшенні ушкоджень клітинних мембран за рахунок індукції синтезу фосфатидилхоліну та інших фосфоліпідів. Завдяки посиленню

функції мембранних рецепторів та іонних транспортерів плазмолемми зменшує ступінь набряку мозку. Водночас цитиколін зменшує перекисне окиснення ліпідів, утворення вільних радикалів і лактату, відновлює активність Na^+/K^+ -АТФази, чинить модулювальну дію на NMDA-рецептори, регулюючи вивільнення глутамату. Значний клінічний інтерес існує при застосуванні цитиколіну під час консервативного лікування забитих місць головного мозку, тобто в разі структурних ушкоджень мозкової речовини в гострому періоді травми.

Сучасна концепція лікування хворих із ЧМТ спрямована на підтримання нормального мозкового кровотоку та збереження функції клітин у зоні пенумбри, а також передбачає ранню нейропротекцію. Дискусія щодо застосування нейропротекторної терапії наразі є однією з найгостріших. В умовах експерименту продемонстровано церебропротекторний ефект багатьох препаратів, проте триває робота з дослідження ефективності та безпеки в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Нейропротекція сприяє зменшенню ушкоджувальних реакцій глутамат-кальцієвого каскаду, вільнорадикального окислення та блокаді прозапальних цитокінів, клітинної адгезії, зменшенню активності прооксидантних ферментів, зниженню темпу розвитку апоптозу. Вільнорадикальне окислення, ушкодження клітинних мембран за рахунок гідролізу фосfolіпідів є найважливішою ланкою комплексу ушкоджувальних механізмів при посттравматичній гіпоксії мозку; воно змінює структурну організацію нейронів, незворотно ушкоджує чутливіші клітини, згодом це спричиняє зниження або повне випадання певних значущих функцій. Найчутливішими до шкідливої дії посттравматичної гіпоксії є структури гіпокамп, зорового бугра, ретикулярної формації. У разі тяжкого ушкодження, в т. ч. і дислокації мозку, це зумовлює зниження ступеня неспання, виникнення парезів, мовних розладів. При менш виражених ушкодженнях у разі забоїв мозку легкого та середнього ступенів відбувається порушення тонкої регуляції

рухових функцій, дисфункції інтегративних структур, що призводить до виражених інтелектуальних, астеноневротичних розладів, а це спричиняє зниження працездатності, в деяких випадках – інвалідність. Особливе значення має високий ризик розвитку посттравматичної епілепсії унаслідок низького епілептогенного порогу гіпокампа та мигдалеподібного комплексу лімбічної системи.

ВИСНОВКИ

Отже, експериментальні дані доклінічних досліджень і метааналіз впливу цитиколіну в лікуванні ЧМТ свідчать про те, що додавання цитиколіну до стандартної терапевтичної схеми надає переваги, оскільки цей препарат може прискорити реабсорбцію набряку мозку та одужання. Фармакологічні, біохімічні властивості та комплекс механізмів дії цитиколіну (Праксіс) обґрунтовують його застосування для лікування гострого інсульту (як ішемічного, так і геморагічного), ЧМТ різного ступеня тяжкості й когнітивних розладів різноманітного походження. Цитиколін є ефективним препаратом у терапії хворих із ЧМТ легкого та середнього ступенів тяжкості, дозволяє зменшити ступінь вираженості загальномоозкової симптоматики й астеновегетативного синдрому в найближчому посттравматичному періоді, покращує показники електричної активності мозку, сприяє ранньому відновленню порушених функцій, а також дозволяє знизити терміни лікування хворих у стаціонарі.

Список літератури знаходиться в редакції.



ПРАКСІС -

мозок вашого пацієнта здатен працювати краще



Показання

- Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу
- Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки
- Когнітивні порушення та порушення поведінки

Виробник: ТОВ «АСТРАФАРМ». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: 08132, Київська обл., Бучанський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6. Р.П. № UA/14845/01/ 01 від 30.07.2020 р., Р.П. № UA/18063/01/01, UA/18063/01/02 від 23.04.2020 р. Інформація призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація щодо застосування препаратів – в інструкції лікарських засобів.

A ASTRAPHARM

Мелатонін за порушень сну

Мелатонін є основним гормоном, який бере участь у контролі циклу сон-бадьорість. Він легко синтезується і може застосовуватися перорально. Його продукування зменшується з віком обернено пропорційно до частоти поганої якості сну, а це підтверджує припущення, що дефіцит мелатоніну є причиною цих розладів. Це зумовлює інтерес до його використання для лікування безсоння.

