



Доктор медичних наук, професор  
**Ігор Кіреєв**



**Перспективи нанотехнологій у лікуванні захворювань та інші актуальні питання клінічної медицини**

Читайте на сторінці **34**

Доктор медичних наук, професор  
**Іванна Кошель**



**Ведення пацієнтів із гострим риносинуситом на первинній ланці**



Читайте в рубриці **Оториноларингологія** на сторінці **21**

Кандидат медичних наук  
**Руслан Свістільнік**



**Церебральна хвороба дрібних судин: механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика та ведення пацієнтів**

Читайте на сторінці **25**

# Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

У формі розчину та мазі



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

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





# Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



## Відгук РІЗНИЦЮ

### ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ<sup>4</sup>

#### ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії<sup>1-3</sup>
- Широкий вибір доз та форм<sup>1-3</sup>
- Вироблено в Німеччині<sup>1-3</sup>



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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**





Таблиця 4. Опитувальник IIEF-5

Упродовж останніх 6 міс (для кожного запитання оберіть тільки одну відповідь, яка найкраще описує вашу ситуацію):					
1. Як ви оцінюєте вашу впевненість, що ви можете досягти ерекції та підтримувати її?	Дуже низька	Низька	Середня	Висока	Дуже висока
2. Коли у вас була ерекція при сексуальній стимуляції, як часто вона була достатньо твердою для пенетрації?	Ніколи або майже ніколи	Кілька разів (значно менше половини)	Іноді (приблизно в половині випадків)	У більшості випадків (значно більше половини)	Завжди або майже завжди
3. Як часто ви були здатні підтримувати ерекцію після пенетрації?	Ніколи або майже ніколи	Кілька разів (значно менше половини)	Іноді (приблизно в половині випадків)	У більшості випадків (значно більше половини)	Завжди або майже завжди
4. Наскільки важко вам підтримувати ерекцію до завершення статевого акту?	Надзвичайно важко	Дуже важко	Важко	Трохи важко	Не важко
5. Як часто ви були задоволені статевим актом?	Ніколи або майже ніколи	Кілька разів (значно менше половини)	Іноді (приблизно в половині випадків)	У більшості випадків (значно більше половини)	Завжди або майже завжди
Бали	1	2	3	4	5

Таблиця 5. Інтерпретація оцінки IIEF-5 для діагностики еректильної дисфункції

Бали для запитань 1-5	Оцінка (сума балів)	Інтерпретація
Запитання 1: _____	5-7	Тяжка ЕД
Запитання 2: _____	8-11	Помірна ЕД
Запитання 3: _____	12-16	ЕД від легкої до помірної
Запитання 4: _____	17-21	Легка ЕД
Запитання 5: _____	22-25	ЕД немає
Бали:		

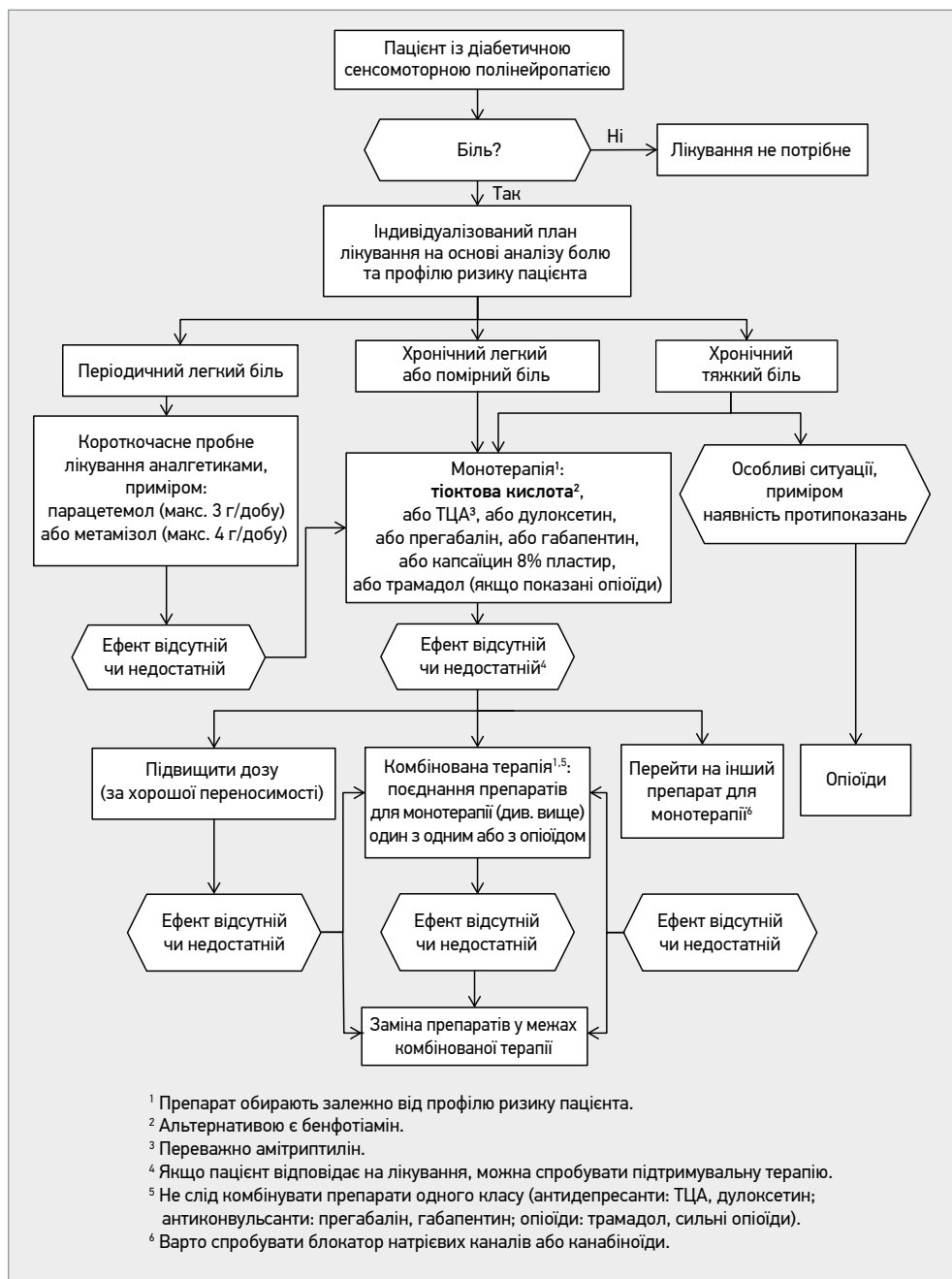


Рис. 2. Алгоритм фармакотерапії больової діабетичної сенсомоторної нейропатії

симптомів із боку кардіоваскулярної й інших систем. На пізніх стадіях ДКАН спостерігають підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у спокої (ураження блукаючого нерва) та ортостатичну гіпотензію (ураження симпатичних нервів).

Відповідно до рекомендацій Торонтської консенсусної конференції, діагностика ДКАН має включати принаймні два тести ВСП та ортостатичну пробу. Інтерпретація результатів така:

- відхилення одного тесту ВСП: можлива або рання ДКАН, потребує підтвердження під час подальших обстежень;
- відхилення двох тестів ВСП: підтверджена ДКАН;
- ортостатична гіпотензія на додаток до відхилення тестів ВСП: тяжка ДКАН або ДКАН пізніх стадій.

Усі пацієнти із симптомами, в яких прості діагностичні тести не виявили відхилення, мають проходити спеціалізовані обстеження. Останні, крім підтвердження діагнозу, також дозволяють уточнити тяжкість і прогноз ДКАН.

#### Гастроінтестинальна автономна нейропатія

Скарги з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) часто зустрічаються в пацієнтів із діабетом і суттєво погіршують якість їхнього життя. За наявності подібних скарг слід зібрати детальний анамнез щодо таких ознак і симптомів, як: дисфагія/одинофагія, біль у животі, нудота, блювання, здуття живота, метеоризм, діарея, закріп, нетримання калу, кров у калі, наявність т. зв. В-симптомів (лихоманка, слабкість, схуднення).

За появи нових симптомів, які прогресують або супроводжуються тривожними ознаками (до останніх

належать, зокрема, кровотеча, анемія, ранне насичення, неясна втрата >10% ваги, дисфагія/одинофагія, стійке блювання, пухлини ШКТ в сімейному або особистому анамнезі, збільшені лімфатичні вузли, пальповані новоутворення, мальнутриція, кров у калі, парадоксальна діарея, вік >50 років), необхідно виключити структурні й інфекційні захворювання.

Необхідно пам'ятати, що численні серйозні гастроінтестинальні захворювання на початкових стадіях можуть проявлятися незначними та/або неспецифічними симптомами. Це, зокрема, стосується усіх злоскісних новоутворень ШКТ, а також таких захворювань, як целіакція і пептична виразка.

#### Автономна нейропатія уrogenітального тракту

Діабетичну цистопатію вважають переважно нейрогенною сенсомоторною дисфункцією. Кожного пацієнта з діабетом слід регулярно запитувати стосовно порушень сечовипускання (кількість сечовипускань на день, залишкова сеча, інфекції сечового тракту, нетримання сечі, необхідність натужуватися або залучати м'язи живота під час сечовипускання), а також щодо задоволеності статевим життям. Слід взяти до уваги препарати, які приймає пацієнт, оскільки певні лікарські засоби мають побічні ефекти з боку сечових шляхів. Простим методом діагностики є щоденник сечовипускання, який пацієнт заповнює впродовж 48 год (частота сечовипускання, об'єм сечі та об'єм вжитої рідини). У безсимптомних пацієнтів урологічний анамнез збирають раз на рік.

У випадку сексуальних розладів діагностичний підхід передбачає прицільний збір анамнезу пари. У чоловіків можна застосовувати опитувальник IIEF-5

#### 1. Варіабельність серцевого ритму під час глибокого дихання → методика обстеження

Пацієнт лежить на спині та дихає зі швидкістю 6 циклів дихання на хвилину протягом 1-2 хвилин. Кожен вдих і кожен видих тривають 5 секунд. Співвідношення Е/І ( $R-R_{max} / R-R_{min}$ ) обчислюють за циклом із найдовшим інтервалом R-R під час видиху ( $R-R_{max}$ ), поділений на найкоротший інтервал R-R під час вдиху ( $R-R_{min}$ ).

Нормальні значення:

- вік 20-30 років:  $\geq 1,12$ ;
- вік 21-49 років:  $\geq 1,11$ ;
- вік 50-69 років:  $\geq 1,10$ ;
- вік  $\geq 70$  років:  $\geq 1,09$ .

#### 2. Варіабельність серцевого ритму у відповідь на перехід у вертикальне положення → методика обстеження

Після перебування в положенні лежачи пацієнт встає біля оглядової кушетки. Запис ЕКГ розпочинають у той момент, коли обстежуваний починає підніматися. Показник ВСП – співвідношення  $30:15 (R-R_{max} / R-R_{min})$  – визначають як найдовший інтервал R-R між ударами 20 і 40, поділений на найкоротший інтервал R-R між ударами 5 і 25.

Нормальні значення:

- вік 20-49 років:  $\geq 1,10$ ;
- вік 50-79 років:  $\geq 1,09$ ;
- вік  $\geq 80$  років:  $\geq 1,08$ .

#### 3. Ортостатична проба → методика обстеження

Артеріальний тиск вимірюють двічі протягом 1 хвилини в положенні лежачи, відразу після вставання і потім кожні 30 секунд протягом 3 хвилин. У нормі систолічний артеріальний тиск знижується не більше ніж на 27 мм рт. ст. Інші професійні товариства рекомендують діагностувати ортостатичну гіпотензію за наявності систолічного артеріального тиску становить  $\geq 20$  мм рт. ст.

(міжнародний індекс еректильної функції-5; табл. 4, 5). Показанням для направлення до уролога для подальшого обстеження пацієнтів із порушеннями сечовипускання є підвищений об'єм залишкової сечі (>20% об'єму сечового міхура або >100 мл) та рецидивувальні інфекції сечових шляхів (>3 епізодів протягом року).

## ВІД РЕДАКЦІЇ

Діабетична нейропатія – часте ускладнення ЦД, пов'язане зі стійкою непрацездатністю, суттєвим погіршенням якості життя та підвищеною смертністю. На жаль, у пацієнтів із ЦД 2 типу, які становлять більшість хворих на діабет, навіть суворий глікемічний контроль не здатен запобігти розвитку нейропатії.

Більшість препаратів, які застосовуються для лікування больової діабетичної нейропатії, чинять лише симптоматичний ефект. Єдиним препаратом із патогенетичним впливом серед рекомендованих DDG засобів першої лінії є тіоктова кислота.

Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження та метааналізи свідчать, що тіоктова кислота ефективно полегшує біль, парестезію й інші симптоми діабетичної нейропатії (Ziegler et al., 2021). У пацієнтів із ДКАН лікування тіоктовою кислотою покращувало ВСП і зменшувало симптоми (Ziegler et al., 1997; Sol Jae Lee et al., 2017). У пацієнтів із безсимптомною ДСПН відзначали зменшення нейропатичного дефіциту після 4 років лікування; це вказує на здатність тіоктової кислоти змінювати природний перебіг діабетичної нейропатії (Ziegler et al., 2011).

За рекомендацією DDG, перевагу мають засоби з найнижчою органом токсичністю та найнижчим ризиком кардіоваскулярних і ниркових ускладнень. До таких засобів належить тіоктова кислота – її виключно сприятливий профіль безпеки підтверджений результатами 4-річного дослідження NATHAN1, а також післямаркетинговими спостереженнями.

Тіоктова кислота німецької якості є активною речовиною препарату Берлітрон®, представленого на фармацевтичному ринку компанією «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Берлітрон® випускається у вигляді двох лікарських форм: концентрату 300 ОД та 600 ОД для розчину інфузій та капсули. При виражених симптомах діабетичною полінейропатією доцільне внутрішньовенне введення препарату в дозі від 12 мл (1 ампула 300 ОД) до 24 мл (2 ампули 300 ОД або 1 ампула 600 ОД) на добу; таку терапію можна проводити в стаціонарі або денній амбулаторії. Для подальшого лікування застосовують пероральну форму в дозі 600 мг на добу, яку зручно приймати вдома.

Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetic Neuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021 Aug;129(S 01):S70-S81.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

# ВІСНИК

## online

щомісячний дайджест  
для лікарів



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

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



## ЗМІСТ



## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Інноваційні методики поліпшення стану хворого після хірургічних маніпуляцій чи оперативного втручання на порожнині носа та приносних пазухах  
Б.Н. Біль..... 20

Ведення пацієнтів із гострим риносинуситом на первинній ланці  
І.В. Кошель..... 21

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини..... 9, 11, 33

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Функціональні гастроінтестинальні розлади та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози: патофізіологічні взаємозв'язки і роль замісної ферментної терапії  
О.В. Швець..... 12-13

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Оцінка ролі повідон-йоду в профілактиці інфекцій місця хірургічного втручання  
S.J. Monstrey, K. Govaers, P. Lejste та ін..... 15

Ноги – це шлях до серця: зв'язок між хронічною венозною недостатністю і кардіоваскулярними захворюваннями ..... 24

## АЛЕРГОЛОГІЯ

Біластин у разі свербіж, пов'язаного з дерматологічними станами  
A. Talathi та співавт..... 17

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

Невидимий літній ворог: ефективний спосіб подолання грибкових інфекцій шкіри  
Т.Л. Можина..... 19

## ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Хвороба сухого ока та комп'ютерний зоровий синдром: діагностика і лікування  
С.О. Риков..... 22

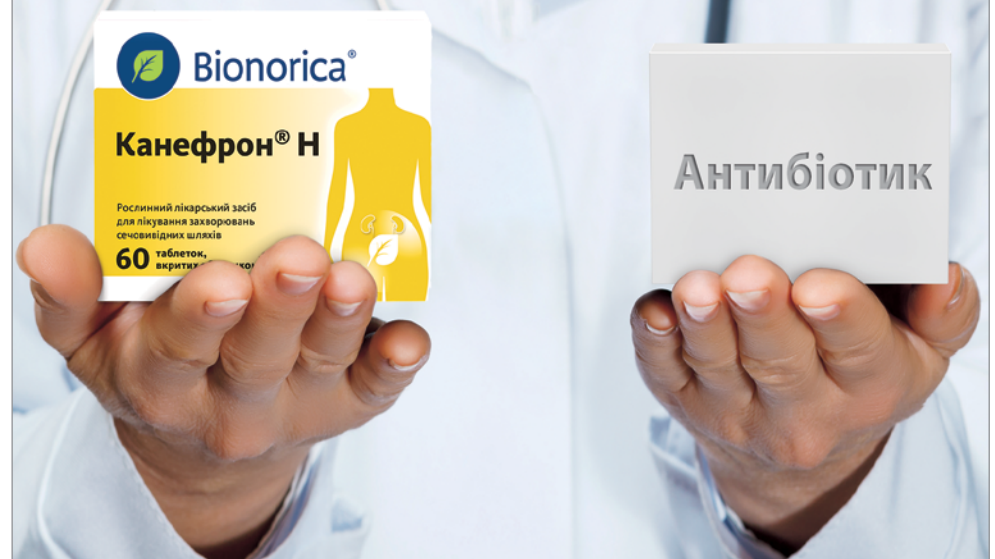
Особливості неад'ювантної терапії за вторинної глаукоми, спричиненої ретинобластомою  
Л.О. Лисиця..... 23

## ЛІКАР – ПАЦІЄНТУ

Болючий м'язовий спазм: як допомогти пацієнту?..... 32-33



Дослідження III фази:  
Канефрон® Н як монотерапія  
в лікуванні гострих  
неускладнених циститів



Результати клінічного дослідження\*:  
Канефрон® Н (BNO 1045) за ефективністю  
порівнянний з лікуванням антибіотиками

Склад **Канефрону Н** - спеціальний екстракт BNO 1040 (краплі), BNO 1045 (таблетки) з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку



Трава золототисячника



Листя розмарину



Корінь любистку

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. **Канефрон® Н** Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

\*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження неменшої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

**Канефрон® Н таблетки, в/о:** Р.П. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021;

**Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 20.10.2021.

**Виробник:** Біонорика СЕ (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

**НЬЮРЕКСАН**



**ВАШ ШЛЯХ  
ДО СПОКОЮ**

Лікарський засіб показаний при розладах сну та підвищеній нервовій збудливості.

Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  
НЬЮРЕКСАН®, таблетки. Р.Л. № УА/17415/01/01 від 17.05.2019 р. Склад: діючі речовини: Avena sativa D2-0,6 мг, Coffea arabica D12-0,6 мг, Passiflora incarnata D2-0,6 мг, Zincum isovalerianicum D4-0,6 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, магній-стеарат. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. Побічні реакції в окремих випадках позначаються про тимчасові шкірні реакції.  
Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.03.2023 р.

## НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

### Глобальні наслідки західної дієти та її вплив на громадське здоров'я

Західна дієта – це сучасна модель харчування, яка характеризується високим споживанням високооброблених продуктів, очищених злаків, червоного м'яса, напоїв із високим вмістом цукру, цукерок, солодощів, смаженої їжі, традиційних продуктів тваринного походження, молочних продуктів із високим вмістом жиру та продуктів із високим вмістом фруктози.

Як і всі ссавці, сучасна людина спадково пристосована до середовища предків, що зумовило її генетичний профіль. Запровадження землеробства і тваринництва близько 10 тис. років тому призвело до глибоких змін у харчуванні та способі життя людей ХХІ ст. Проблема полягає в тому, що ці зміни відбулися занадто нещодавно в еволюційному часовому масштабі, щоби геном людини міг адаптуватися, і це призвело до розбіжності між стародавньою біологією та сучасними моделями існування. Молочні продукти, злаки, рафінований цукор, рафінована рослинна олія й алкоголь становлять 72,1% загального щоденного споживання калорій населенням США, натомість у харчуванні стародавніх людей цей тип їжі був рідкісним.

Було доведено, що західна дієта змінює епігенетику й експресію генів через зміни в доступності поживних речовин, гормональних рівнях, постачанні кофакторів для експресії генів, транскрипційних факторах, клітинних сигнальних шляхах, метилюванні ДНК. Західна дієта також змінює мікробіом кишечнику, спричиняючи зміни в експресії його генів, що згодом впливає на імунні та запальні реакції. На додаток до браку антиоксидантів, присутніх у західних харчових продуктах, ця дієта часто містить багато прооксидантних сполук, які збільшують вироблення вільних радикалів і, як наслідок, посилюють окислювальний стрес у всьому організмі. Часте споживання насичених жирів, обробленої їжі та рафінованого цукру пов'язане зі стійким запаленням низької інтенсивності. Показано, що західна дієта підвищує рівень запальних біомаркерів, як-от С-реактивний білок, інтерлейкін 6 і фактор некрозу пухлини α. Дієти з високим вмістом жиру, такі як західна, спричиняють підвищення рівня ЛПНЩ і зниження рівня ЛПВЩ, що призводить до ендотеліальної дисфункції. Змінена функція ендотелію може сприяти запальним процесам, а також підвищувати ризик різних патологічних процесів, у тому числі розвиток емболії, кальцифікати, стеноз і крововиливи.

Замінивши продукти з високим вмістом жиру та цукру фруктами, овочами, бобовими, горіхами і цільнозерновими продуктами, можна зменшити запалення, а відтак, запобігти розвитку серцево-судинних захворювань. Незважаючи на, здавалося б, просте вирішення цієї проблеми, є чимало соціально-економічних чинників, які заважають багатьом людям дотримуватися здорового харчування.

Джерело: <https://www.news-medical.net/news/20230618/Research-reveals-devastating-impact-of-Western-diet-on-human-health.aspx>

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

## ЗМІСТ

### ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

**Діабетична нейропатія. Рекомендації Німецького діабетичного товариства (Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG) ..... 3-5**

### НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

**Церебральна хвороба дрібних судин:  
механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика  
та ведення пацієнтів  
Р.В. Свістільнік, Л.В. Степанюк ..... 25, 31**

**Периферичні невропатії у первинній ланці:  
етіологія, діагностика та лікування  
Т.М. Слободін, О.О. Клекот ..... 36-37**

**Багатоцільові біорегуляційні препарати  
в комплексній терапії наслідків стресу, тривожного розладу  
та больового синдрому  
О.С. Чабан, Л.О. Вакулєнко ..... 38**

### КАРДІОЛОГІЯ

**Блокатори кальцієвих каналів у лікуванні артеріальної гіпертензії:  
як зробити оптимальний вибір?  
О.М. Романова ..... 26-28**

### БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

**Біль як провідний синдром ревматичних захворювань:  
місце та можливості НПЗП  
І.Ю. Головач ..... 30**

### РЕВМАТОЛОГІЯ

**Гострий напад подагри:  
алгоритм лікування пацієнтів  
І.А. Бринер ..... 40**

**Сечова кислота та серцево-судинні захворювання:  
докази і терапевтичні підходи  
S.A. Di Fusco, L. Castello, G. Marino ..... 41-42**

### КОНФЕРЕНЦІЯ

**Перспективи нанотехнологій у лікуванні захворювань  
та інші актуальні питання клінічної медицини  
І.В. Кіреєв, Р.В. Луценко, В.Ю. Прокопюк та ін. .... 34-35**

### ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

**Нові потенційні антикоагулянти  
на основі інгібіторів фактора згортання XIa  
О.О. Мельник ..... 29**



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>©</sup>

## 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. Трощко**, 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»<sup>©</sup>

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**

Дизайн/верстка:

**Юлія Фітисова**  
**Олена Дудко**  
**Наталія Дехтяр-Дігузова**Редакція ..... **zu@health-ua.com**Відділ реклами та маркетингу .... **zoza@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: червень 2023 р.

Замовлення № 1022219 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).

## НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Удосконалена система керування екзоскелетом  
спрощує життя пацієнтам

Контролери для реабілітаційних екзоскелетів нижніх кінцівок можуть безпечно й ефективно допомагати користувачам із різноманітними нервово-м'язовими розладами ходити цілком автономно. Одна з ключових проблем для розроблення такого надійного контролера полягає в тому, щоб упоратися з різним рівнем невизначених сил взаємодії людини й екзоскелета. Відтак, звичайні системи керування ходьби або залежать від стану хворого, або містять налаштування багатьох параметрів керування, які можуть працювати ненадійно та навіть не підтримувати рівновагу.

Команда, очолювана Шужень Луо, представляє нову глибоку нейронну мережу – надійного контролера на основі підкріпленого навчання, що ґрунтується на відокремленому офлайн-тренуванні симуляції людини й екзоскелета з трьома незалежними мережами та має на меті забезпечити надійну допомогу при ходьбі. Керування екзоскелетом забезпечується управлінням нейронною мережею, яка діє на потік пропріоцептивних сигналів, включно з кінематичними станами суглобів, і згодом прогнозує положення в реальному часі для активних суглобів. Аби впоратися з невизначеними силами взаємодії людини, управління відбувається з інтегрованою моделлю опорно-рухового апарату людини та реалістичними силами взаємодії пацієнта з екзоскелетом. Дві інші нейронні мережі пов'язані з мережею контролю для прогнозування сил взаємодії та координації м'язів. Щоби ще більше пристосувати точність управління до різних станів людини, команда використовує рандомізацію під час навчання, яка включає не лише всі властивості динаміки екзоскелета, а й, що важливіше, різну силу м'язів людини для моделювання варіабельності. Метод підкріпленого навчання – це тип штучного інтелекту, який дає змогу машинам навчатися на власному досвіді методом спроб і помилок.

Нова система може мати цінність для широкого кола користувачів – пацієнтів з травмами спинного мозку, розсіяним склерозом, інсультом й іншими неврологічними захворюваннями. Дослідники планують продовжити тестування системи з користувачами та далі вдосконалювати алгоритми керування для покращення продуктивності ходьби. Забезпечуючи більш природні та інтуїтивно зрозумілі схеми ходьби, команда сподівається допомогти користувачам екзоскелетів рухатися з більшою легкістю і впевненістю.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2023-06-advanced-universal-revolutionize-limb-exoskeleton.html>

Перспективи синтетичного препарату для лікування  
серцевих аритмій

Уперше руксолітиніб був схвалений для медичного використання в США у 2011 р., у ЄС – у 2012 р. Він застосовується для лікування раку крові та кісткового мозку, захворювань шкіри, в т. ч. atopічного дерматиту. Руксолітиніб є першим схваленим фармакологічним засобом для лікування репігментації в пацієнтів із вітиліго. У новому дослідженні, опублікованому 21 червня в Science Translational Medicine, вчені з Університету Джона Гопкінса та Чиказького університету виявили, що руксолітиніб ефективно пригнічує CaMKII – протеїнкіназу, пов'язану із серцевими аритміями.

CaMKII має вирішальне значення для кардіоміоцитів, адже підтримує баланс кальцію. Активація CaMKII сприяє швидким змінам серцевої діяльності, зокрема ініціює реакцію «бий або біжи» в організмі. Надмірна активація цієї сполуки може призвести до порушення функції серця та загибелі клітин, що, своєю чергою, призводить до аритмії. Також CaMKII задіяна в мозковій діяльності, де вона, як вважають, відіграє ключову роль у навчанні та пам'яті завдяки запуску фосфорилування низки білків постсинаптичного нейрона. Цей факт спричинив сповільнення розробки інгібіторів ферменту для лікування аритмії через побоювання, що вони можуть вплинути на когнітивні функції.

Використовуючи біосенсори високої чутливості, дослідники провели скринінг 4475 препаратів, щоб перевірити вплив схвалених сполук на культивовані кардіоміоцити людини. Це дало можливість ідентифікувати п'ять раніше невідомих інгібіторів CaMKII: руксолітиніб, барицитиніб, силмітасертиб, креноланіб і абемацикліб. Найефективнішим в інгібуванні активності CaMKII на клітинних і мишачих моделях CaMKII-керованих аритмій виявився руксолітиніб. Для запобігання поліморфній катехоламін-індукованій шлуночкової тахікардії, вродженій причині зупинки серця у дітей, було достатньо 10-хвилинного застосування препарату. Важливим є те, що в мишей, які отримували руксолітиніб, не виявлено жодних несприятливих когнітивних ефектів у ході тестування на пам'ять і здатність до навчання.

Марк Андерсон, керівник дослідницької групи, припустив, що нові препарати на основі руксолітинібу можна застосовувати для лікування захворювань серця кількома способами. Один із можливих варіантів він назвав «пігулкою в кишені»: на ранніх стадіях фібриляції передсердь люди можуть час від часу приймати ліки, коли виникають симптоми. Є докази того, що інгібування CaMKII під час серцевого нападу може запобігти відмиранню серцевого м'яза, тому служби швидкої допомоги потенційно могли б використовувати такий препарат як частину стандартної практики.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2023-06-repurposed-drug-cardiac-arrhythmias.html>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу [Health-ua.com](https://health-ua.com)

<https://health-ua.com>

# Функціональні гастроінтестинальні розлади та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози: патофізіологічні взаємозв'язки і роль замісної ферментної терапії

**Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) – група хвороб, яким притаманні хронічні симптоми з боку травного тракту (біль у животі, дисфагія, диспепсія, діарея, закрепи та здуття живота) за відсутності видимого при обстеженнях патологічного стану. В наш час вважається, що ФГІР виникають унаслідок порушень міжорганної комунікації між мозком і кишечником (Fikree A., Byrne P., 2021).**

Загальносвітова поширеність ФГІР становить 40%; вони є поширенішими в жінок, ніж у чоловіків, хоча з віком ця розбіжність нівелюється (Sperber A.D. et al., 2020). На частку ФГІР припадає 12% усіх консультацій на первинній ланці медичної допомоги та 30% усіх гастроентерологічних амбулаторних консультацій (Jones M.P. et al., 2007; Shivaji U.N., Ford A.C., 2014). Наявність ФГІР часто асоціюється із хронічним болем та іншими функціональними розладами, наприклад, синдромом хронічної втоми, а у 1/3 пацієнтів із ФГІР розвивається тривожність або депресія (Petersen M. et al., 2020). За оцінками науковців, у цих хворих спостерігається дуже низька якість життя, гірша за аналогічний показник в осіб із застійною

серцевою недостатністю III функціонального класу чи ревматоїдним артритом (Spiegel B. et al., 2009). Низька якість життя та значні витрати на лікування ФГІР обумовлюють потребу в їх швидкій діагностиці та своєчасному лікуванні (Fikree A., Byrne P., 2021).

У IV Римських критеріях виокремлюють 33 ФГІР дорослих і 20 ФГІР дітей; найпоширенішими ФГІР є синдром подразненого кишечника (СПК) та функціональна диспепсія (ФД) (Drossman D.A., 2016).

Відповідно до IV Римських критеріїв, ФД характеризується наявністю  $\geq 1$  із таких симптомів: постпрандіальне відчуття переповнення, раннє насичення, біль та печія в епігастральній ділянці. Ці симптоми мають бути наявними

впродовж попередніх 3 міс і розпочатися щонайменше за 6 міс до встановлення діагнозу (Stanghellini V. et al., 2016). Повідомлено, що диспепсія може бути атипичним проявом ураження підшлункової залози (ПЗ) і порушення її екзокринної функції (Sahai A.V. et al., 2000). Так, у дослідженні M. Wakabayashi та співавт. (2018) у 50% пацієнтів із рефрактерною до інгібіторів протонної помпи ФД спостерігалися патологічні зміни рівня панкреатичних ферментів, а у випробуванні S. Hashimoto і співавт. (2017) у 76,2% учасників – відхилення від норми вмісту трипсину. Зв'язувальними патогенетичними ланками між зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (ЗНПЗ) і диспепсією в такому випадку є розлади спорожнення шлунка та запалення дванадцятипалої кишки (ДПК). Окрім захворювань ПЗ, нестачу панкреатичних ферментів можуть провокувати й інші чинники, наприклад, хірургічні втручання у верхніх відділах травного тракту, несприятливі звички (погане переживання їжі, прийом їжі пізно ввечері), порушення дієти (зложивання алкоголем, рафінованими вуглеводами та жирами, велика кількість м'яса в раціоні), вік (вироблення травних ферментів поступово знижується з віку 40 років). Для лікування ФД застосовується низка фармакотерапевтичних засобів, у т. ч. прокінетики, антибіотики (з метою ерадикації гелікобактерної інфекції), антидепресанти, кислотно-знижувальні препарати (інгібітори протонної помпи), антациди та ферменти. Хоча антациди є дуже популярними в зменшенні проявів ФД, ферментні препарати мають низку переваг над ними (табл. 1) (Soni N.K. et al., 2020).

Ще одним різновидом ФГІР є постпрандіальний дистрес-синдром. Показано, що в  $\approx 70\%$  осіб із цим станом спостерігається ЗНПЗ (Fujikawa Y. et al., 2017). Недостатність ПЗ супроводжується зменшенням секреції бікарбонатів, унаслідок чого унеможливується нейтралізація соляної кислоти шлунка в проксимальних відділах ДПК. Постійний кислотний «опік» спричиняє запалення слизової оболонки ДПК, яке, своєю чергою, поглиблює дисфункцію ПЗ за рахунок розвитку синдрому дірявого кишечника: збільшення надходження антигенів із просвіту кишки з подальшою активацією імунної системи та руйнуванням  $\beta$ -клітин ПЗ (Futagami S., Wakabayashi M., 2022).

ЗНПЗ асоціюється також із синдромом надмірного росту бактерій у тонкому кишечнику. Цей синдром є наслідком, зокрема, погіршеного синтезу антимікробних пептидів у ПЗ, погіршеною

моторною функцією верхніх відділів травного тракту й аномальним утворенням хімусу в просвіті тонкої кишки (Futagami S., Wakabayashi M., 2022).

СПК (а саме його діарейний варіант) також нерідко асоціюється із ЗНПЗ. У таких пацієнтів доцільним є призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ). Так, у дослідженні J.S. Leeds і співавт. (2009) пацієнтам із діарейним варіантом СПК призначали ферментний засіб у дозі 30 000 ОД 3 р/добу. Через 12 тиж лікування частота випорожнень в осіб із рівнем фекальної еластази  $< 100$  мкг/г знизилася із 6 до 1,5 раз/день, а оцінка консистенції калу за Брістольською шкалою – із 7 до 4,5 бала. 57,9% хворих також повідомили про зменшення абдомінального болю. Частка відповіді на лікування склала 94,7% осіб. Середня маса тіла учасників дослідження зросла із 72,5 до 74,3 кг, що свідчить про значне покращення нутритивного статусу. Значущих побічних ефектів ЗФТ зафіксовано не було; в деяких пацієнтів спостерігалася незначна нудота, але жоден із них не припинив лікування передчасно.

Загалом виокремлюють 3 основні групи пацієнтів із ФГІР, які можуть отримати переваги від ферментної терапії:

- 1) особи із симптомами, схожими на СПК, але у верхніх відділах травного тракту (тобто із ФД);
- 2) особи з диспепсією, асоційованою з харчуванням (із відчуттям розтягнення шлунка, здуття живота, абдомінальним болем і печією після їжі);
- 3) особи з діарейним варіантом СПК (Graham D.Y. et al., 2018).

Застосування ЗФТ при ФГІР добре вивчено, найдавніші дослідження сягають 1950-х рр. У масштабному постмаркетинговому дослідженні за участю 2125 осіб із ФД застосування мультиферментного препарату, що містив амілазу, протеазу, ліпазу, лактазу та альфа-галактозидазу, вже через 2 тиж зумовило зниження сумарної оцінки симптомів (флатуленція, здуття живота, відчуття переповнення шлунка, відрижка, печія та погіршення апетиту) із 6,34 до 0,57 бала. 55% лікарів, які призначали цей препарат, оцінили його ефективність як відмінну, а 41% – як хорошу. Схожу оцінку дали і пацієнти (51% – відмінно, 44% – добре) (Khandke D.A. et al., 2013). У ретроспективному аналізі даних 104 хворих із СПК, за якими спостерігали протягом 10 років, прийом комплексного ферментного препарату перед кожним вживанням їжі забезпечував зникнення або зменшення симптомів у 82,5% учасників. Автори пропонують застосовувати ферментну терапію як першу лінію лікування пацієнтів

**ПАНЖЕСТ®** Фармак  
**PANGEST**

Працює у лужному рН\*  
Працює у кислому рН\*

**КАПСУЛА В КАПСУЛІ\***

**Комплекс із 8 ферментів\***  
Ретельно підібрані з урахуванням їх активності при різних значеннях рН шлунково-кишкового тракту\*

\*Інструкція з використанням дієтичної добавки Панжест. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 04.08.2021. Виробник: AORA Хелс С.Л. Ц/Фарадей 7, 28049 Мадрид, Іспанія/AORA HEALTH S.L. C/Arganda 7, 28049 Madrid, Spain для АТ «Фармак», Україна. УКР/ПРОМО/12/2021/ДД/ПНТ/ДМ/002

Таблиця 1. Переваги ферментних препаратів над антацидами

Антациди	Ферментні препарати
Сповільнюють травлення	Активують травлення
Є неприродними та не входять до фізіологічних метаболічних процесів	Відповідають процесам природного метаболізму
Надають лише тимчасове полегшення	Забезпечують довготривале рішення проблеми шлунково-кишкових розладів
Деякі антациди порушують синтез шлункової кислоти	Не перешкоджають фізіологічному метаболізму
Перешкоджають усмоктуванню нутрієнтів і медикаментів	Сприяють повноцінному всмоктуванню спожитих нутрієнтів
Погіршують антимікробні властивості середовища шлунка	Покращують антимікробні властивості середовища шлунка
Кальційумісні антациди можуть сприяти розвитку ниркової недостатності, гіперкальціємії, алкалозу	Не містять кальцію
Побічні ефекти: закрепи, запаморочення, втрата апетиту, нудота, відчуття спраги	Добре переносяться; мають мінімум побічних ефектів

Таблиця 2. Склад 1 капсули препарату Панжест

Фермент	Зовнішня капсула	Внутрішня капсула	Загалом
Ліпаза	3200 FIP	4500 FIP	7700 FIP
Амілаза	1720 DU	2250 DU	3970 DU
Глюкоамілаза	11,2 AGU	6 AGU	17,2 AGU
Альфа-галактозидаза	–	62,5 GalU	62,5 GalU
Протеаза 4,5	2496 HUT	500 HUT	2996 HUT
Протеаза 3,0	12 SAPU	–	12 SAPU
Протеаза 6,0	–	1500 HUT	1500 HUT
Нейтральна протеаза	–	1500 PC	1500 PC

Примітка: одиниці виміру ферментів - FIP (міжнародна федерація фармацевтики), HUT (одиниці вимірювання гемоглобіну на основі тирозину), DU (одиниці декстринізації), GalU (одиниці вимірювання активності галактозидази), AGU (одиниці вимірювання амілоглюкозидази), SAPU (одиниці вимірювання спектрофотометричної кислоти протеази), PC (одиниці мікробної протеази).