В цьому огляді розглянуто фізіологію мелатоніну, фармакологічні характеристики його екзогенного введення та дані про клінічну користь.

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) є індолюною сполукою. Він синтезується в епіфізі та багатьох неендокринних органах і тканинах, включаючи сітківку ока, хардерієві залози (додаткові до слізних залоз), кістковий мозок, шкіру, клітини шлунково-кишкового тракту, що виробляють серотонін, мозочок, імунну систему, тобто мелатонін не є гормоном у класичному розумінні, оскільки синтезується в багатьох органах і не діє на певний орган-мішень.

Синтез і секреція мелатоніну регулюються супрахіазматичним ядром (СХЯ).

Після синтезу мелатонін вивільняється в кров і розподіляється по всіх рідинах організму, досягаючи слини, сечі, антральних фолікулів, сперми, амніотичної рідини та грудного молока. Мелатонін швидко метаболізується (здебільшого в печінці), а його метаболіти виводяться із сечею.

Зміни в синтезі мелатоніну

Рівень мелатоніну змінюється протягом життя: його вироблення розпочинається у віці 3-4 міс, досягаючи піку у 8-10 років, згодом різко знижується в період статевого дозрівання, після 40-45 років його рівень прогресивно знижується, а до 70 років становить 10% від препубертатного рівня.

У здорових людей мелатонін синтезується у відповідь на настання темряви – між 20:00 і 22:00, пік досягається між 00:00 і 03:00 незалежно від стадії сну. Після цього його синтез поступово знижується, залишаючись дуже низьким протягом дня.

Основним фактором регуляції секреції мелатоніну є денне світло: час і тривалість впливу, інтенсивність сонячного світла та довжина хвилі. Спектр світла особливо важливий, оскільки гангліозні клітини сітківки містять меланопсин – фоторецептор, чутливий до синього світла. Меланопсин відіграє важливу роль у регуляції циркадного ритму.

Вплив штучного світла з 00:00 до 04:00 пригнічує секрецію мелатоніну.

Регуляція добового ритму

Циркадний ритм – це біологічний цикл, який триває ≈25 год. Цей тип циклу спостерігається також у температурі тіла, харчуванні, руховій активності. Циркадні ритми є ендогенними, але пристосовуються до особливостей середовища. Цикл світло-темрява є основним фактором синхронізації ендогенних ритмів.

СХЯ діє як центральний водій ритму, координуючи циркадні ритми.

Циркадна система містить 3 вхідні шляхи, які надсилають інформацію до СХЯ:

1 ретиногіпоталамічний тракт – основний шлях, утворений аксонами субпопуляції гангліозних клітин сітківки. Нейромедіатори, що вивільняються в цьому тракті, активують аденілатциклазу гіпофіза;

2 генікулогіпоталамічний тракт – непрямий шлях, який з'єднує сітківку із СХЯ через таламус, а також вивільняє гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) і нейропептид Y;

3 тракт від середнього та дорсального ядер зв'язків у середньому мозку, який вивільняє серотонін.

Основними нейромедіаторами вихідних шляхів є ГАМК, вазоактивний інтестинальний пептид і вазопресин.

Один із найвідоміших вихідних шляхів – мультисинаптичний шлях, волокна якого досягають шишкоподібної залози, яка секретує мелатонін. Синтез мелатоніну активується вивільненням норадреналіну із СХЯ і безпосередньо пригнічується світлом (рис.).

Циркадна система також пов'язана з нейроендокринними клітинами – нейронами, які експресують гонадотропін-рилізінг-гормон, модулюючи в такий спосіб репродуктивний цикл.

Вирішальне значення для належного функціонування циркадної системи мають реципрокні зв'язки між СХЯ й аркуатним ядром, яке необхідне для метаболічної інтеграції, тому хронічні циркадні чи метаболічні зміни, пов'язані з харчовими звичками або позмінною роботою, можуть сприяти розвитку захворювань.