із частими випорожненнями після прийому їжі незалежно від наявності болю (Money M.E., Camilleri M., 2012).

Серед ферментних препаратів для ЗФТ при ЗНПЗ та асоційованих із нею ФГР увагу привертає Панжест (фармацевтична компанія «Фармак», Україна). Панжесту притаманна низка переваг, зокрема мікробне, а не тваринне походження ферментів; наявність у складі альфа-галактозидази (табл. 2); високотехнологічна форма випуску («капсула в капсулі»), яка перешкоджає руйнуванню активних речовин при різних значеннях рН шлунково-кишкового тракту. Ця інноваційна система доставки та захисту ферментів дозволяє прицільно доставляти активні речовини до певних відділів травної системи, оскільки ферменти розподілені в зовнішній та внутрішній капсулах залежно від оптимального для них рН середовища. Зовнішня капсула розпадається після потрапляння до шлунка, де травні ферменти, обрані для вивільнення в шлунку, розщеплюють їжу на менш складні й легше засвоювані поживні речовини. Ці ферменти є активними та стабільними в умовах кислого рН шлунка. Внутрішня капсула, виготовлена з рослинного полімеру, розпадається в тонкому кишечнику; її уміст стимулює подальше перетравлення їжі замість власних ферментів ПЗ. Попереднє перетравлення їжі в шлунку запобігає розвитку його розладів і відчуттю переповнення за рахунок формування добре засвоюваного хімусу.

Під час проведення досліджень було доведено, що ферменти Панжесту, які мають мікробне походження, є ефективнішими в перетравленні жиру, ніж тваринний панкреатин. Так, спостерігалася посилення ліполізу на вході в ДПК у 19 разів. Гліколіз, індукований ферментами Панжесту, розпочинався через 20 хв після прийому їжі, а через 2 год у шлунку він був у 7 разів ефективнішим, ніж за використання тваринного панкреатину. Ефективність протеолізу під впливом Панжесту була очевидною протягом 2 год травлення в шлунку; в кишечнику ферменти зберігали

протеолітичну активність протягом ще 2 год. Загалом ферменти мікроорганізмів мають більшу ефективність, стабільність, стійкість до нагрівання та інактивації шлунковою кислотою, а також вищу активність при ширшому діапазоні рН порівняно із травними ферментами тваринного походження. Більша потужність мікробних ферментів порівняно із тваринними дозволяє використовувати для еквівалентного результату меншу кількість цих ферментів.

Додатковою вагою перевагою Панжесту є наявність у складі альфа-галактозидази, завдяки якій зменшується утворення кишкових газів після прийому їжі з високим умістом клітковини. Альфа-галактозидаза входить до складу слини та панкреатичного соку. Якщо продукція цього ферменту недостатня, нерозщеплені чи частково розщеплені гліколіпіди та глікопротеїни потрапляють до товстого кишечника й метаболізуються анаеробними бактеріями, а продукти їхнього розпаду спричиняють болі в животі, посилюють газоутворення, сприяють розвитку дріжджових інфекцій. Достатнє екзогенне надходження альфа-галактозидази дозволяє розщеплювати складні вуглеводи на фруктозу, глюкозу та галактозу до надходження до товстого кишечника, запобігаючи їхній анаеробній ферментації (Fabris E. et al., 2021). У дослідженні за участю пацієнтів із СПК призначення добавок альфа-галактозидази знижувало вираженість симптоматики й дозволяло вживати навіть продукти, збагачені галактоолігосахаридами (боби, горіхи), які часто спричиняють газоутворення та біль у животі (Tuck S.J. et al., 2018).

Отже, в основі значної частини ФГР нерідко лежить ЗНПЗ, подолати яку можна за допомогою оптимальної ЗФТ. Обираючи ферментний препарат, варто звернути увагу на сучасні засоби, які мають низку переваг, як-от Панжест, що містить комбінацію 8 ферментів мікробного походження та має інноваційну двокапсульну систему їхньої доставки.

Підготувала Лариса Стрільчук



## ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Кандидат медичних наук, професор О.В. Швець:

– Хронічний панкреатит (ХП) – це патологічний процес, який характеризується фіброзом і запаленням ПЗ в осіб із генетичними, зовнішніми й іншими факторами ризику, наприклад, гіпертригліцеридемією. Морфологічні, патофізіологічні / клінічні прояви ХП включають атрофію, фіброз, стриктури, деформації протоків залози, її кальцифікацію та дисплазію, порушення ендо- й екзокринної функції, хронічний абдомінальний біль, порушення нутритивного статусу (Whitcomb D.C. et al., 2016). Больові відчуття в животі після їжі так сильно турбують пацієнтів із панкреатитом, що вони свідомо обмежують її вживання (ситофобія).

Мальнутриція за уражень ПЗ виникає досить пізно. Перші напади гострого панкреатиту (ГП) з потужним больовим синдромом зазвичай спостерігаються через 10-15 років безсимптомного перебігу хвороби, а виражений фіброз із порушенням секреції спостерігається ще через 15-25 років (рис. 1). Цікаво, що терміни виникнення панкреатичної недостатності та недостатнього харчування відрізняються залежно від етіології процесу. Так, при алкогольному панкреатиті латентний період до появи перших ознак і симптомів (біль, мальнутриція) є коротшим, ніж при ідіопатичному панкреатиті й інших етіологіях ураження ПЗ; триває 5-10 років.

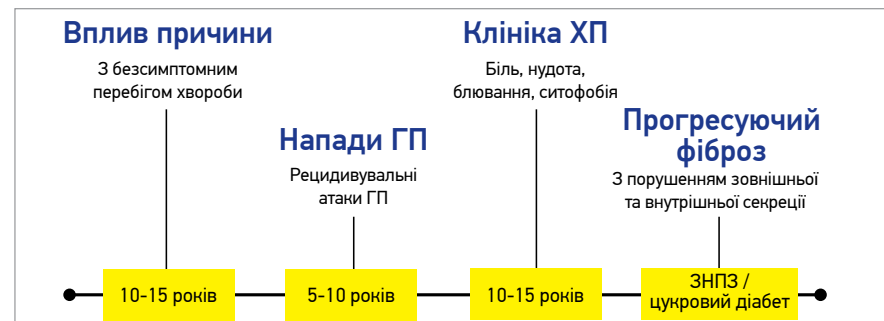


Рис. 1. Природний перебіг ХП

Тривала ситофобія з подальшими несприятливими змінами тканини ПЗ зрештою зумовлює значне погіршення інкреторної та екскреторної функції залози, отже, різке зниження всмоктування нутрієнтів (насамперед жирів). Із часом мальабсорбція, мальдигестія, зниження синтезу протеаз і запальний процес у ПЗ спричиняють зниження маси тіла та виснаження організму загалом.

Для оцінки нутритивного статусу пацієнта із ХП використовуються антропометричні показники (індекс маси тіла (ІМТ), м'язова маса), протеїнограма й інші лабораторні аналізи, відтворення дієти (за допомогою щоденників харчування, фотофіксації, мобільних застосунків). Інструментом для скринінгу мальнутриції є також шкала MUST (рис. 2).



Рис. 2. Скринінг мальнутриції MUST

Відповідно до результату скринінгу, пацієнти низького ризику в разі перебування в домашніх умовах підлягають повторній оцінці стану 1 р/рік, за перебування в закладах догляду – 1 р/міс, у разі стаціонарного лікування – щотижня. Для хворих середнього ризику частота повторних обстежень у разі перебування в домашніх умовах становить 1 р/2-3 міс (для закладів догляду і стаціонару – аналогічно низькому ризику). Пацієнтів високого ризику необхідно скерувати до дієтолога з метою оптимізації харчування та складання плану його подальшого моніторингу.

Ключовими напрямками лікування хворого із ХП є модифікація способу життя (припинення куріння та вживання алкоголю), оптимізація надходження ключових нутрієнтів, компенсація цукрового діабету, адекватне знеболення, усунення дисбіотичних змін, ЗФТ. При нормальному нутритивному статусі дієта має бути адекватною енергетичним потребам за калорійністю, за мальнутриції – гіперкалорійною з високим умістом білка (підвищити калорійність раціону можна за допомогою висококалорійних напоїв, упродовження перекусу між основними прийомами їжі). Рестриктивних дієт і надмірного вживання харчових волокон слід уникати. Для запобігання чи компенсації дефіциту нутрієнтів у раціоні мають бути присутніми збагачена цими нутрієнтами їжа, а також дієтичні добавки. Найчастіше за панкреатиту виникає дефіцит вітамінів К, D та Е, а також магнію, заліза, цинку, селену. Всі дієтичні інтервенції мають ураховувати вихідний нутритивний статус, наявність ЗНПЗ і харчові звички пацієнта.

Фундаментальною основою лікування ХП є ЗФТ, яку доцільно розпочинати ще до появи стеатореї. Мета застосування ферментів – стабілізація та поліпшення нутритивного статусу, зниження вираженості симптомів. Окрім того, ефектами правильно призначеної ЗФТ є компенсація дефіциту поживних речовин, нормалізація маси тіла, відновлення якості життя, зниження ризику ускладнень та смертності.

Ферментні препарати приймають на початку чи в середині процесу вживання їжі; стартова доза має становити 50000 ОД на основний прийом їжі та 25000 ОД на перекус. У наш час ферментам тваринного походження є альтернатива – ферменти мікробного походження, які входять до складу препарату Панжест (фармацевтична компанія «Фармак», Україна). Панжест являє собою комплекс із 8 біотехнологічних мікробних ферментів з інноваційною технологією доставки «капсула в капсулі», яка забезпечує стійкість препарату за різних значень рН. Раннє використання Панжесту (до розвитку стеатореї) допомагає забезпечити стабільний нормальний нутритивний статус, а ефективність та безпечність застосування цього препарату підтверджені в доклінічних і рандомізованих клінічних дослідженнях.

# Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

У формі розчину та мазі

ВІРУСИ

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

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

**Бетадин®**

Повідон-йод  
розчин для зовнішнього та  
місцевого застосування **10 %**

**30** мл

**Бетадин®**  
**Betadine®**

Повідон-йод  
мазь **10%**  
**20** г

**Бетадин®** мазь **10%**

Повідон-йод  
мазь **10%**

**EGIS**

\* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. Основні фізико-хімічні властивості: розчин темно-коричневого кольору із запахом йоду. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Зберігається при кімнатній температурі. Показання. Дезінфекція рук та антисептична обробка слизових оболонок. Антисептична обробка ран та опіків. Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Мазь. Показання. Профілактика інфекцій при дрібних порізах та саднах, невеликих опіках і незначних хірургічних процедурах. Лікування грибкових та бактеріальних інфекцій шкіри, а також інфекцій пролежнів і трофічних виразок. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/01/01 від 9.08.2017.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.



S.J. Monstrey, K. Govaers, P. Lejoste, Бельгія; D. Lepelletier, Франція; P.R. de Oliveira, Португалія

# Оцінка ролі повідон-йоду в профілактиці інфекцій місця хірургічного втручання

**Інфекції місця хірургічного втручання (ІМХВ) – це післяопераційні інфекції, які виникають протягом 30 днів після хірургічної процедури (чи впродовж 1 року після встановлення постійних імплантатів). Виникнення ІМХВ асоціюється з підвищеним ризиком смерті, частою потребою в повторному втручанні та стаціонарному лікуванні, іншими інфекціями, підвищенням витрат на лікування.**

Оскільки однією з найвагоміших загроз для здоров'я населення світу в наш час є антибіотикорезистентність, для профілактики ІМХВ слід надавати перевагу антисептикам над антибіотиками, адже антисептики рідше спричиняють резистентність та перехресну резистентність бактерій, мають ширший спектр антимікробної активності. Деякі антисептики, наприклад, препарати на основі повідон-йоду (povidone-iodine, PVP-I), можуть застосовуватися на всіх етапах хірургічного втручання: від преопераційних заходів (підготовки шкіри, преопераційного миття, назальної деколонізації з усуненням метицилінрезистентних золотистих стафілококів, MRSA) до інтраопераційного зрошування та післяопераційної обробки хірургічних ран. Така багатофункціональна обробка одним засобом має фармако-економічні переваги над застосуванням численних розчинів, кожен з яких може застосовуватися лише на певній стадії хірургічного втручання.

Властивості та активність PVP-I представлено в таблиці.

Антимікробна активність антисептиків вивчалася в багатьох дослідженнях. *In vitro* 0,05 та 0,1% розчини PVP-I чинили бактерицидну дію на метицилін-чутливий *S. aureus* (MSSA) і MRSA уже впродовж 20 с інкубації; натомість 0,05% хлоргексидин потребував для знищення різних штамів MSSA та MRSA від 2 до 20–30 хв (Lachapelle J.M. et al., 2013; Yasuda T. et al., 1993). У тестах на бактерицидний ефект за наявності органічного матеріалу, в т. ч. крові, PVP-I продемонстрував найшвидшу дію щодо *S. aureus*, *E. faecium* і *P. aeruginosa* порівняно із хлоргексидином, полігексанідом та октенідином (Schedler K. et al., 2017).

## Преопераційні антисептичні заходи

PVP-I – один із найчастіше використовуваних для профілактики ІМХВ антисептиків, застосування якого асоціюється з низькою частотою ІМХВ, однак у рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я – ВООЗ (2016, 2018) надано пораду застосовувати для підготовки операційного поля спиртовмісні антисептики (Allegranzi B. et al., 2016; WHO, 2018). Слід зауважити, що метааналіз, дані якого використано для цих рекомендацій, ґрунтується на доказовій базі низької якості та дослідженнях із недосконалим дизайном. За допомогою повторного метааналізу M. Maiwald та A.F. Widmer (2017), який передбачав літературний пошук в оновлених джерелах і виключення досліджень з використанням антисептиків із неадекватною або невідомою концентрацією спирту, виявлено відсутність переваг хлоргексидину над PVP-I у профілактиці ІМХВ.

Важливо, що водні розчини йоду, як-от PVP-I, є одними з небагатьох антисептиків, які можна безпечно наносити на слизові оболонки, що робить їх засобами вибору при трансуретральних і трансвагінальних процедурах. Натомість жодні спиртовмісні розчини не слід наносити на слизові оболонки з огляду на ризик опіків.

Додаткова перевага засобів на основі PVP-I – їхня відносно невисока вартість порівняно з іншими антимікробними засобами, в т. ч. хлоргексидином. Варто зауважити, що пов'язки з 10% PVP-I, які знебарвлюються в міру всмоктування йоду, можуть підвищувати фармакоеконімічну доцільність лікування, оскільки слугують індикатором того, наскільки часто слід змінювати пов'язки, економлячи перев'язувальний матеріал, антисептик і робочий час середнього медичного персоналу.

Показано, що назальне носійство *S. aureus* на момент проведення хірургічного втручання підвищує ризик ІМХВ, причому наявність MRSA асоціюється з більшими показниками смертності порівняно з наявністю MSSA. У зв'язку із цим скринінг і деколонізація перед оперативним втручанням є багатообіцяльним методом зменшення ризику стафілококових ІМХВ, а також пов'язаних із ними ускладнень. Рекомендації ВООЗ (2018) радять застосовувати для пацієнтів, які є носіями *S. aureus*

у носовій порожнині та потребують кардіоторакального або ортопедичного хірургічного втручання, інтраназально 2% мазь мупіроцину разом із миттям тіла розчином хлоргексидину чи без нього. Для осіб, яким планується інше оперативне втручання, також слід розглянути схожу деколонізацію. Однак слід зауважити, що мупіроцин є дорогим і наразі може бути доступним не в усіх країнах світу. Крім того, зростає кількість повідомлень про неуспішну деколонізацію в зв'язку з резистентністю до мупіроцину. Вплив хлоргексидину в поєднанні з мупіроцином на виникнення резистентності наразі не з'ясований, але повідомлено, що ізоляти MRSA із генами толерантності до хлоргексидину достовірно частіше є резистентними до мупіроцину, ніж ізоляти, чутливі до хлоргексидину (25,0 проти 5,6%;  $p=0,003$ ) (Warren D.K. et al., 2016). Отже, імовірно, що сумісне застосування хлоргексидину та мупіроцину може спричинити селекцію корезистентних штамів.

Через потенційні недоліки застосування мупіроцину в декількох дослідженнях було вивчено інтраназальне застосування розчину PVP-I для преопераційної назальної деколонізації. PVP-I продемонстрував аналогічну мупіроцину ефективність у профілактиці ІМХВ у пацієнтів, яким проводилося ортопедичне хірургічне втручання незалежно від того, чи проводився скринінг на MRSA (Philips M. et al., 2014; Torres E.G. et al., 2016). У хворих, які застосовували мупіроцин, частіше спостерігалися головний біль, нежить, закладеність носа та біль у горлі, ніж в осіб, котрим проводили деколонізацію PVP-I (Philips M. et al., 2014). У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю хворих із позитивними на MRSA назальними культурами одноразове внесення 10% PVP-I в обидва носові присінки асоціювалося зі статистично достовірним зниженням середньої концентрації MRSA через 1 та 6 год після введення порівняно із фізіологічним розчином ( $p<0,050$ ) (Ghaddara H.A. et al., 2020).

## Інтраопераційне зрошення операційної рани

ВООЗ, Центром профілактики та контролю хвороб, Американським товариством інфекційних хвороб із метою профілактики ІМХВ надано пораду зрошувати хірургічну рану водним розчином PVP-I до її зашивання (WHO, 2018; Berríos-Torres S.I. et al., 2017; Anderson D.J. et al., 2014). Зменшення ІМХВ спостерігалося в разі застосування розведеного водного розчину PVP-I для зрошування операційної рани під час проведення краніотомії, кесаревого розтину, хірургічних втручань на грудних залозах, а також при інтраперитонеальному зрошуванні під час лапаротомії, спінальної хірургії; натомість дані щодо артропластики колінного та кульшового суглоба є суперечливими. Так, систематичний огляд і метааналіз С.Н. Kim та співавт. (2020) не виявив переваг лаважу PVP-I стосовно післяопераційної частоти інфекцій, а нещодавнє ретроспективне дослідження 31 331 випадку артропластики за період 2009–2019 рр. показало, що зрошування розведеним PVP-I асоціювалося з у 2,34 раза меншою частотою перипротезичної інфекції суглоба порівняно зі зрошуванням фізіологічним розчином (0,6 проти 1,3% відповідно;  $p<0,001$ ) (Shohat N. et al., 2022).

Управлінням за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) у 2000 р. заборонено використовувати PVP-I для промивання кишені з метою розміщення імплантату в зв'язку з потенційним руйнівним впливом цього розчину на силіконову еластомерну капсулу, однак доказова база цього рішення є сумнівною. G.J. Zambacos і співавт. (2004) опублікували дані експерименту, який не виявив жодного значущого впливу PVP-I на міцність еластомерної капсули після 4 тиж інкубації порівняно із фізіологічним розчином. За допомогою декількох подальших досліджень також не виявлено несприятливого структурного впливу PVP-I на грудні імплантати; крім того, на тлі застосування PVP-I спостерігалося

Механізм дії	Бактерицидна активність	Антимікробний спектр	Профіль резистентності
Проникає до мікроорганізмів, окислює ключові білки, нуклеотиди та жирні кислоти, спричиняючи загибель клітин	Ефективний проти всіх патогенів групи ESKAPE; найшвидше діє на <i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> і <i>P. aeruginosa</i> за наявності крові (порівняно із хлоргексидином, полігексанідом та октенідином); є високоєфективним в ерадикації біоплівки, включаючи MRSA, <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> та <i>C. albicans</i>	Широкий спектр активності щодо грамположитивних і грамнегативних бактерій, грибів, вірусів, спор	Резистентність / перехресна резистентність до антимікробних засобів не спостерігалася
Примітка: ESKAPE – <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i>			

достовірне зменшення частоти капсулярних контрактур (Wiener T.C., 2013). У 2017 р. FDA внесено зміни до інструкції для застосування одного із брендів імплантатів, знявши заборону на застосування PVP-I при збільшенні груддей. Очікується, що ці зміни спричинять зниження ризику бактеріального обсіменіння поверхні імплантатів.

## Антисептичні заходи для профілактики інфекцій, асоційованих із біоплівками

Біоплівки є вагомою проблемою в питанні ІМХВ. Повідомлено, що щонайменше 80% бактерійних інфекцій асоціюються із біоплівками, а значна частка мікробних популяцій, які спричиняють ІМХВ, існують переважно в матриці біоплівки. Біоплівки здатні сприяти виживаності бактерій у разі застосування антибіотиків, а також відтермінувати загоєння ран.

Для профілактики утворення біоплівок доцільним є проведення інтраопераційного зрошування. Світова спілка товариств загоєння ран у своєму позиційному документі (2016) називає йод придатним антимікробним засобом для профілактики утворення біоплівок. Ефективність водного розчину PVP-I в ерадикації біоплівок описано в численних дослідженнях *in vitro*. Продемонстровано також ефективність PVP-I щодо *S. epidermidis*, *S. aureus* і здатність цього препарату в субінгіторних концентраціях пригнічувати утворення стафілококової біоплівки (Oduwole K. et al., 2010). Навіть низькі дози (0,25%) PVP-I *in vitro* повністю елімінували вже утворені біоплівки мультирезистентних *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* (Capriotti K. et al., 2018). У моделі комплексної біоплівки, що містила *P. aeruginosa*, MRSA, *B. fragilis* і *S. pyogenes*, 10% PVP-I забезпечував найвираженіше загальне зменшення кількості бактерій порівняно з 0,5% полігексанідом та 0,05% ацетатом срібла (Oates A. et al., 2018). Інша модель *in vitro* показала, що біоплівки *C. auris* мають зменшену чутливість до хлоргексидину та пероксида водню, тому лише PVP-I дозволяє досягти ерадикації (Kean R. et al., 2018). Йодовмісні пов'язки продемонстрували вищу антимікробну ефективність щодо зрілих біоплівок *P. aeruginosa* та *S. aureus* порівняно зі срібловмісними пов'язками (Thorn R.M. et al., 2009). Показано, що PVP-I притаманна швидка дія на біоплівки: повна ерадикація зрілих біоплівок *S. aureus* і *P. aeruginosa* досягається вже через 15 хв інкубації (Johani K. et al., 2018).

P.J. Alves і співавт. (2021) запропонували алгоритм лікування хронічних ран, які протягом тривалого часу не загоюються. Цей алгоритм передбачає механічне промивання рани милом або розчином PVP-I, очищення від дитриту, дезінфекцію марлевою серветкою з розчином PVP-I і контроль повторного росту біоплівок за допомогою гелю PVP-I. З огляду на клінічну значущість біоплівок та їхню вагому роль у розвитку ІМХВ існує потреба

в створенні загального протоколу із профілактики утворення біоплівок під час усього спектра хірургічних втручань.

## Післяопераційні антисептичні заходи

Післяопераційну антисептичну обробку хірургічних ран не внесено до рекомендації ВООЗ чи Центру профілактики та контролю хвороб з профілактики ІМХВ, однак у разі контамінованих і брудних ран необхідні антисептичні заходи, а також системна антибіотикотерапія.

Використовуючи антисептики з метою покращення загоєння ран, слід урахувати їхні цитотоксичні ефекти. Всім антисептикам притаманна певна цитотоксичність, але тестування на клітинних лініях клітин шкіри та слизової оболонки ротової порожнини показали, що PVP-I має дуже низьку цитотоксичність порівняно з іншими антисептиками (Bigliardi P.L. et al., 2017). Клінічне дослідження за участю пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок виявило, що нанесення PVP-I не впливало на мікросудинне русло та не знижувало щільності дендритів і фібробластів (Fumal I. et al., 2002).

Післяопераційні антисептичні заходи не мають сповільнювати загоєння ран. У клінічному дослідженні за участю хворих, яким проводилася пересадка шкіри, застосування марлевих пов'язок із маззю на основі PVP-I не сповільнювало загоєння ран порівняно з пов'язками на основі вазеліну. Доказова база також свідчить про більш ранній початок епітелізації за умов застосування PVP-I та тенденцію до меншого бактерійного навантаження порівняно із групою використання вазелінових пов'язок (Vehmeier-Heeman A. et al., 2005). S.A. Eming і співавт. (2006) вважають, що механізмом сприятливого впливу PVP-I на загоєння ран є його здатність навіть у низьких дозах зменшувати активність плазмінової та нейтрофільної еластази, а також сумарної активності металопротеїнази, які порушують відновлення тканин. Як потужний окисний агент йод спричиняє денатурацію ферментів, реагуючи з їхніми аміногрупами, фенольними та сульфгидрильними групами. Автори рекомендують застосовувати PVP-I при лікуванні ран, які погано заживають та виділяють значну кількість ексудату.

Здатність PVP-I сприяти загоєванню ран продемонстровано і на тваринній моделі: нанесення 0,5% PVP-I на гострі поранення шкіри спинної ділянки лабораторних щурів у перші 5 днів після травми покращувало загоєння за рахунок збільшення вмісту трансформувального фактора росту  $\beta$ , здатного пригнічувати запальну відповідь та сприяти утворенню організованішої грануляційної тканини. На думку авторів дослідження, топічне застосування PVP-I сприяє загоєванню ран навіть за відсутності інфекції (Wang L. et al., 2017).

## Висновки

З огляду на глобальне наростання антибіотикорезистентності в профілактиці ІМХВ зростає роль антисептиків, які рідше спричиняють резистентність, у т. ч. перехресну. Препарати PVP-I можуть застосовуватися з метою профілактики ІМХВ на кожній стадії хірургічних втручань від преопераційної обробки шкіри до післяопераційної обробки хірургічних ран. Окрім того, водні розчини йоду, як-от PVP-I, є одними з небагатьох антисептиків, які можна безпечно використовувати на слизових оболонках. Застосування одного засобу (PVP-I) для всіх антисептичних заходів може мати фармако-економічні переваги, особливо в країнах з обмеженим доступом до інших антисептиків.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Monstrey S.J., Govaers K., Lejoste P., Lepelletier D., Ribeiro de Oliveira P. Evaluation of the role of povidone-iodine in the prevention of surgical site infections. Surg Open Sci. 2023 Mar 16; 13: 9-17.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

A. Talathi та співавт.

# Біластин у разі свербіжів, пов'язаного з дерматологічними станами

**Свербіж – це поширене неприємне відчуття в шкірі, яке несприятливо впливає на фізичні та психологічні аспекти життя. Свербіж асоціюється з такими дерматологічними хворобами, як контактний дерматит, кропив'янка, пруріго, екзема, а також із низкою системних захворювань. Хоча в розвитку свербіжів відіграють роль різні медіатори, головним із них є гістамін, який активує фосфоліпази С та А, що, своєю чергою, стимулює катіонні канали механічно нечутливих волокон С-типу, запускаючи відчуття свербіжів. У зв'язку із цим найбільш призначуваними протисвербіжними препаратами є H<sub>1</sub>-гістаміноблокатори (H<sub>1</sub>-ГБ).**

Біластин являє собою потужний H<sub>1</sub>-ГБ II покоління без седативного ефекту із продемонстрованою ефективністю в симптоматичному лікуванні хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК). Цей препарат у дозі 20 мг/добу протягом 28 днів дієво зменшує вираженість таких симптомів, як свербіж і кропив'янка, покращуючи якість життя (Zuberbier T. et al., 2010). Біластин також достовірно зменшує гістамін-індуковану кропив'янку в здорових добровольців, забезпечуючи швидкий початок дії, ніж цетиризин у дозі 10 мг, дезлоратадин у дозі 5 мг і рупатадин у дозі 10 мг, демонструючи перевагу над цими препаратами щодо пригнічення відчуття свербіжів (Church M.K., 2011; Togawa M. et al., 2016; Antonijon R. et al., 2017).

У дослідженні E. Serra та співавт. (2020), яке включало пацієнтів із ХСК та іншими дерматологічними хворобами, через 8 тиж лікування біластин зменшував тяжкість свербіжів та покращував якість життя за дерматологічним опитувальником Dermatology Life Quality Index (DLQI). У дослідженні А. Yagami та співавт. (2017) також було продемонстровано довготривалу ефективність та безпечність біластину в осіб із ХСК і свербіжем, асоційованим з іншими дерматологічними захворюваннями.

У 4-тижневому інтервенційному багатоцентровому дослідженні А. Talathi та співавт. (2023), присвяченому вивченню ефективності та безпечності біластину в лікуванні пацієнтів зі свербіжем, асоційованим із дерматологічними захворюваннями, взяли участь 119 хворих обох статей віком 18-60 років, 116 із яких пройшли всі передбачені протоколом процедури. З дослідження було виключено осіб із фізичною кропив'янкою та свербіжем унаслідок метаболічних, неврологічних, ендокринних і психіатричних хвороб і раку, а також хворих із клінічно значущими хронічними хворобами (серцево-судинними, респіраторними, гастроінтестинальними, нирковими).

Після скринінгового візиту пацієнтам протягом 1 тиж не дозволялося вживати препарати, призначені для усунення свербіжів. Виняток був лише преднізон (30 мг), який слугував препаратом відчаю при нестерпному свербіжі.

Вираженість свербіжів у учасників дослідження оцінювалася за багатовимірною шкалою 5D, яка характеризує тривалість (duration), ступінь тяжкості (degree), динаміку стану (direction), здатність обмежувати можливість пацієнта (disability) та поширеність (distribution) свербіжів. Шкала 5D є новим методом для багатогранної оцінки свербіжів, який продемонстрував легкість у використанні, валідність, надійність, відтворюваність та здатність виявляти динаміку змін свербіжів у пацієнтів із дерматологічними та системними захворюваннями.

Вплив свербіжів на якість життя оцінювали за опитувальником DLQI. Для оцінки безпеки

Параметр	Вихідний показник (середнє значення ± стандартне відхилення)	День 14	День 28	p
Тривалість	2,87±0,93	1,75±0,62	1,04±0,2	<0,0001
Ступінь тяжкості	3,65±0,62	2,29±0,49	1,45±0,51	<0,0001
Динаміка	4,44±0,52	2,44±0,57	1,43±0,49	<0,0001
Обмеження щоденної діяльності	3,13±1,08	1,93±0,82	1,22±0,49	<0,0001
Поширеність	2,10±0,78	1,51±0,63	1,04±0,20	<0,0001
Загалом	16,18±2,81	9,93±2,35	6,20±1,38	<0,0001

підраховували кількість побічних ефектів, у т. ч. пов'язаних із лікуванням, а також таких, які зумовили припинення лікування.

Після проведення скринінгових процедур і обстежень усім пацієнтам було призначено пероральний прийом біластину в дозі 20 мг/добу впродовж 4 тиж (на додачу до попереднього лікування). Через 4 тиж у 47,41% пацієнтів спостерігалось повне зникнення свербіжів (оцінка за шкалою 5D – 5 балів), а в 49,14% – майже повне зникнення (оцінка за шкалою 5D – 6-8 балів). Покращення не спостерігалось лише в 3,45% (рис. 1).

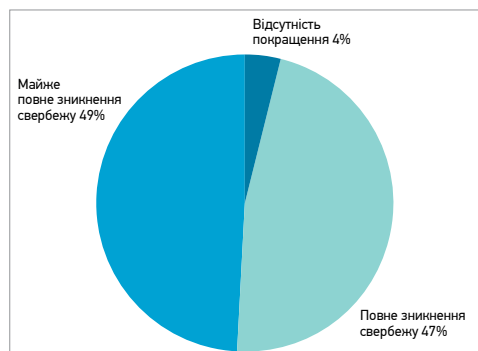


Рис. 1. Частка пацієнтів, у яких наприкінці періоду лікування спостерігалось зменшення свербіжів за шкалою 5D

Після лікування біластином сумарна оцінка за шкалою 5D достовірно зменшилася (із 16,18 ± 2,81 до 6,20 ± 1,38 бала; p=0,0001), причому статистично достовірне покращення спостерігалось за кожною субшкалою шкали 5D (табл.).

Завдяки аналізу груп різної етіології свербіжів виявлено, що найвища частка осіб досягла повного контролю над свербіжем у групах екзема (59,26%; n=16/27), дерматофітозу (47,6%; n=20/42), псоріазу (45,5%; n=5/11), ХСК (34,8%; n=8/22), а також плаского лишая (33,33%; n=3/9).

Динаміку свербіжів у разі різних захворювань представлено на рисунку 2.

За допомогою оцінки за різними субшкалами шкали 5D виявлено багатовимірне покращення стану пацієнтів унаслідок застосування біластину (рис. 3). Так, тривалість свербіжів на початку лікування становила

≈12-18 год/добу, а після завершення лікування – <6 год/добу. Ступінь тяжкості свербіжів також достовірно знизився: із 3,65±0,62 до 1,45±0,51 бала; p<0,0001. На початку лікування пацієнти відзначали несприятливу динаміку інтенсивності свербіжів, а наприкінці терапії ця тенденція зникла чи значно зменшилася. Свербіж значно погіршував якість життя, сну, відпочинку та роботи/навчання. Лікування біластином низило вплив свербіжів на якість життя із 3,13±1,08 до 1,22±0,49 бала (p<0,0001), а також зменшило кількість залучених до патологічного процесу ділянок тіла. Якість життя хворих після курсу терапії значно покращилася, про що свідчить достовірне зменшення індексу DLQI (з 11,83±4,97 до 2,15±2,68; p<0,0001).

Завдяки вивченню безпеки препарату з'ясовано, що біластин добре переносився. Лише 4,31% пацієнтів скаржилися на побічні ефекти, причому всі вони були незначними та не потребували відміни лікування.

Отже, за допомогою цього проспективного інтервенційного відкритого багатоцентрового дослідження виявлено, що призначення біластину в дозі 20 мг/добу протягом 4 тиж пацієнту зі свербіжем, асоційованим із дерматологічними захворюваннями, є ефективним і безпечним. Уже через 2 тиж застосування біластину забезпечувало достовірне зниження індексу тяжкості свербіжів порівняно з вихідним рівнем у всіх пацієнтів разом та в усіх окремих підгрупах, сформованих відповідно до етіології захворювання. Через 4 тиж лікування це зниження стало ще вираженішим. Найбільша частка пацієнтів досягла покращення в підгрупах екзема та дерматофітозу. Паралельно до зниження вираженості свербіжів відзначалося покращення якості життя.

Отримані результати відповідають результатам японського дослідження, яке продемонструвало достовірний протисвербіжний ефект біластину, який виникав уже через 2 тиж застосування і зберігався протягом усього періоду дослідження (52 тиж) (Yagami A. et al., 2017). В іншому нещодавньому опублікованому дослідженні біластину при свербіжі, асоційованому з дерматологічними хворобами, також спостерігалось достовірне покращення стану пацієнтів з екземою (Serra E. et al., 2020). Ефективність біластину за свербіжів унаслідок

дерматофітозу й інших хронічних дерматозів підтверджує доцільність включення цього препарату до комплексного плану лікування.

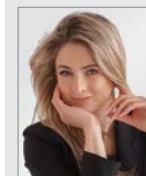
У всіх підгрупах окремих захворювань спостерігалось достовірне покращення якості життя на тлі терапії біластином через 2 та 4 тиж лікування, що відповідає даним, нещодавно опублікованим E. Serra та співавт. (2020). R. Shiklar і співавт. (2005) зауважують, що мінімальною клінічно значущою відмінністю в показнику DLQI є 2,24-3,10 бала. В цьому дослідженні відмінність через 4 тиж становила 9,68 бала, що свідчить про високу ефективність біластину в покращенні якості життя пацієнтів зі свербіжем. Аналогічні результати було отримано і в інших випробуваннях (Yagami A. et al., 2017; Hide M. et al., 2017).

Окрім високої ефективності, біластин продемонстрував і відмінний профіль безпеки: частота побічних ефектів становила лише 4,31%. Усі побічні явища мали незначну інтенсивність і не потребували модифікації лікування, що відповідає результатам схожого японського дослідження (Yagami A. et al., 2017).

**Отже, біластин продемонстрував ефективність у полегшенні свербіжів, асоційованого з дерматологічними захворюваннями, та хорошу переносимість і низьку кількість побічних ефектів. Найдієвішим біластин виявився при екземі та дерматофітозі, що обумовлює потребу в подальших дослідженнях біластину в разі цих патологічних станів.**

Talathi A. et al. Bilastine in pruritus associated with dermatological conditions. In J Drugs Dermatol 2022; 8: 59-65.

## ДОВІДКА «ЗУ»



**Доцент кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Наталія Василівна Камуть:**

– Згідно із чинними рекомендаціями провідних фахових товариств, антигістамінні препарати є нарізним наменем лікування свербіжів, причому перевагу слід надавати препаратам II покоління, яким притаманні краще співвідношення ефективності/безпеки та відсутність антихолінергічних і седативних впливів. Антигістамінний препарат II покоління біластин (Ніксар®, компанія «Берлін-Хемі Менаріні», Німеччина) є селективним високоспецифічним H<sub>1</sub>-ГБ зі значною тривалістю дії, який здатен гальмувати вивільнення гістаміну, інтерлейкіну-4 та фактора некрозу пухлини з мастоцитів і гранулоцитів, реалізуючи протизапальний ефект. У дослідженні R. Antonijon і співавт. (2016) біластин, на відміну від дезлоратадину та рупатадину, суттєво послаблював відчуття свербіжів порівняно із плацебо протягом 2-12 год. Окрім того, біластин починав діяти набагато швидше: через 1 год (дезлоратадин і рупатадин – через 4 год).