Вплив мелатоніну

Мелатонін здебільшого сприяє сну через його хронобіотичний вплив на СХЯ. Він також впливає на центри терморегуляції та серцево-судинної системи. Циркадний цикл

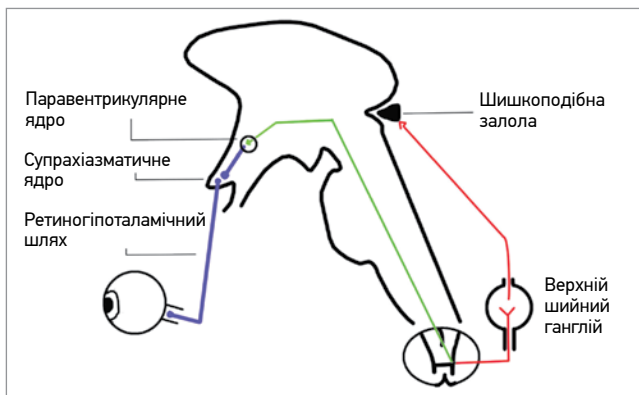


Рис. Регуляція шишкоподібної залози світловими стимулами

регулюється СХЯ і синхронізується із циклом світло-темрява, а також синхронізує інші цикли в організмі через синтез мелатоніну. Підвищений рівень мелатоніну в крові сигналізує тканинам і органам, що настала ніч, допомагаючи регулювати гомеостаз.

Статеве дозрівання пов'язане з помітним зниженням рівня мелатоніну в плазмі. Дисфункція шишкоподібної залози може прискорити статеве дозрівання, тоді як гіперпродукція мелатоніну може його сповільнити.

Інші функції мелатоніну

Мелатонін також має антиоксидантні, онкостатичні та імуностимулювальні властивості; чинить прямий антиоксидантний ефект, нейтралізуючи активні форми кисню та азоту, потенційно шкідливі для клітин, та непряму антиоксидантну дію, стимулюючи активність антиоксидантних і пригнічуючи таку прооксидантних ферментів. Завдяки антиоксидантним ефектам мелатоніну може перешкоджати резорбції кісткової тканини, пригнічуючи активність остеокластів. Він може бути корисним для профілактики та лікування декількох типів раку, як-от рак молочної залози, передміхурової залози, шлунка та колоректальний рак. Клінічні випробування показали ефективність мелатоніну як допоміжного лікування раку, посилюючи ефекти хіміотерапії та променевої терапії, мінімізуючи їхню побічну дію, а також покращуючи сон і якість життя цих пацієнтів.

Мелатонін також є імуностимулятором, який протидіє імуносупресивній дії кортизолу та стимулює активність лімфоцитів. Активний його синтез описано в лімфоцитах людини; гормон також регулює вироблення інтерлейкіну-2, важливого для імунної функції.

Фармакологічні властивості екзогенного мелатоніну

Фармакокінетика

Мелатонін швидко всмоктується і досягає максимальної концентрації через ≈40 хв після прийому. Прийом їжі затримує всмоктування. Він має низьку біодоступність (3-33%); >90% циркулювального мелатоніну метаболізується в печінці. Його кон'югати виводяться із сечею. Він швидко метаболізується: мелатонін із негайним вивільненням має період напіввиведення 45-65 хв. Збільшення дози затримує пікові концентрації та збільшує період напіввиведення. Отже, що вищими є дози, то швидше слід вводити мелатонін перед сном. Композиції з пролонгованим вивільненням демонструють значну затримку пікових концентрацій (90-210 хв, залежно від препарату). Період напіввиведення є довшим у мелатоніну пролонгованої дії, досягаючи 3,5-4 год, тому ці препарати нагадують фізіологічний цикл секреції мелатоніну.

Фармакокінетичні відмінності між двома типами препаратів свідчать про те, що мелатонін із негайним вивільненням є доцільнішим для засинання, тоді як препарати із пролонгованим вивільненням можуть бути ефективнішими для підтримки сну.

Фармакодинаміка

Мелатонін зв'язується із двома основними рецепторами:

- MT1 – пов'язаний зі снодійним ефектом мелатоніну;
- MT2 – пов'язаний із регуляцією циркадного ритму, а також із модуляцією болю.

Рецептори MT1 і MT2 регулюють експресію генів, залучених до модуляції циркадного ритму, а також експресію

інших генів і мікроРНК, тому також мають протизапальну, антиоксидантну та протипухлинну дії.

Мелатонін у лікуванні безсоння Діти та підлітки

Безсоння є найчастішим розладом сну (особливо в старших підлітків). Поширеність коливається від 19 до 24% залежно від використовуваних діагностичних критеріїв і є дещо вищою серед дівчат.