Дуже важливою сприяючою характеристикою біластину (Ніксару) є відсутність центральної депресивної/седативної дії унаслідок обмеженого транспорту через гематоенцефалічний бар'єр. За даними контрольованих досліджень, біластин не впливає на психомоторні показники та вважається антигістамінним препаратом, який не проникає до мозку.

В Україні оригінальна молекула біластину представлена компанією «Берлін-Хемі Менаріні» під назвою Ніксар у двох лікарських формах: таблетки в дозі 20 мг – Ніксар®, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, в дозі 10 мг – Ніксар® 10 мг. Біластин (Ніксар®) успішно застосовується в країнах Європи вже >10 років як у загальної практиці, так і в педіатричній практиці. Завдяки дослідженню біластину в дітей з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою віком 2-11 років виявлено, що переносимість цього препарату в дозі 10 мг відповідає такій плацебо, оскільки відмінності в частоті побічних ефектів були недостатніми (Novak Z. et al., 2016). У педіатричній практиці зручно для застосування формою біластину є таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, як-от препарат Ніксар® (компанія «Берлін-Хемі Менаріні», Німеччина). Таблетка Ніксару швидко розчиняється у воді чи слині, не містить барвників і консервантів та має приємний виноградний смак, що забезпечує високий рівень прихильності пацієнтів. Із 12 років дітям можна застосовувати пероральні таблетки Ніксар®.

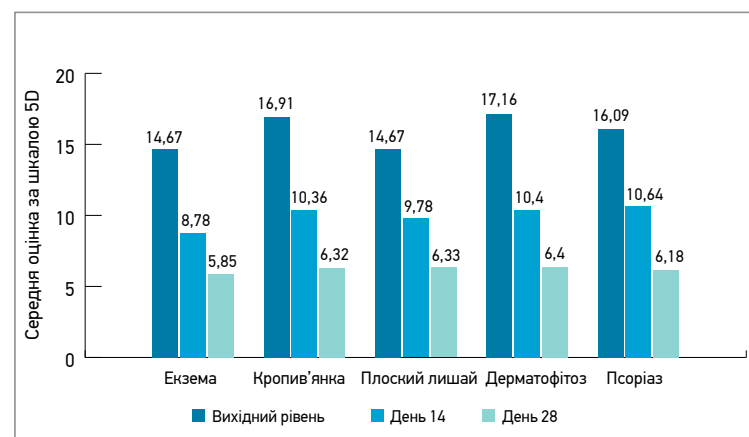


Рис. 2. Динаміка свербіжів за шкалою 5D у разі різних захворювань



Рис. 3. Зменшення свербіжів за різними субшкалами шкали 5D



Mejor fármaco 1993

EUROPEAN  
PHARMACOPOEIA  
1<sup>st</sup> Spanish Medication



# ЗАЛАІН

Сертаконазол



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

## ЛІКУЙ ГРИБОК СУЧАСНО

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

**Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

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

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



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

# Невидимий літній ворог: ефективний спосіб подолання грибкових інфекцій шкіри

Здавня помічено, що інфекційна захворюваність має сезонний характер. Такі сезонні коливання визначав ще Гіппократ, який у книзі «Афоризми» писав, що «кожна хвороба виникає у будь-яку пору року, але деякі з них частіше розвиваються та мають більшу тяжкість у певний сезон». Гіппократ пояснював такий факт впливом факторів навколишнього середовища, в т. ч. сезонними змінами пори року. Думку засновника європейської медицини підтверджено сучасними епідеміологічними даними, які демонструють зростання захворюваності на грибові інфекції шкіри (ГІШ) влітку (Sharma V. et al., 2021).

## Літо та ГІШ

Ріст ГІШ улітку пояснюють високою вологістю та оптимальною температурою, які створюють умови для кращого виживання грибів та їхніх спор (Shenou M. et al., 2022). Деякі автори, підкреслюючи надзвичайну поширеність грибових інфекцій у спекотні місяці, називають їх «літо-асоційованим дерматитом» (Rajesh G. et al., 2019). Доведено, що навіть підвищення рівня ультрафіолетового випромінювання влітку не чинить шкідливого впливу на гриби через наявність у них меланіну, який захищає гриби та дозволяє їм існувати в умовах підвищеної електромагнітної радіації (Samra R. et al., 2022). Серед інших факторів, що можуть сприяти розповсюдженню ГІШ і протистанню грибкових спор улітку, викремлюють дисфункцію епідермального бар'єра, збільшення контактної шляхи передачі збудників унаслідок зростання частоти прямих фізичних контактів, потіння, нехтування належною особистою гігієною, носіння мокрого чи вологого одягу (Shenou M. et al., 2022). Додатковими факторами ризику ГІШ є часте та неналежне використання місцевих стероїдів (Das A. et al., 2022), неконтрольоване застосування антибіотиків, наявність супутнього цукрового діабету (Aragón-Sánchez J. et al., 2023).

## Сучасні статистичні дані

ГІШ – надзвичайно поширена дерматологічна патологія: у 2017 р. у 195 країнах світу від ГІШ, волосся та нігтів страждали майже 1 млрд осіб; рівень глобальної поширеності склав 10,09% і вже тоді внесок дерматомікозів (0,17%) у загальну кількість DALY (роки життя, скориговані на непрацездатність), спричинених захворюваннями шкіри (1,76%), визнано статистично достовірним (Bongomin F. et al., 2017). Під час проведення цієї багатомасштабної роботи підтверджено зростання поширеності та захворюваності на дерматомікози в теплому, вологому кліматі та в регіонах із низьким рівнем соціально-економічного розвитку через скупченість населення, близьке сусідство із тваринами, погану особисту гігієну (Bongomin F. et al., 2017). ГІШ асоційовані зі значним фінансовим тягарем: у 2017 р. у США на частку дерматофітних інфекцій припала майже половина всіх амбулаторних візитів до лікаря, які супроводжувалися загальними витратами в розмірі 802 млн дол. США (Benedict K. et al., 2019).

Сучасні епідеміологічні дослідження, проведені в 27 країнах Європи (n=44 689), свідчать, що майже 94 млн європейців скаржаться на свербіж / печіння / сухість шкіри, найрозповсюдженішою причиною яких є ГІШ (8,9%), тоді як поширеність акне, атопічного дерматиту чи екзема складає лише 5,4 та 5,5% відповідно (Richard M. et al., 2022). Згідно з даними іншого багатомасштабного епідеміологічного випробування, в 17 країнах Європи

фіксують зростання клінічної та/або мікологічної підтвердженої толерантності до антифунгальних засобів (Saunte D. et al., 2021); автори дослідження висловили обґрунтовані побоювання щодо ймовірного розвитку епідемії грибових захворювань в Європі. Цей прогноз може здійснитися: вже зараз у Швеції поширеність поверхневих ГІШ складає 14,3% (Özenci V. et al., 2019).

## Патофізіологічні особливості ГІШ

Розрізняють 2 основні типи ГІШ: поверхневі (за яких патологічний процес локалізується в епідермісі) та глибокі (дерма, гіподерма) мікози. Більшість грибів, що локалізуються на шкірі, волосся, нігтях, руйнують кератин (поверхневий структурний білок, який відповідає за підтримання структурної стабільності, цілісності шкіри) та використовують його як джерело необхідних поживних речовин (Mijaljšica D. et al., 2022). Під час потрапляння на поверхню шкіри, зокрема на верхній ороговий шар епідермісу, грибова клітина продукує фермент кератиназу (рис. 1), що руйнує навколишні тканини та спричиняє запалення шкіри, що часто супроводжується свербінням (Mijaljšica D. et al., 2022). Поверхневі ураження шкіри називають кератинофіліїями дерматофітами; їх переважно зумовлюють представники родів *Epidermophyton*, *Microsporum* і *Trichophyton*. Ці збудники здатні спровокувати такі поширені влітку ГІШ, як дерматофітія тулуба (локалізований або поодинокий кільцеподібний висип на тілі), епідермофітія стоп (грибова інфекція між пальцями ніг), дерматофітний оніхомікоз (ураження нігтів на пальцях рук і ніг), дерматомікоз у пахвовій ділянці, мікоз шкіри чи волосистої частини голови (Mijaljšica D. et al., 2022).

Грибки шкіри співіснують з організмом людини як комменсали чи патогени. Гриби-комменсали розпізнаються дендритними клітинами переважно за допомогою лектинових рецепторів С-типу або TRPV1+-нейронів, які сприяють рекрутингу інтерлейкіну (ІЛ)-17А-продуковувальних  $\gamma\delta$ -лімфоцитів ( $\gamma\delta$ Т17) й активують грибок-специфічний адаптивний імунітет, включаючи синтез ІgG, активацію локальних та системних Т-хелперів 17 (Th17).  $\gamma\delta$ Т17 і Th17 забезпечують контроль популяції грибів-комменсалів шляхом секреції ІЛ-17А, ІЛ-22. Мікробіота шкіри взаємодіє із грибами завдяки декільком механізмам, включаючи горизонтальне перенесення генів або *Malassezia*-асоційоване інгібування утворення біоплівки *Staphylococcus aureus*. Порушення епідермального бар'єра чи утворення ранового каналу сприяє проникненню грибів до глибоких шарів дерми, обумовлюючи активацію ІЛ-17-опосередкованого запалення та посилення подальшого ушкодження дерми. Зміна активності імунної системи, особливо тих ланок, що беруть участь в індукції ІЛ-17, зумовлює

втрату контролю над популяцією грибів. Наслідками цього є надмірний ріст грибків і виникнення хронічного запального процесу в дермі. Метаболіти та ферменти грибів також погіршують стан шкіри, порушуючи бар'єрну функцію або діючи як додаткові подразнювальні агенти.

## Діагностика та принципи лікування

Здебільшого діагностика ГІШ ґрунтується на аналізі анамнезу та досить типовій клінічній картині, але будь-які сумніви щодо етіології ураження дозволяють вирішити такі лабораторно-інструментальні методи, як дерматоскопія, культуральне дослідження, полімеразна ланцюгова реакція, генетичний аналіз (Moskaluk A. et al., 2022). Рання діагностика ГІШ із подальшим своєчасним призначенням терапії здатна запобігти виникненню тяжкого ураження шкіри та швидкому поширенню захворювання в контактних осіб, особливо в літній період.

Згідно з американськими (2014), британськими (2014), німецькими (2020) рекомендаціями, лікування поверхневої ГІШ передбачає застосування топічних та пероральних антифунгальних препаратів, стероїдів, комбінацій фунгальних і стероїдних засобів; в актуальніших настановах цей перелік доповнено топічними інгібіторами кальциневрину (Georgescu S. et al., 2022). Як лікарські засоби вибору пропонується призначити топічний антифунгальний препарат, похідний імідазолу (Woo T. et al., 2019). Протягом тривалого часу із цією метою використовували тербінафін, але згодом було накопичено широку доказову базу, яка доводить переваги застосування сертаконазолу 2% крему (Залаїн, Egis) у лікуванні ГІШ.

## Сертаконазол: від особливостей хімічної будови до клінічних переваг

Як і всі імідазоли, сертаконазол має азолеве кільце, але на відміну від традиційних представників імідазолів містить додаткову сполуку – бензотіофен. Введення до хімічної структури нового компонента бензотіофену мало на меті подолати стійкість патогенних грибів до азольних сполук. Бензотіофен – високоліпільна сполука, що легко вбудовується в клітинну мембрану грибів, порушує її проникність, провокуючи розрив плазматичної мембрани грибової клітини та подальшу її загибель. Завдяки таким властивостям бензотіофен чинить фунгіцидну дію та полегшує реалізацію фунгістатичного впливу азолового кільця на компоненти мембрани грибової клітини. Комбінована хімічна структура сертаконазолу забезпечує подвійну фунгіцидну та фунгістатичну активність, інгібує трансформацію грибів із нешкідливої сапрофітної форми в потенційно патогенну, інвазивну. Зазначені особливості забезпечують

потужний протигрибковий ефект сертаконазолу, а також мінімізують ризик виникнення рецидивів на тлі його застосування.

Спектр протимікробної дії сертаконазолу є надзвичайно широким: він переक्रиває активність значної кількості дерматофітів (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), патогенних дріжджових грибів (*Candida*, *Torulopsis*, *Trichosporon*, *Malassezia*), грибів-опортуністів (*Scopulariopsis*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium*), а також ефективно пригнічує ріст окремих грам-негативних і грампозитивних бактерій.

## Сертаконазол: доказова база

Доведено, що використання сертаконазолу асоційовано зі швидким настанням клініко-мікологічного одужання та хорошою переносимістю (Gupta A. et al., 2017). Згідно з даними рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), у якому взяли участь хворі на дерматофітію тулуба та трихофітію промежини (n=85), ефективність 4-тижневої терапії сертаконазолом перевершує таку еберконазолу (рис. 2). Обидва препарати однаково зменшують свербіж, еритему, почервоніння, лущення та сприяють мікологічному одужанню порівняно з початковими даними (p<0,001), але сертаконазол краще нівелює клінічні прояви захворювання, особливо свербіж і лущення (p<0,001) (Ravichandran M. et al., 2021).

Сертаконазол перевершує клотримазол у лікуванні дерматофітії тулуба: 3-тижнева терапія сертаконазолом асоціюється зі швидким зменшенням еритеми (p<0,02), свербіжу, лущення, розміру, країв ушкоджень (в усіх випадках p<0,001), поліпшенням результатів КОН-тесту порівняно із клотримазолом (Shivamurthy R. et al., 2014). Порівняння ефективності та переносимості сертаконазолу з тербінафіном у терапії локальної дерматофітії дозволило авторам РКД підтвердити зівставність зазначених антимікотиків (Chatterjee D. et al., 2016).

В іншому РКД, де оцінювали результативність 2% крему сертаконазолу й аморолфіну в лікуванні дерматофітії, доведено кращу мікологічну ефективність (p=0,01) сертаконазолу, а також швидше зменшення інтенсивності симптомів, кількості уражень шкіри (p=0,002 через 12 тиж), покращення якості життя (p<0,001) у групі сертаконазолу (Das A. et al., 2019). Застосування сертаконазолу дозволяє інгібувати ріст різноманітних видів грибів та їхніх спор, здатних персистувати в тканинах і протистояти дії інших антимікотиків (Fink S. et al., 2022).

Метааналіз 8 контрольованих клінічних досліджень довів ефективність 2% крему сертаконазолу в лікуванні *Malassezia*-асоційованого дерматиту порівняно з кетоконазолом, клотримазолом, метронідазолом, пімекролімусом, такролімусом (відношення шансів складало 1,95) (Georgescu S. et al., 2022). На відміну від тербінафіну, здатного пригнічувати ріст дерматофітів, але який не може вплинути на *T. indotinea*, сертаконазол інгібує активність дерматофітів, дріжджових грибів і плісняви. Крім того, сертаконазол має високу спороцидну активність щодо спор грибів і дріжджів на відміну від тербінафіну (Georgescu S. et al., 2022).

## Висновки

Літній період супроводжується підвищенням показників захворюваності на ГІШ, що потребує особливої пильності до стану шкіри. Рання діагностика та застосування оптимальних антимікотиків є запорукою ефективного лікування ГІШ. Особливості механізму дії сертаконазолу, притаманний йому широкий спектр мікробіологічної активності, висока клінічна ефективність, мінімальна ймовірність виникнення рецидивів і розвитку резистентних мікроорганізмів, хороша переносимість, профіль безпеки та зручність застосування дозволяють розглядати сертаконазол 2% крем (Залаїн) як засіб першої лінії емпіричної терапії різноманітних ГІШ, зумовлених дерматофітами, дріжджоподібними, пліснявими грибами.

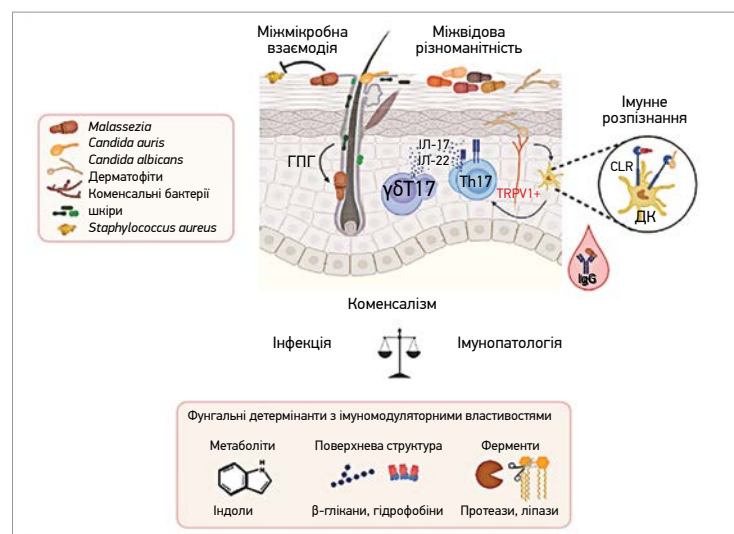


Рис. 1. Грибки шкірні в нормі та за патології (Ruchti F. et al., 2023)

Примітки: ГПГ – горизонтальне перенесення генів; ДК – дендритна клітина; ІЛ – інтерлейкін; CLR – лектинові рецептори С-типу; TRPV1+ – підвид нейронів; Th – Т-хелпери;  $\gamma\delta$ Т17 – ІЛ-17А-продуковувальні  $\gamma\delta$ -лімфоцити.

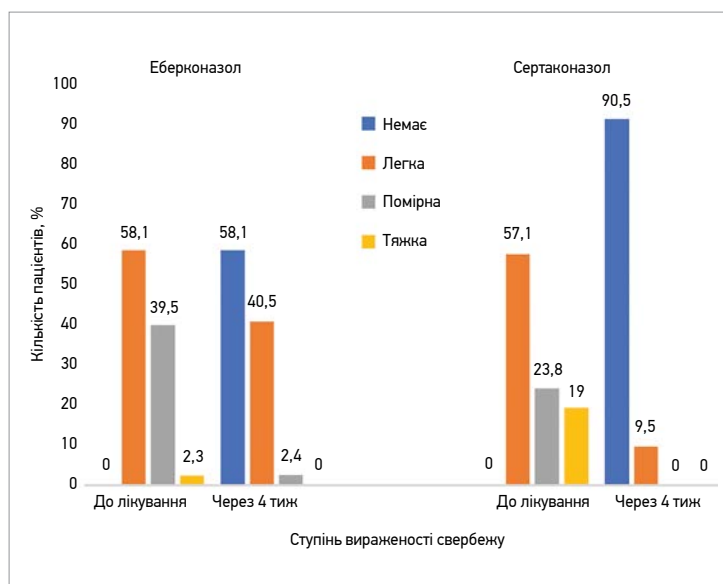


Рис. 2. Порівняння протисвербіжної активності еберконазолу та сертаконазолу





# Ведення пацієнтів із гострим риносинуситом на первинній ланці

**Риносинусит – один із найпоширеніших діагнозів в амбулаторній практиці. Це захворювання характеризується рецидивувальним перебігом, тому сімейні лікарі мають дотримуватися суворо регламентованого алгоритму ведення пацієнтів із риносинуситом. У березні відбувся черговий семінар із безперервного професійного розвитку «Академія сімейного лікаря. Захворювання дихальних шляхів, алергізація та антибіотикорезистентність», у роботі якого взяли участь провідні українські науковці, спеціалісти-практики. Завідувачка кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іванна Василівна Кошель виступила з доповіддю «Гострі риносинусити (ГР) у практиці сімейного лікаря: алгоритм та зони відповідальності».**



I.V. Кошель

– ГР – одна з найпоширеніших патологій людства. Дорослі переносять від 2 до 5 епізодів цього захворювання на рік, діти – від 7 до 10 епізодів на рік. Водночас ГР – одна з основних причин необґрунтованого призначення антибіотиків (до 65%). За даними США, риносинусит є одним із 10 найдорогоштовніших захворювань. Прямі та опосередковані витрати на ГР і хронічний риносинусит складають 30 млрд дол./рік.