Лікування безсоння в дітей і підлітків має базуватися на індивідуальній когнітивно-поведінковій терапії з періодичною фармакологічною підтримкою. Коли необхідне фармакологічне лікування, препаратом першого вибору має бути мелатонін. Рекомендована доза становить:

- 1-3 мг/ніч для немовлят і дітей дошкільного віку;
- 2,5-5 мг/ніч для дітей шкільного віку;
- 1-5 мг/ніч для підлітків.

Лікування слід розпочинати поступово. Мелатонін необхідно вводити за 30-60 хв до сну. Лікування не має перевищувати 4 тиж.

Деякі діти із хронічним безсонням демонструють дисфункцію циркадного стимулятора ритму, що відображається в затримці секреції мелатоніну в умовах слабого освітлення. Екзогенний мелатонін є ефективним для лікування цих симптомів, прискорюючи початок секреції мелатоніну та регулюючи цикл сну і бадьорості. Цим пацієнтам рекомендуються низькі дози (наприклад, 1 мг), оскільки високі метаболізуються повільніше, що спричиняє зниження ефективності та збільшення часу пробудження після початку сну.

Відповідно до клінічних рекомендацій Європейського товариства дитячих неврологів (EPNS), мелатонін є найефективнішим при хронічному безсонні та синдромі затримки фази сну. Його слід вводити за 3-5 год до появи фізіологічного приглушеного світла.

Дорослі (віком >18 років)

Цей розділ базується на європейській настанові з діагностики та лікування безсоння (2017).

Когнітивно-поведінкова терапія – перша лінія лікування безсоння в дорослих без супутніх захворювань. У фазі гострого лікування поєднання когнітивно-поведінкової терапії та фармакологічного лікування має незначні переваги порівняно з кожним із них окремо.

Більшість наявних доказів щодо використання мелатоніну для лікування безсоння в дорослих отримано з випробувань препаратів із негайним вивільненням, хоча настанова також містить дослідження щодо мелатоніну пролонгованої дії та рамелтеону (агоніста рецепторів мелатоніну). Дослідження побічних ефектів мелатоніну підтверджують його безпеку.

Особі похилого віку

У цієї групи населення безсоння є найчастішою проблемою. Окрім того, люди похилого віку особливо уразливі до побічних реакцій на ліки.

Мелатонін негайного вивільнення рекомендується в разі наявності проблем під час засинання. Мелатонін із пролонгованим вивільненням – препарат першої лінії для підтримки сну, лікування змішаного безсоння (безсоння під час засинання, так і підтримки сну) і раннього пробудження.

Коморбідна інсомнія

Тривога та депресія часто пов'язані з розладами сну. Тривога часто зумовлює проблеми із засинанням, тоді як депресія частіше пов'язана з безсонням упродовж сну та раннім пробудженням. Окрім того, в пацієнтів із депресією спостерігається зниження вироблення мелатоніну. Було проведено декілька досліджень у пацієнтів із депресією; виявлено, що мелатонін пролонгованої дії (2,5-10 мг) як допоміжне лікування значно покращує розлади настрою та пов'язане з ними супутнє безсоння. Цей висновок узгоджується з результатами експериментальних досліджень, які свідчать про те, що мелатонін може полегшити вторинне безсоння після депресії та біполярного розладу.

Численні розлади, пов'язані з інтелектуальною дисфункцією, включаючи розлади аутистичного спектра, синдром Ретта та синдром Ангельмана, пов'язані зі зниженням вироблення мелатоніну; отже, добавки мелатоніну можуть покращити сон і стабілізувати циркадні ритми. Відповідно до даних метааналізу досліджень, які включали пацієнтів із безсонням та інтелектуальною недостатністю, мелатонін зменшує час засинання, збільшує загальну тривалість сну та зменшує кількість нічних пробуджень.

За таких нейродегенеративних станів, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, безсоння – симптом церебральної дисфункції, що є наслідком втрати нейронів. Мелатонін має нейропротекторний ефект, оскільки зменшує окислювальний стрес, захищає цілісність мітохондрій і мінімізує агрегацію токсичних білків.

Декілька подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень демонструють, що мелатонін (3-5 мг негайного чи 2 мг пролонгованого вивільнення) позитивно впливає на когнітивні функції та розлади сну, пов'язані з хворобою Альцгеймера. Дані випробувань також підтверджують переваги мелатоніну негайного вивільнення в дозах від 3 до 24 мг у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями.

Мелатонін позитивно впливає на розлади сну, пов'язані з хворобою Паркінсона, покращуючи параметри актиграфії та показники Піттсбурзького індексу якості сну. Ці дані отримано з подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. Мелатонін демонстрував хорошу переносимість і не спричиняв змін у руховій функції.

Втома – один із найтяжкіших симптомів розсіяного склерозу. Частково це пояснюється поганою якістю сну, про яку повідомляє приблизно половина пацієнтів. У дослідженні хворих із розсіяним склерозом 5 мг мелатоніну покращили якість сну, але не вплинули на втоми. В пацієнтів також спостерігався нижчий рівень маркерів запалення.

Хронічний біль, особливо невропатичний, часто пов'язаний з безсонням. Мелатонін може мати знеболювальну дію завдяки своїй дії на рецептори MT2. У рандомізованих дослідженнях, під час проведення яких пацієнти приймали мелатонін напередодні операції, спостерігався менший післяопераційний біль. Крім того, є дані щодо ефективності мелатоніну за безсоння, спричиненого хронічним болем. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні хворих з онкологічним болем і безсонням мелатонін негайного вивільнення (3 мг) значно покращив якість сну. Мелатонін (5 мг) із негайним вивільненням також покращував якість сну та зменшував інтенсивність болю в жінок із міофасціальним болем у скронево-нижньощелепному суглобі.

Отже, наявні дані свідчать про те, що мелатонін може покращувати якість сну в пацієнтів із супутнім безсонням, а також забезпечувати додаткові переваги для основного захворювання.

Захворювання, пов'язані з безсонням

Безсоння підвищує ризик артеріальної гіпертензії. Фрагментація сну запобігає фізіологічному зниженню артеріального тиску (АТ), яке відбувається під час нічного сну. Згідно з деякими дослідженнями, це є потужнішим предиктором ризику серцево-судинних захворювань, ніж денні показники АТ. Деякі антигіпертензивні препарати, як-от β-блокатори та блокатори кальцієвих каналів, зменшують вироблення мелатоніну.

Метааналіз 7 рандомізованих досліджень продемонстрував, що 2-3 мг мелатоніну пролонгованої дії значно знижують нічний систолічний і діастолічний АТ. Ефект не спостерігався в разі застосування препаратів із негайним вивільненням. Мелатонін не змінював денних значень АТ.

Існує зв'язок між розладами сну та ризиком діабету і метаболічного синдрому. Пацієнти із цукровим діабетом (ЦД), особливо з полінейропатією, мають знижене продукування мелатоніну, що підвищує імовірність безсоння. Мелатонін безпосередньо впливає на β-клітини підшлункової залози, а також модулює чутливість до інсуліну в гепатоцитах.

У відкритому дослідженні мелатонін пролонгованої дії покращив сон у пацієнтів із ЦД 2 типу; у віддаленій перспективі препарат також мав позитивний вплив на рівень глікозильованого гемоглобіну.

Результати інших випробувань свідчать про зниження рівня маркерів запалення, пов'язаних із метаболічним синдромом.

Отже, мелатонін не лише покращує якість сну, а й забезпечує додаткові переваги, покращуючи стан при супутніх захворюваннях, пов'язаних із хронічним безсонням, як-от нічна артеріальна гіпертензія, ЦД або метаболічний синдром.

Розлади циркадного ритму

Американською академією медицини сну (American Academy of Sleep Medicine, AASM) опубліковано клінічну практичну настанову з лікування розладів циркадного ритму та безсоння (2015). З того часу жодних істотних змін у лікуванні цих розладів внесено не було.

Рекомендації AASM щодо використання мелатоніну в пацієнтів із порушеннями циркадного ритму

1 Синдром розширеної фази сну. Пацієнти засинають і прокидаються на декілька годин раніше бажаного чи необхідного часу, мають сонливість пізно ввечері та спонтанно прокидаються рано вранці. Мелатонін та агоністи мелатоніну таким пацієнтам не рекомендуються.