Чинними медико-технологічними документами в Україні, що регламентують медичну допомогу за ГР, є наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 499 від 16.07.2014 р. УКП «Гострі респіраторні інфекції» (у редакції наказу МОЗ України від 11.02.2016 р. № 85 «ГРС») і наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р. «Клінічна настанова та протокол первинної, вторинної та третинної медичної допомоги при гострому риносинуситі».

ГР у дорослих, згідно з EPOS (2020), визначається як раптова поява  $\geq 2$  симптомів, одним з яких є закладеність носа / утруднене носове дихання або виділення з носа (передня чи задня ринорея), а також біль / тиск у ділянці обличчя, зниження або втрата нюху. Тривалість симптомів – до 12 тиж.

ГР у дітей визначається як раптова поява  $\geq 2$  симптомів: закладеність носа / утруднене носове дихання, виділення з носа, кашель (у денний або нічний час). Тривалість симптомів – також до 12 тиж.

В EPOS (2020) як результат співпраці професійних і пацієнтських організацій уперше представлено систему інтегрованого ведення, орієнтовану на особистість. Вона містить 3 компоненти: впровадження участі фармацевта, участь пацієнта у форматі відповідального самолікування, консультації лікарів усіх рівнів медичної допомоги.

В EPOS (2020) уперше набув практичного втілення сучасний підхід до лікування та профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів: «надання правильного лікування людині, яка його потребує, щоразу в необхідний час».

Система інтегрованого ведення має 3 шаблі: самолікування / консультація фармацевта, первинна ланка медичної допомоги, вторинна / третинна ланки медичної допомоги, при цьому основним компонентом лікування ГР є лікар первинної ланки.

В основі діагностики ГР для лікарів первинної ланки лежить оцінка типових симптомів захворювання, визначених під час співбесіди чи телефоном. Важливо усвідомлювати, що для встановлення діагнозу риносинуситу не потрібно оглядати порожнину носа та використовувати додаткові методи обстеження.

Інтегроване ведення пацієнта із ГР лікарем первинної ланки передбачає 4 кроки.

На 1-му кроці проводиться виявлення симптомів, що виникли гостро на тлі повного здоров'я:

- закладеність носа / утруднене носове дихання;
- виділення з носа (ринорея чи постназальне затікання);
- $\pm$  біль / тиск у ділянці обличчя;
- $\pm$  зниження / втрата нюху (кашель у дітей).

На лікаря первинної ланки покладається відповідальність провести початкову диференційну діагностику. Насамперед це стосується алергічного риніту, для якого характерні молодий вік пацієнта, коротка тривалість, сезонність загострення, водянисті виділення з носа, пароксизмальне чхання, закладеність носа та свербіж, неефективність протокольного лікування. За підозри алергічного риніту слід дотримуватися протоколу надання медичної допомоги пацієнтам із цим захворюванням.

До інших диференційно-діагностичних маркерів належать одонтогенний синусит (однобічні прояви, стоматологічні втручання на верхній щелепі в анамнезі, наявність причинного зуба), наявність стороннього тіла в носі (однобічні прояви, дитячий вік, забарвлені гнійні виділення, можливо із кров'ю), пухлинні процеси порожнини носа та принососових пазух (однобічні прояви, старший вік, кровотечі, однобічна адентія).

## Діагностика ГР

При діагностиці ГР (табл.) і подальшому веденні пацієнтів слід зауважити таке:

- ГР вірусний – це звичайна застуда, яка уразила слизову оболонку носа та слизових пазух і яка має характерний перебіг;
- поширеність ГР поствірусного складає 17-21% від кількості вірусного;
- прийом антибіотиків не надає жодної переваги в профілактиці виникнення гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС).

На 2-му кроці інтегрованого ведення пацієнта лікарем первинної ланки проводиться виявлення можливого ГР за використання методики кількісного визначення (доступно в європейській аптечній мережі). Діагноз встановлюється за наявності  $\geq 3$  із таких симптомів: температура  $\geq 38$  °C, друга хвиля захворювання, однобічна локалізація, гострий біль, підвищення показників ШОЕ/СРБ.

На 3-му кроці проводиться виявлення таких загрозливих симптомів, як періорбітальний набряк або гіперемія, виражений набряк м'яких тканин обличчя, екзофтальм, двоїння в очах, зниження гостроти зору, виражений одно- чи двобічний головний біль, втрата свідомості. В разі виявлення цих симптомів потрібно отримати негайну консультацію спеціаліста.

На 4-му кроці інтегрованого ведення пацієнта із ГР з'ясується, який за рахунком на цей момент спостерігається епізод захворювання протягом року. Якщо в хворого спостерігається  $\geq 3$  епізоди після вірусного чи бактеріального риносинуситу за останній рік, він потребує

консультації оториноларинголога, а також ендоскопічного огляду, оскільки необхідно з'ясувати причину рецидивувального перебігу (хронічні захворювання порожнини носа, анатомічні аномалії тощо). В інших випадках (якщо це 1-2-й епізод) призначається лікування бактеріального риносинуситу.

Лікування ГР на етапі «Самолікування / консультація фармацевта» проводиться за наявності  $>2$  симптомів ГР, одним з яких є закладеність носа / утруднене носове дихання або виділення з носа (ринорея, постназальне затікання)  $\pm$  біль / тиск у ділянці обличчя  $\pm$  зниження / втрата нюху  $<10$  днів. Самолікування включає рекомендації для пацієнта / дистанційне консультування, використання деконгестантів  $<10$  днів (у дорослих пацієнтів), НПЗП/парацетамол, фітотерапію, препарати цинку (пастилки), вітамін С, сольовий назальний спрей / краплі, при цьому антибіотики протипоказані.

Дуже часто через 2 тиж самолікування в пацієнтів залишаються симптоми риносинуситу, що потребує допомоги сімейного лікаря, який має установити етіопатогенетичну форму захворювання.

На рівні первинної ланки медичної допомоги пацієнту призначаються інтраназальні кортикостероїдні препарати (спреї), деконгестанти  $<10$  днів (у дорослих пацієнтів), фітотерапія, сольовий назальний спрей.

Водночас сімейний лікар повинен зважати на можливі симптоми ГБРС ( $>3$  із таких: температура тіла  $>38$  °C, загальне нездужання, симптоми переважно є однобічними, гострий біль, підвищені ШОЕ/СРБ).

Отже, консультація оториноларинголога необхідна в 3 випадках:

- ✓  $\geq 3$  випадки ГР поствірусного за рік;
- ✓ неефективність антибактеріальної терапії при ГР бактеріального;
- ✓ наявність загрозливих симптомів (періорбітальний набряк / еритема, виражений головний біль, набряк у проекції лобних пазух, зміщення очного яблука, двоїння в очах, офтальмоплегія, симптоми менінгіту тощо).

В останньому випадку консультація оториноларинголога проводиться терміново.

## ВИСНОВКИ

- ГР – одне з найпоширеніших захворювань людства. На ГР дорослі страждають від 2 до 5 епізодів на рік, діти – від 7 до 10 епізодів на рік.
- Поствірусний риносинусит зустрічається в 17-21% хворих на ГР вірусний.
- Бактеріальний риносинусит зустрічається серед пацієнтів із ГР досить рідко (0,5-2%).
- Центральною ланкою надання медичної допомоги за діагнозу ГР є сімейний лікар.
- Прецизійне лікування можливе лише за умови чітко сформульованого діагнозу (вірусний, поствірусний, бактеріальний).
- Наявність типових симптомів ГР поствірусного є основною причиною необґрунтованого призначення антибіотиків.
- Призначення антибіотиків при небактеріальних формах ГР не надає жодної переваги у профілактиці виникнення ГР бактеріального.
- Відтерміноване призначення антибіотиків у рамках прецизійного лікування значно знижує частоту необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів.

Нозологічна одиниця	Визначення	Симптоми/ознаки	
		великі (основні)	малі (додаткові)
ГР вірусний	ГР тривалістю до 10 днів за відсутності погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання	закладеність / обструкція носа виділення з носа (передня або задня ринорея)	біль та/або відчуття тиску в проекції принососових пазух • зниження чи втрата нюху; • кашель (у дітей)
ГР поствірусний	• погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання; • стійкість симптомів після 10-го дня від початку захворювання	ті самі	

Підготував **Олександр Соловій**

# Хвороба сухого ока та комп'ютерний зоровий синдром: діагностика і лікування

Розвиток інформаційних технологій та вдосконалення електронних гаджетів і комп'ютерної техніки спричинили підвищення надмірних зорових навантажень на більшу частину населення, в т. ч. на дітей. Це стало причиною значного збільшення випадків комп'ютерного зорового синдрому (КЗС). У червні відбулася XI науково-практична конференція дитячих офтальмологів, офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити». Член-кореспондент НАМН України, голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України» (м. Київ), завідувач кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Сергій Олександрович Риков** мав слово з доповіддю «Інновації в офтальмології. Проблеми вибору лікування».

– Терміном «хвороби цивілізації» (хвороби ХХ-ХХІ ст.) описують захворювання, які виникли в зв'язку з розвитком людського суспільства в умовах стрімкого росту науково-технічного прогресу. На початку ХХІ ст. масштаб епідемії досягли такі хвороби цивілізації, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, абдомінальне ожиріння, цукровий діабет 2 типу. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, хвороби цивілізації й досі асоційовані зі значним зменшенням тривалості та якості життя.

Однією з важливих хвороб цивілізації є КЗС, а фактором ризику його розвитку – хвороба сухого ока (ХСО).

КЗС – це реакція організму людини на тривалу роботу за комп'ютером (>2-6 год). КЗС – 1 із 3 складових комп'ютерного синдрому, який включає зміни опорно-рухового апарату, синдром зап'ясткового каналу, КЗС.

Клінічні прояви КЗС розподіляються на очні (почервоніння очей, біль при повороті очних яблук, біль у ділянці чола й очних ямок, відчуття печії в очах, відчуття «піску» під повіками), зорові (погіршення зору, порушення

акомодації, двоїння в очах, поява швидкої стомлюваності під час читання, письма), загальні (головні болі, біль у ділянці шийно-комірцевої зони й спини, запаморочення).

В разі прогресувального комп'ютерного синдрому спостерігаються стійке погіршення зору, стабільні проблеми при читанні, постійне почервоніння очей.

Що стосується етіопатогенезу, то доведено таке: через 4 год роботи в користувачів комп'ютерів проявляються зміни з боку периферичного відділу зорового аналізатора у вигляді зниження гостроти зору, посилення рефракції, зменшення показників акомодації.

Одним з істотних механізмів у розвитку КЗС є зменшення кількості миготливих рухів.

Доведено, що в користувачів комп'ютерів частота миготіння знижується до 4/хв (норма становить 18/хв), порушується стабільність прерогівкової слізної плівки, отже, спостерігаються ксеротичні зміни роگیвки та кон'юнктиви. Такі зміни зумовлюють розвиток ХСО. Доведено, що КЗС – основна причина розвитку ХСО в дітей і підлітків.

Первинна діагностика КЗС ґрунтується на анамнестичних даних і скаргах пацієнта. На користь КЗС свідчать періодична багатогодинна робота за комп'ютером в анамнезі, патогномнічні скарги.

Обстеження має включати візометрію, скіаскопію, визначення обсягу абсолютної акомодації, резерву відносної акомодації, офтальмоскопію за загальноприйнятими методиками визначення сльозопродукції, стійкості слізної плівки (проби Ширмера I і II, Норна), тест із бенгальським рожевим, тест із лісаміновим зеленим.

Диференційна діагностика проводиться з алергічним кон'юнктивітом, ХСО, яка не пов'язана з роботою за комп'ютером, блефаритами, лагофтальмом, пресбіопією, різними видами аметропії.

До профілактики КЗС належать такі заходи: кожні 20 хв по 20 раз повільно відкривати та закривати очі; кожні 40 хв робити короткі перерви в роботі; виконувати вправи на розслаблення акомодації з міткою; краще використовувати цей час для фізичної активності. Гімнастику для очей у будь-якому з її варіантів слід робити декілька разів протягом робочого дня. Також важливі регулярні обстеження в лікаря-офтальмолога.

Для лікування КЗС використовуються лазеростимуляція циліарного тіла, біорезонансна терапія, біомеханічна стимуляція, електростимуляція циліарного м'яза нервово-м'язового апарату, тренування акомодації, ортоптичне лікування, циклоплегіки короткої дії, медикаментозна терапія, протезування слізної плівки.

В офтальмологічній практиці поширені препарати штучної слюзи, що утворюють на поверхні очного яблука стабільну плівку, яка захищає роگیвку від висихання при зниженні миготливих рухів під час роботи за комп'ютером. Серед полімерних основ препаратів штучної слюзи виокремлюють натрію гіалуронат, похідні метилцелюлози, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, хондроїтинсульфат, поліакриламід, різні варіанти карбомерів.

При КЗС важливо дотримуватися раціонального режиму зорового навантаження, забезпечувати контроль відстані від очей оператора до екрану монітора, контроль освітлення (крім загального освітлення (300-500 лк) необхідно мати і місцеве – лампа розжарювання 60-75 ват), відсутність відблисків на екрані від сонця, штучних джерел світла, оскільки вони зумовлюватимуть утому очей, контроль тривалості безперервної роботи на комп'ютері (залежить від віку користувача).

Алгоритм лікування ХСО передбачає відновлення гомеостазу очної поверхні, нежорсткий поетапний підхід. Розпочинати лікування слід із простих методів, поступово переходити до складніших. У кожній категорії можна одночасно розглядати один або декілька варіантів у межах певного етапу відповідно до ступеня тяжкості ХСО. Варіанти в межах однієї категорії не класифікуються за важливістю та можуть бути рівноцінними.

До методів лікування недостатності слізної рідини належать заміщення слізної рідини – штучні слюзи (водні та ліпідні добавки), біологічні добавки (автологічна сироватка); збереження слізної рідини (оклюзія слізного каналця, окуляри з камерою вологості); стимуляція слізної рідини (місцеві засоби, що підсилюють секрецію, пероральні засоби, які підсилюють секрецію, назальна нейростимуляція).



С.О. Риков

Як сльозозамісна терапія використовуються препарати Гілайс® і Гілайс® Кеа. Згідно з рекомендаціями Buckinghamshire Healthcare NHS Trust Національної системи охорони здоров'я Великої Британії, засобом першого вибору в лінійці препаратів для зволоження ока при синдромі сухого ока є 0,4% очні краплі гіалуронової кислоти без консервантів.

Препарати Гілайс® і Гілайс® Кеа містять гіалуронову кислоту високої концентрації. Вони не впливають на нормальний епітелій кон'юнктиви, не уражають секреторні функції келихоподібних клітин, не порушують міжклітинної взаємодії. За рахунок високої адгезії до муцинового компонента слізної плівки та високої в'язкості не видаляються з очної поверхні під час моргання і не впливають на гостроту зору. Завдяки високій в'язкості при відкритому оці підтримують товщину слізної плівки, а зниження в'язкості під час моргання сприяє комфортним відчуттям при закритих очах. У разі ушкодження поверхні ока препарати зменшують сквамозну метаплазію, покращують експресію келихоподібних клітин і морфологію епітеліальних клітин.

Препарати формують віскоеластичний гель, що забезпечує тривале перебування на поверхні, мають фізіологічний рН 7,3 завдяки фосфатному буферу, не мають обмежень щодо кількості інстиляцій, при цьому характеризуються високим профілем переносимості. Гілайс® Кеа – ідеальні природні лубриканти з високими мукоадгезивними властивостями. Препарати покращують оптичну якість зображення, чинять протизапальну та антиоксидантну дію, сприяють регенерації та загоєнню дефектів роگیвки, мають високі реологічні властивості. Гілайс® Кеа має ізотонічний ефект, є препаратом вибору при нічному лагофтальмі, ефективний за руйнування ліпідного шару слізної плівки, забезпечує триваліше перебування на поверхні (від 6 год), може використовуватися при травматичних ушкодженнях роگیвки та наслідках кератитів (із 7-10 дня після а/б). Сьогодні цей препарат не має аналогів на ринку. Гілайс® Кеа використовується при лагофтальмі: має унікальні віскоеластичні та гігроскопічні властивості (утримує об'єм води в 1000 разів більше за власний), чинить протизапальну й антиоксидантну дію, формує віскоеластичний гель (найтриваліше утримання на поверхні ока), стимулює регенерацію епітелію роگیвки, кон'юнктиви (після механічних поверхневих ушкоджень уже на 7-й день зменшує площу дефекту з  $9,83 \pm 8,50$  до  $0,02 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>), сприяє міграції, проліферації епітеліальних клітин роگیвки, сприяє зв'язуванню води, протидії зневодненню.

Препарат Тобіфламін (тобраміцин + дексаметазон) чинить антибактеріальну й протизапальну дію, має широкий спектр дії (грампозитивні та грамнегативні бактерії), пригнічує запальні реакції на всіх етапах, сприяє швидкому досягненню ефекту в дорослих і дітей.

Показанням для призначення Тобіфламіну є запалення очей у пацієнтів, чутливих до стероїдів, при якому показано застосування кортикостероїдів та існує поверхнева бактеріальна інфекція або ризик розвитку бактеріальної інфекції ока. Ці запальні процеси можуть виникнути після хірургічного втручання чи можуть бути спричинені інфекцією, потраплянням до ока стороннього тіла або очною травмою.

Спосіб застосування Тобіфламіну: по 1 або 2 краплі необхідно закапувати в кон'юнктивальний мішок кожні 4-6 год. Дозволено в дитячому віці (від 1 року під наглядом лікаря).

Підготував **Олександр Соловійов**

**ГІЛАЙС®**  
Зволоження та захист очей!

Стерильний, зволожуючий офтальмологічний розчин з ГІАЛУРОНАТОМ НАТРІЮ 0,4%

10 мл (ml)

ГІЛАЙС® KEA 5 g (g)

ГІЛАЙС® KEA – це офтальмологічна ізотонічна мазь з гіалуронатом натрію 0,4%

Виробник: EN TIC S.p.A., Via Luidji Ranza 3, 20124 Milan, Italy (NTC S.r.l., Via Luigi Ranza 3, 20124 Milan, Italy)

Уповноважений представник в Україні: АТ «Київський вітамінний завод», Місцезнаходження, Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38, www.vitamin.com.ua

visionkvz.com

# Особливості неоад'ювантної терапії за вторинної глаукоми, спричиненої ретинобластомою

**Ретинобластома – рідкісна злоякісна пухлина сітківки ока, яка зустрічається майже винятково в дитячому ранньому віці (до 2-3 років) і потребує хірургічного лікування. В клінічній практиці може постати таке запитання: чи варто використовувати хіміотерапію до хірургічного лікування? Відповідь під час XI науково-практичної конференції дитячих офтальмологів, офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити» надала дитячий лікар-офтальмолог вищої категорії, онкоофтальмолог, хірург із реконструктивних й естетичних операцій на повіках (Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ) Леся Олександрівна Лисиця, котра виступила з доповіддю «Глаукома як перший прояв ретинобластоми».**

– Онкологічні захворювання, як-от ретинобластома, є досить рідкісними в дитячій офтальмології. Так, за даними проекту Global retinoblastoma presentation, у 2017 році всього в світі зафіксовано 4351 новий випадок ретинобластоми. Однак ця пухлина може симулювати багато різних захворювань, тому іноді її важко складно діагностувати.

Щороку в Україні, за даними національного канцер-реєстру, виявляється ≈25 випадків ретинобластоми, які рівномірно розсіяно всіма областями країни.

Сьогодні існує тенденція до поширення фотografieвання очного дна в дітей, яке допомагає діагностувати онкологічні захворювання на ранніх стадіях їхнього розвитку. Відомо, що першим проявом будь-яких змін на сітківці є лейкокорія. Крім того, через зміну кольору зіниці можна припустити, наскільки терміново необхідно скерувати дитину на консультацію до офтальмолога. Втім, практика доводить, що першою ознакою ретинобластоми може бути не лише лейкокорія, а й косина, низький зір або вторинна глаукома.

Таблиця. Результати дослідження щодо визначення частоти різних клінічних проявів ретинобластоми в Україні

ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» – 418 дітей (552 ока) протягом 15 років	Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України – 55 дітей (70 очей) протягом 5 років
Вторинна глаукома – 36,8% (буфтальм – 12%) Орбітальний целюліт – 8%	Лейкокорія – 40% Косина – 15% Почервоніння – 10% Орбітальний целюліт – 4% Глаукома – 17% (буфтальм – 4%) Профілактичний огляд – 10%

Так, за даними одного дослідження, в США лейкокорія як перший прояв ретинобластоми спостерігалася в 56% випадків, косина – в 24%, низький зір – у 8%; у Швейцарії лейкокорія – у 48%, косина – в 20% (Ramasubramaniag A., Carol L. Shields, 2012).

З метою визначення частоти різних клінічних проявів ретинобластоми в Україні на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України, а також за даними ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної

терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса) (Боброва, 2020) було проведено дослідження, результати якого наведено в таблиці.

Ретинобластома важливо виявити ще до того, як розвинуться будь-які зміни, оскільки глаукома (вторинна) – це ускладнення ретинобластоми, що вже далеко зайшла в своєму розвитку.

Існують декілька механізмів розвитку глаукоми за ретинобластоми. Клінічно значима вторинна глаукома розвивається в 17% випадків. Однією з її причин є неоваскуляризація райдужки (ішемія, некроз, запалення, фактор ангиогенезу пухлини) (Tsukahara, 1960). Іншою причиною може бути зміщення іридо-кристалікової діафрагми. Також у механізмі розвитку глаукоми може відігравати роль міграція пухлинних клонів або запальних клітин до кута передньої камери.

Одним із клінічних факторів розповсюдженого інтраокулярного процесу та можливого віддаленого метастазування є вторинна глаукома. Цей діагноз – одне з показань до енуклеації (як перша лінія терапії), але доведено високу ефективність поліхіміотерапії й селективної інтраартеріальної хіміотерапії у регресі глаукоми та неоваскуляризації (Ramasubramanian A., Carol L. Shields, 2012).

## Клінічний випадок 1

Хлопчик, 6 міс, скерований з діагнозом уродженої глаукоми для проведення хірургічного лікування (енуклеація). Око збільшено за розміром. На фотографії очного дна неможливо розрізнити будь-які деталі. Перед хірургічним лікуванням для зменшення розмірів очного яблука був проведений курс неоад'ювантної хіміотерапії. У результаті проведеного першого блоку хіміотерапії отримано виражений позитивний ефект, тому було ухвалено рішення провести додаткові блоки системної та інтраартеріальної хіміотерапії. Остання проводилася через стегову артерію безпосередньо до очної артерії, завдяки чому концентрація хіміопрепаратів у диску зорового нерва в ≈100 разів перевищує таку при інтравенозному введенні. Водночас проведено локальне лікування – термотерапія та два блоки інтравітреальної хіміотерапії, після чого відбулося повне кальціювання пухлини (на сьогодні стійка ремісія триває 2 роки). Зір, на жаль, повернути не вдалося, але око збережено та зменшилося за розміром.

## Клінічний випадок 2

Дівчинка, 1,5 року, скерована для проведення хірургічного лікування (енуклеація) щодо ретинобластоми. З анамнезу хвороби: 3 міс



Л.О. Лисиця

знаходиться на консервативному лікуванні вродженої глаукоми. Для зменшення розміру очного яблука була проведена хіміотерапія. В результаті лікування відбувся занадто активний розпад пухлини, внаслідок чого розпочалося вторинне запалення всередині ока, яке довелося видалити. Кальцінати в судинній оболонці, ділянки некрозу, структур життєздатної пухлини в представленому матеріалі не виявлено.

Іноді постає таке запитання: чи варто застосовувати хіміотерапію до хірургічного лікування? Вищезазначені клінічні випадки демонструють, що такий підхід має як недоліки, так і переваги. Недоліки: після проведеного лікування може бути складно визначити патоморфоз захворювання (наскільки була розповсюджена пухлина всередині ока), а це може впливати на вибір ад'ювантної хіміотерапії. Однак очевидною перевагою є те, що в певних випадках такий підхід дозволяє зменшити та зберегти око чи покращити результати операції (запобігти перфорації ока / неповному видаленню пухлини).

Для ефективного керування пацієнтів на тлі хіміотерапії необхідно проводити зниження внутрішньоочного тиску, оскільки підвищений тиск у дітей завжди пов'язаний з болісними відчуттями. Відомою істиною є те, що в лікуванні глаукоми існують дві задачі: зменшити приток рідини й одночасно збільшити її відтік. При ретинобластомі та вторинній глаукомі слід одноментно впливати на всі механізми розвитку глаукоми. По-перше, важливо покращити увеосклеральний шлях відтоку за рахунок призначення простагландинів. По-друге, слід обирати препарати, які максимально знижують добові коливання рівня внутрішньоочного тиску. По-третє, препарат повинен мати тривалий ефект (під час лікування глаукоми в дітей це особливо важливо через певні проблеми закапування препарату).

Для цього доцільно використовувати травпрост (Травінол), який ефективно знижує внутрішньоочний тиск (>30%), підтримує добові коливання його рівня в межах норми 3,2 мм рт. ст., а також низький рівень внутрішньоочного тиску протягом ≥1 доби. Водночас препарат є безпечним і добре переноситься.

Ефективний комбінований препарат – Дорзітім, до складу якого входять дорзоламід (інгібітор карбоангідрази) та тимолол (β-блокатор). Активні речовини Дорзітиму зменшують продукцію внутрішньоочної рідини, що зумовлює зниження внутрішньоочного тиску. Гіпотензивний ефект дорзоламіду є максимальним через 2 год і триває 8-12 год, тимололу – 2 та 12-24 год відповідно. Дорзітім знижує внутрішньоочний тиск без розвитку характерних для міотичних засобів побічних ефектів, як-от нічна сліпота та спазм акомодатії.

## Висновки

- Причиною розвитку непрозорих оптичних середовищ можуть бути новоутворення, тому під час діагностики захворювання необхідно проводити їхнє виключення.

- Онкологічні захворювання очей є підступними, проте добре піддаються лікуванню.

- Діагноз ретинобластоми не завжди очевидний.
- Новоутворення – це перший діагноз у всіх випадках, тоді, коли його лише підозрюють, а також тоді, коли пацієнта спрямовують на хірургічне лікування щодо глаукоми.

- При підготовці дитини із вторинною глаукомою до операції важливим є проведення симптоматичного лікування.

Підготував **Олександр Соловійов**

## Ефективне зниження ВООТ

**ДОРЗОЛАМ Д + ТИМОЛОЛ**

**ТРАВПРОСТ**

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
ТРАВІНОР® – РП МОЗ України № УА/16877/01/01 з 03.03.2023.  
ДОРЗІТИМ® – РП МОЗ України № УА/16271/01/01 з 20.06.2022.  
Виробник: АТ «Київський вітамінний завод», Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
Якістю без компромісів!

# Ноги — це шлях до серця: зв'язок між хронічною венозною недостатністю і кардіоваскулярними захворюваннями

**Хронічна венозна недостатність (ХВН) належить до спектра захворювань, які пов'язані як зі структурною, так і з функціональною патологією венозної системи. Патофізіологія ХВН відображає складну взаємодію дисфункції венозних клапанів і венозної гіпертензії з подальшими макро- і мікроциркуляторними гемодинамічними та судинними змінами. Незважаючи на панівну раніше точку зору про ізольований розвиток артеріальної та венозної судинної патології, останні дослідження підтверджують гіпотезу, що патофізіологія венозних та артеріальних судинних захворювань має спільні риси та є взаємопов'язаною. У цьому матеріалі поданий огляд нещодавнього великого популяційного дослідження, метою якого було вивчення взаємозв'язку між венозною патологією та кардіоваскулярними захворюваннями (КВЗ), а також негативного впливу ХВН на клінічний перебіг та частоту загрозливих наслідків КВЗ.**

## Зв'язок ХВН та КВЗ

Результати великого епідеміологічного дослідження демонструють зв'язок ХВН та КВЗ. Дослідження Prochaska та колеґ було проведено на базі Gutenberg Health Study, великої популяційної проспективної когорти пацієнтів, з метою оцінки поширеності клінічного спектра ХВН у популяції, визначення тягаря факторів кардіоваскулярного ризику та коморбідних захворювань у осіб із ХВН, а також оцінки впливу ХВН на клінічний перебіг кардіоваскулярних хвороб та прогноз для пацієнтів. Клінічна оцінка важкості ХВН відповідно до класифікації CEAP (табл.) була проведена у 12 423 учасників дослідження Gutenberg Health Study з квітня 2012 року по квітень 2017 року. Інформація про клінічний статус ХВН була доступна для 10 664 осіб у вибірці. Поширеність телеангіоектазій/ретикулярних вен, варикозних вен та ХВН становила 36,5%, 13,3% та 40,8% відповідно. Вік, жіноча стать, артеріальна гіпертензія, ожиріння, куріння та клінічно виражені КВЗ були визначені як фактори ризику ХВН. Реплікація результатів була

проведена в незалежному когортному дослідженні MyoVasc, учасники якого мали підтверджену серцеву недостатність. Серед цих пацієнтів частота вираженої ХВН (C4-C6) становила 14%.

За даними регресійного аналізу, ХВН незалежно асоціювалася з підвищеною частотою артеріальної гіпертензії ( $p=0,004$ ), ожиріння ( $p<0,001$ ) та активного куріння ( $p=0,001$ ), а також КВЗ ( $p=0,01$ ). Важка ХВН (C4-C6) особливо асоціювалася із захворюваннями периферичних артерій ( $p=0,006$ ) та венозною тромбоемболією ( $p<0,001$ ). Загалом вища поширеність КВЗ спостерігалася при важкій ХВН. З огляду на високий тягар факторів кардіоваскулярного ризику в осіб з ХВН було додатково досліджено роль венозних захворювань у прогнозуванні виникнення та перебігу КВЗ. ХВН незалежно асоціювалася з наявністю клінічно вираженого КВЗ; цей зв'язок пропорційно зростає зі збільшенням стадії CEAP і був найбільш вираженим в осіб із середньоважкою і важкою ХВН. Прогнозований ризик виникнення ішемічної хвороби серця за Фрамінгемською

шкалою ризику зростає разом зі збільшенням тяжкості ХВН.

Протягом середнього періоду спостереження  $6,4\pm 1,6$  року ХВН була сильним предиктором смерті від усіх причин незалежно від супутнього клінічного профілю та прийому ліків [відношення ризиків 1,46;  $p=0,0003$ ]. Вищі класи за шкалою CEAP були пов'язані зі зростанням прогнозованого 10-річного ризику виникнення КВЗ в осіб, що на момент дослідження їх не мали ( $n=9923$ ). Наявність у пацієнтів середньоважкої та важкої ХВН (C3-C6) асоціювалася з втричі вищим ризиком смерті від усіх причин порівняно з особами без клінічних ознак ХВН ( $p<0,0001$ ). Зв'язок ХВН з підвищеною загальною смертністю був зовнішньо підтверджений у когорті MyoVasc.

## Подальші докази перетину між артеріальними та венозними захворюваннями

Хоча в цьому дослідженні безпосередньо не оцінювався зв'язок між венозною та артеріальною патологією, з'являється все більше доказів на користь концепції спільної патофізіології цих захворювань. Судинний ендотелій регулює як артеріальний, так і венозний гомеостаз, а фактори кардіоваскулярного ризику призводять до системної дисфункції ендотелію. Венозні ендотеліальні клітини демонструють знижену сигналізацію NO (оксиду азоту) у пацієнтів з діабетом і ожирінням, а також у курців. Гістологічні зразки вен, взяті у пацієнтів з хронічними венозними захворюваннями, демонструють вищий рівень окислювального стресу, підвищене запалення і змінену функцію ендотелію. Біомаркери тромбозу і запалення також вищі у зразках судин нижніх кінцівок пацієнтів з хронічними венозними захворюваннями, що свідчить про спільні чинники пошкодження вен і артерій. Нещодавні генетичні дослідження варикозного розширення вен виявили перетин з генетикою венозного тромбозу, у той час як генетична епідеміологія венозного тромбозу демонструє численні спільні риси з артеріальними захворюваннями. Отримані дані свідчать про потенційний перехресний зв'язок між артеріальним і венозним судинним руслом, що підтверджують результати епідеміологічних досліджень. Так, свіже ретроспективне тайванське дослідження продемонструвало асоціацію варикозного розширення вен та підвищення частоти венозної тромбоемболії та захворювань периферичних артерій. Ці спостереження доповнюються даними Фрамінгемського дослідження серця, згідно з якими пацієнти із варикозним розширенням вен, порівняно з учасниками без цього захворювання, мали підвищений майбутній ризик розвитку атеросклеротичних КВЗ, особливо ішемічної хвороби серця.

ХВН доцільно використовувати препарати з широким спектром впливу як на лімфенозну, так і на артеріальне русло. Одним із таких лікарських засобів виступає гідросмін – флавоноїд, що демонструє венотонічну, судиннозахисну й протизапальну дію та має клінічні показання для симптоматичного лікування ХВН. Систематичні огляди, проведені Кокранівською бібліотекою, американськими та європейськими клінічними товариствами із судинної хірургії, підтвердили ефективність і безпеку гідросміну, як перорального флеботонічного препарату.

Гідросмін, на відміну від свого попередника діосміну, є водорозчинною молекулою, що підвищує біодоступність препарату, посилює його адсорбцію в кишечнику, що підвищує ефективність терапії та знижує дозування лікарського засобу. Встановлено, що гідросмін у 10 разів потужніше збільшує венозний тонус, аніж гідроксиетилрутін. У моделі зниженого капілярного опору гідросмін виявився вдвічі потужнішим за діосмін. Водночас було показано, що за терапевтичним ефектом гідросмін у дозі 600 мг на добу достовірно перевищував ефективність діосміну в дозуванні 900 мг на добу в нівелюванні венозного болю, набряку, свербіння, судом, і парестезій (Honorato Pérez J. et al., 1991). Результати схожого подвійного сліпого контрольованого дослідження J. Fermojo та співавт. (1992) підтвердили, що застосування гідросміну (200 мг 3 р/добу протягом 23,4±8,0 дня) зумовлювало зменшення симптоматики ХВН нижніх кінцівок у 75% учасників. Жодних побічних ефектів гідросміну зафіксовано не було.

Було доведено, що гідросмін сприятливо впливає на гемореологію за рахунок інгібування аденозиндифосфат- і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, а також поліпшення здатності еритроцитів до деформації. Зважаючи на те, що в'язкість крові та здатність еритроцитів до деформації впливають на перфузію тканин та їх оксигенацію, в умовах зниження тканинного кровотоку доцільно використовувати препарати, котрі покращують ці показники.

Гідросмін чинить вазопротекторну дію, покращуючи функцію ендотелію та зменшуючи утворення атеросклеротичних бляшок. В основі цих ефектів лежать активація вивільнення NO, пригнічення запального, окислювального стресу та шляхів клітинного старіння, а також індукція антиоксидантної відповіді продемонстрували зниження прогресування атеросклерозу. Сприятливий вплив гідросміну на атеросклеротичні ураження був гістологічно підтвердженим. Лікування гідросміном істотно зменшило розмір, ступінь і склад атеросклеротичних бляшок. Особливий інтерес викликав вплив гідросміну на гістологічні показники стабільності бляшок, зокрема зменшення відкладення ліпідів і підвищення вмісту колагену.

Веносміл® – оригінальний препарат гідросміну, розроблений компанією Faes Farma (Іспанія). Додаткові антиішемічні, протиатеросклеротичні властивості оригінальної молекули, висока ефективність у лікуванні симптомів ХВН, економічна доступність і відсутність значимих побічних ефектів є беззаперечними перевагами Веносмілу, що зумовлюють доцільність його використання у лікуванні та профілактиці ХВН у пацієнтів із коморбідними КВЗ.