2 Синдром уповільненої фази сну. Пацієнти скаржаться на труднощі засинання і пробудження в бажаний час:

- ✓ у дорослих. Виявлено, що мелатонін зменшує час засинання, але не збільшує загальної тривалості сну та не покращує напруження протягом ночі. Рівень рекомендацій мелатоніну в таких ситуаціях є низьким, враховуючи обмежені докази щодо його використання;
- ✓ в дітей та підлітків без супутніх захворювань. Згідно з дослідженнями, доза 0,15 мг/кг мелатоніну дозволяє досягти найкращих результатів, скорочуючи затримку сну на 43 хв;

✓ у дітей та підлітків із психічними розладами. Результати досліджень, під час проведення яких хворі отримували 3-5 мг мелатоніну негайного вивільнення між 18:00 і 19:00 протягом 4 тиж, свідчать про те, що час настання сну прискорюється.

3 Вільний циркадний ритм – це розлад, за якого цикл сну не відповідає 24-годинному циклу, а зазвичай триває довше. Це відбувається через відсутність синхронізації між СХЯ і циклом світло-темрява. Більшість хворих із цим розладом повністю сліпі. Результати досліджень свідчать, що мелатонін (у дозі від 0,5 до 10 мг; пацієнти приймали його за 1 год до сну чи у встановлений час – 21:00) є ефективним для лікування цього розладу.

4 Нерегулярний ритм сну та бадьорості. Пацієнти зазвичай мають хаотичний, непередбачуваний режим, можуть мати безсоння та сонливість у різний час доби, часто спостерігається дрімота:

- ✓ в людей похилого віку з деменцією. AASM не рекомендує мелатонін таким хворим, оскільки він може мати більше ризиків, аніж користі, впливаючи на настрій і денну активність;
- ✓ у дітей і підлітків із неврологічними розладами. Рівень рекомендацій щодо лікування мелатоніном є низьким, а рівень доказовості – помірним.

Отже, мелатонін може бути рекомендований для лікування синдрому сповільненої фази сну, нерегулярного ритму сну та бадьорості в дітей і підлітків із неврологічними розладами, а також вільного циркадного ритму в дорослих.

Висновки

Завдяки значній ролі в регуляції циклу сон-бадьорість мелатонін є потенційно корисним у лікуванні безсоння та розладів фаз сну. Наявні дані підтверджують його ефективність як при первинному безсонні, так і при безсонні, пов'язаному з іншими неврологічними захворюваннями, особливо в осіб віком >55 років. Окрім того, мелатонін демонструє відмінну переносимість.

Варто підкреслити, що мелатонін – фармакологічний агент, а не харчова добавка, тому його слід призначати з обережністю для забезпечення безпеки пацієнтів.

Стаття друкується в скороченні.

Poza J.J., Pujol M., Ortega-Albás J.J., Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurología (English Edition)*. Volume 37, Issue 7, 2022, Pages 575-585. ISSN 2173-5808. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.08.004>.

Адаптований переклад з англ. **Олени Костюк**

ВІД РЕДАКЦІЇ

На фармацевтичному ринку України представлено багато препаратів мелатоніну у вигляді дієтичних добавок від різних виробників. Утім, якщо препарат чинить вплив на весь організм, то цей препарат має бути надійним і добре перевіреним. Із 1998 року в Україні наявний вітчизняний лікарський засіб Віта-мелатонін, який має доведену ефективність і безпечність.





НІКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+,2,++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹

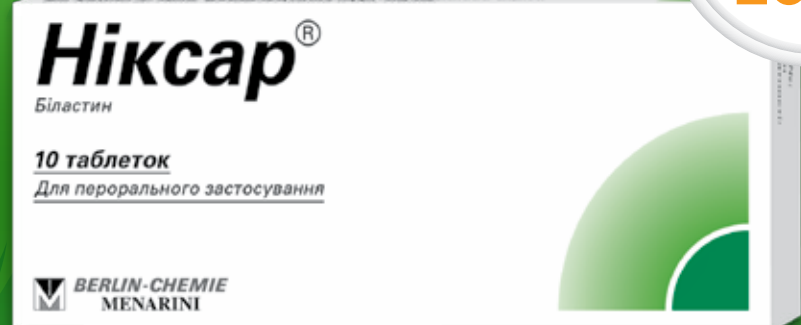


**1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹**

**1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²**



від 6 до 11 років¹



з 12 років²

**Біластин 1 раз на добу для дітей (10 мг^{1,+}),
підлітків та дорослих (20 мг^{2,++})**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин (біластину) у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, пов'язаної з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середнім або тяжким порушенням функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.

Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджений Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.
* для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу*, ** для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу*.

UA_NIX-012-2023_V1_Print. Затверджено 26.05.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 86.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**