Підготувала Ганна Гаврюшенко

## Веносміл® (гідросмін)



### Системний вазопротектор потрійної дії у коморбідного пацієнта

- зменшує прогресування атеросклеротичного ураження
- зміцнює капіляри та контролює лімфо-венозне повернення, усуваючи набряки
- поліпшує оксигенацію тканин та зменшує в'язкість крові

Інструкція для медичного застосування препарату ВЕНОСМІЛ (VENOSMIL)

Склад: 1 капсула містить гідросміну 200 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби, біофлавоноїди. Показання. Препарат застосовується для короткотривалого полегшення (протягом двох, трьох місяців) набряків та симптомів, пов'язаних з хронічною венозною недостатністю. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату. Побічні реакції. Звичайно лікування препаратом переноситься добре. Найчастіші побічні реакції: з боку травного тракту - біль у шлунку, нудота, з боку шкіри - тріщини, свербіж, з боку центральної нервової системи - слабкість, головний біль. Виробник. Faes Farma, С.А., Іспанія

Інструкція наведена в скороченому варіанті.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики



## Роль гідросміну в лікуванні ХВН та коморбідної кардіоваскулярної патології

Враховуючи подібність факторів ризику і патофізіології розвитку артеріальної та венозної патології, а також їхній взаємний перехресний вплив, для лікування

**Р.В. Свістільник**, к.м.н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця; **Л.В. Степанюк**, лікар-невролог, завідувачка Інсультного центру та реабілітації КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, м. Хмельницький

# Церебральна хвороба дрібних судин: механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика та ведення пацієнтів



Р.В. Свістільник

**Церебральна хвороба дрібних судин (ЦХДС) — це багатогранний цереброваскулярний синдром, який складається із чітких клінічних, невропатологічних та нейровізуалізаційних знахідок. ЦХДС уражає судини головного мозку малого калібру, в т. ч. артеріоли, капіляри, венули, що спричиняє гостре і хронічне (часто прогресувальне) ушкодження білої та сірої речовини головного мозку [40].**

ЦХДС характеризується захворюванням дрібних перфорантних артерій, які визначаються як судини діаметром <math>< 50 \mu\text{m}</math> і всі судини всередині паренхіми мозку + судини діаметром <math>< 500 \mu\text{m}</math> у лептоменінгеальному просторі [16]. Дрібні судини відіграють важливу роль у підтримці перфузії церебральної тканини, нервів (*vasa nervorum*) і власної судинної мережі (*vasa vasorum*). Водночас малі судини допомагають підтримувати метаболічний попит структур, які вони постачають, а також є основою взаємодії з центральною нервовою системою (ЦНС) через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [40].

## Епідеміологічні дані

ЦХДС – найпоширеніше хронічне та прогресувальне судинне захворювання, що здебільшого відповідає за випадки інсульту, порушення ходи, депресію, когнітивні порушення, деменцію в людей похилого віку. ЦХДС є причиною  $\approx 25\%$  ішемічних інсультів і  $45\%$  випадків розвитку деменції. Це найпоширеніша випадкова знахідка при скануванні головного мозку [3].

Рівень поширеності гіперінтенсивності білої речовини пов'язаний з віком, зростає від 50 до 95% в осіб віком від 45 до 80 років. Рівень поширеності церебральних мікрокровотеч становить 24% та поступово зростає з віком від 17,8% у людей віком 60-69 років до 38,3% в осіб віком >80 років. Когнітивна дисфункція, спричинена ЦХДС, становить 36-67% усіх судинних четвертих лакунарних інсультів [23].

Підвищення обізнаності про захворювання дрібних судин головного мозку як модифікованого фактора ризику може мати потенціал для зниження його неврологічних ускладнень та смертності серед різних груп населення всього світу [40].

## Етіопатогенез захворювання

Етіопатогенез ЦХДС включає декілька механізмів. Патологічні процеси, пов'язані з гіпертонічною хворобою та старінням, у судинній стінці спричиняють розвиток ліпогіалінозу і фіброгіалінозу із проліферацією сполучнотканинних волокон, розширенням периваскулярних просторів, що зумовлює втрату еластичності судин. Окрім того, виникає дисфункція ендотелію судин через порушення ГЕБ. Ці зміни спричиняють гіперперфузію або порушення судинного кровотоку, зміну авторегуляції та порушення проникності судинної стінки [3]. Отже, порушується авторегуляція в залучених дрібних судинах, що зумовлює зниження мозкового кровотоку та хронічну церебральну гіперперфузію

(рис. 1). Оклюзія просвіту артерій спричиняє гостру ішемію, викликаючи лакунарні інсульти [23]. Більшість випадків інсультів є ішемічними (81-89%), а не геморагічними (11-19%) [3, 27], тоді як критичний стеноз і гіперперфузія із залученням декількох дрібних артеріол у глибокій білій речовині зумовлюють неповну ішемію, яка візуалізується як гіперінтенсивність білої речовини на нейровізуалізації (лейкоареоз).

Два патофізіологічні шляхи часто можуть перекриватися, тому лакуни й ураження білої речовини часто співіснують в одного і того самого пацієнта [27].

Основні патогенетичні механізми виникнення ЦХДС представлено на рисунку 2.

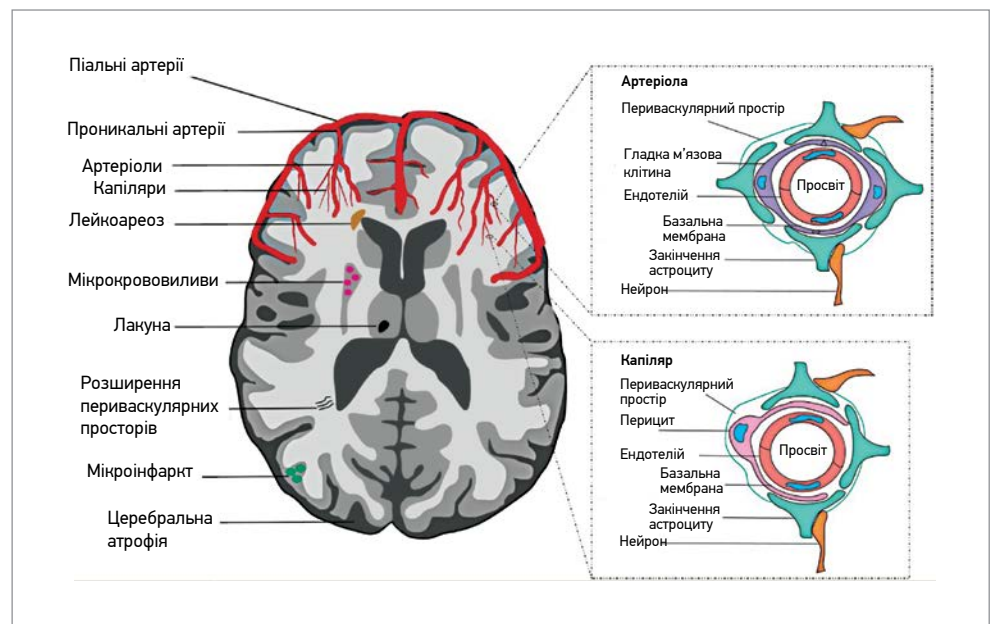
Біла речовина є найуразливішою ділянкою гіпоксії/гіперперфузії унаслідок ефекту водорозділу, що сприяє розвитку лейкоареозу. Лейкоареоз виникає унаслідок порушення роботи дрібних кровоносних судин, розпаду ГЕБ, розвитку мікроінфарктів у білій речовині, гліальної активації, втрати олігодендроцитів, а також демієлінізації, спричиненої хронічною дифузною гіперперфузією або зниженням церебрального кровотоку [27].

Старіння імунної системи та запальна відповідь із залученням цереброваскулярної системи також складають основу цього захворювання. Імунодефіцит виникає через погіршення роботи імунних органів, спричинене клітинним старінням, яке завдає літнім людям більшої уразливості. Кореляція між старінням імунної системи та хронічним тліючим запаленням є фундаментальною щодо патогенезу вікової ЦХДС. Вироблення медіаторів запалення, спричинене запаленням, сприяє старінню клітин і зниженню адаптивної імунної відповіді. І навпаки, виснаження адаптивних імунних механізмів сприяє стимуляції вродженої імунної системи та виробленню медіаторів запалення, що зумовлює хронічне запалення з його відповідними наслідками [7].

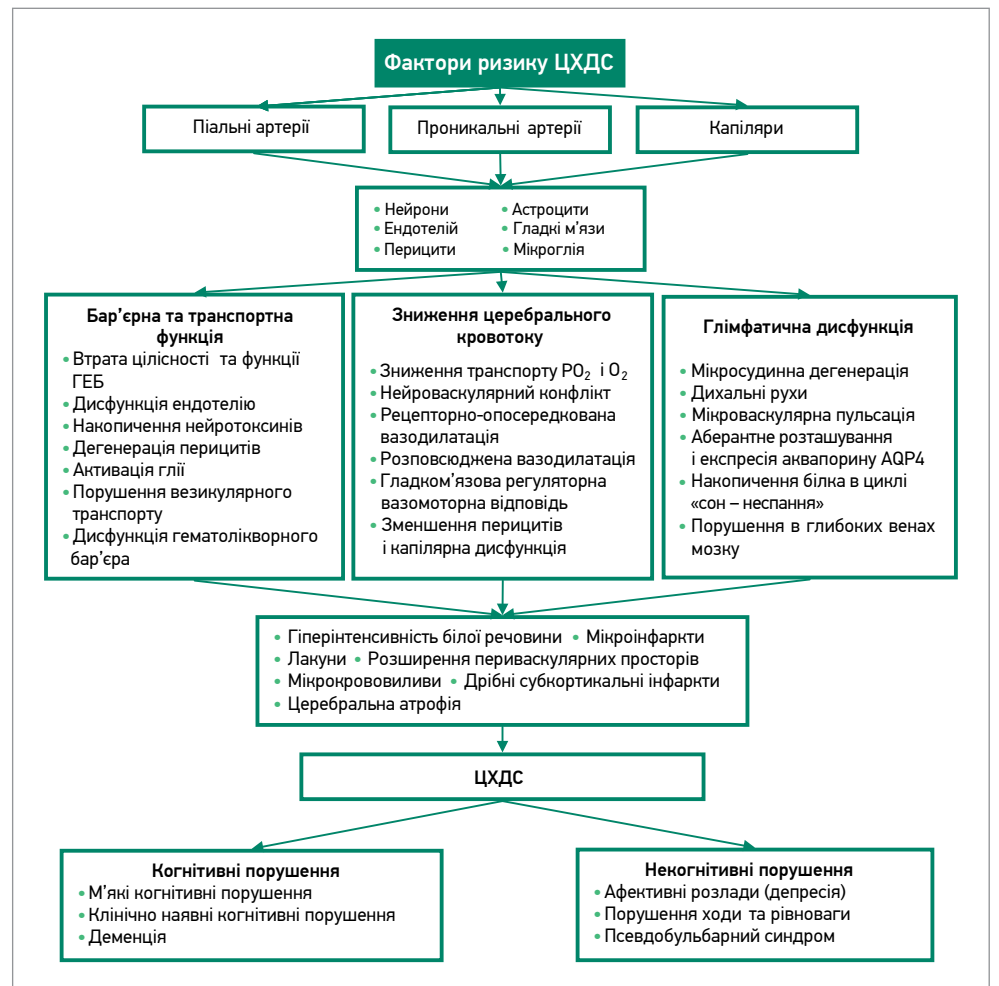
## Класифікація ЦХДС

Двома найпоширенішими патологіями, що лежать в основі ЦХДС, є артеріосклероз, спричинений старінням, гіпертонією, іншими судинними факторами ризику, та церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА), зумовлена відкладенням  $\beta$ -амілоїду в судинах. Інші (рідкі) причини ЦХДС включають моногенні захворювання, як-от церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL), венозні колагенози (ВК), пострадіаційну ангіопатію [30].

Європейська експертна група класифікує ЦХДС (за етіологією) на 6 основних типів:



**Рис. 1. Мережі дрібних судин головного мозку, в т. ч. піальні та проникальні артерії, артеріоли, капіляри. Маркерами нейровізуалізації ЦХДС на МРТ є лейкоареоз, церебральні мікрокрововиливи, лакуни, розширені периваскулярні простори, мікроінфаркти, церебральна атрофія (модифіковано згідно з Yang Q. et al., 2022) [51]**



**Рис. 2. Узагальнення потенційних механізмів патогенезу мікроциркуляторних порушень, асоційованих із ЦХДС (модифіковано згідно з Yang Q. et al., 2022) [51]**

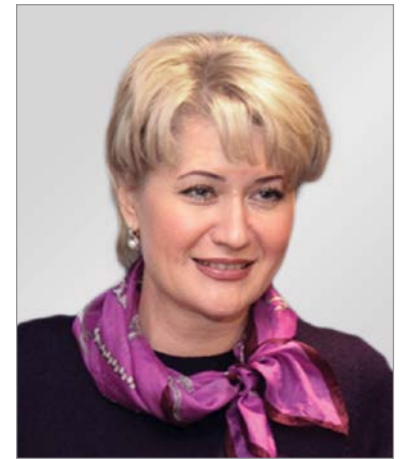
- тип 1 – артеріосклероз (або пов'язана з віком і судинними факторами ризику ЦХДС);
- тип 2 – ЦАА (спорадична, спадкова);
- тип 3 – спадкова чи генетична ЦХДС: відмінна від ЦАА, наприклад, CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі (ХФ), ЦХДС через мутації COL4A1 тощо;
- тип 4 – запальна й імуноопосередкована ЦХДС: системний церебральний

васкуліт, який виникає на тлі гранулематозу Вегенера, синдрому Черджа – Стросса, пурпури Шенлейна – Геноха, синдрому Шегрена, а також інфекційний васкуліт ЦНС;

- тип 5 – ВК;
- тип 6 – інші ЦХДС (наприклад, пострадіаційна ангіопатія та неамілоїдна дегенерація мікросудин за хвороби Альцгеймера) [16, 27].

Продовження на стор. 31.

# Блокатори кальцієвих каналів у лікуванні артеріальної гіпертензії: як зробити оптимальний вибір?



О.М. Романова

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, що обумовлено її високою поширеністю, здатністю спричиняти ураження органів-мішеней (серця, нирок, судин), а також підвищувати частоту виникнення серйозних ускладнень, як-от інфаркт міокарда, інсульт, хронічна серцева недостатність, погіршення функції нирок, до розвитку термінальної ниркової недостатності. За ефективного лікування АГ ризик серцево-судинних ускладнень і смертності значно знижується, тобто досягається основна мета лікування. Під час обрання тактики ведення хворого необхідно враховувати рівень артеріального тиску (АТ), наявність і характер факторів ризику, коморбідної патології (ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД), захворювання нирок тощо), що передбачає персоніфікований підхід до вибору ефективного та безпечного антигіпертензивного препарату. Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (ДГП БКК) привабливі доведеними органопротекторними ефектами, метаболічною нейтральністю, мінімумом протипоказань, що робить їх препаратами першої лінії у хворих на АГ, особливо із супутньою ІХС, ЦД, хронічною хворобою нирок (ХХН).

Лерканідипін – ДГП БКК III покоління, який конкурентно зв'язується з локусами кальцієвих каналів L-типу в гладком'язових клітинах кровоносних судин і кардіоміоцитах, пригнічує трансмембранний струм іонів кальцію, зумовлюючи розслаблення гладкої мускулатури. Лерканідипін – рацемічна суміш 2 оптичних ізомерів (R і S), антигіпертензивна активність яких обумовлена наявністю S-ізомера, що проявляє спорідненість до кальцієвих каналів L-типу в 100–200 разів вище порівняно з R-ізомером. Особливістю препарату є високий показник ліпофільності (logP-коефіцієнт розподілу октанол-вода), що становить 6,42, завдяки чому лерканідипін здатний накопичуватися в ліпідному шарі клітинних мембран клітин з утворенням депо, з якого повільно вивільняється (табл. 1). Виражена ліпофільність лерканідипіну визначає його високу зв'язаність з ліпідами мембран, пролонговану взаємодію з L-типом кальцієвих каналів і тривалішу дію порівняно з іншими ДГП БКК [1].

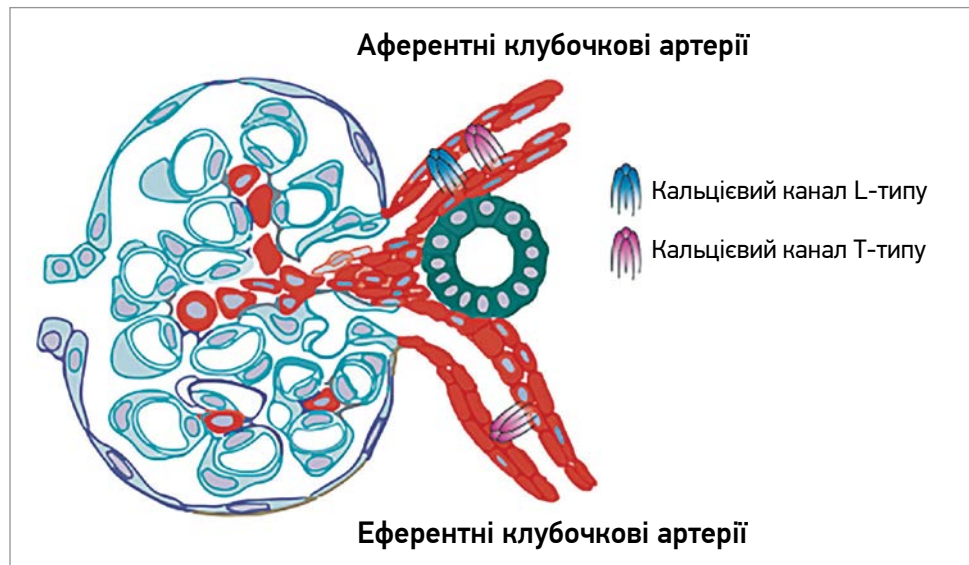


Рис. 1. Вплив лерканідипіну на клубочкові артерії

Дані досліджень свідчать про те, що в пацієнтів з АГ лікування лерканідипіном пов'язане з регресією мікросудинних структурних змін, що підтверджується оцінкою артеріолярної морфології сітківки. Співвідношення товщини стінки до просвіту артеріол сітківки було оцінено за допомогою сканувальної лазерної доплерівської флоуметрії для оцінки перфузії сітківки. Результати показали, що лерканідипін значно зменшує співвідношення стінки до просвіту, а також товщину стінки та площу поперечного перерізу стінок артерій сітківки. Цей ефект може бути пов'язаний з антиоксидантними та протизапальними властивостями лерканідипіну, які разом зі зниженням АТ мають високу клінічну значимість, ураховуючи роль ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, запалення і жорсткості артерій у патогенезі атеросклерозу, ушкодженні органів-мішеней у разі тривалого серцево-судинного захворювання [2].

Лерканідипін має виражений нефропротекторний ефект, що було показано в дослідженнях на щурах зі спонтанною гіпертензією. Препарат може контролювати тиск у клубочкових капілярах, а також індукувати вазодилатацію аферентних і еферентних клубочкових артеріол у щурів після 12 тиж застосування. Крім того, лерканідипін має здатність пригнічувати гіпертрофію клубочків, а також покращувати морфологію звивистих каналців у щурів в експерименті. При спонтанній гіпертензії у щурів на тлі прийому лерканідипіну спостерігалася вазодилатація на різних ділянках ниркових артеріол. Препарат має здатність збільшувати просвіт артерій, пригнічувати потовщення туніки, зменшувати кількість сполучної тканини всередині адвентиції і зумовлювати зворотний розвиток ремоделювання ниркових артеріальних гілок у щурів зі спонтанною гіпертензією. На відміну від інших антагоністів дигідропіридину кальцієвих

каналів (манідипіну та нікардипіну), лерканідипін стимулює вазодилатацію дрібних артерій діаметром <25 мкм. У судинних сегментах діаметром 50–150 мкм лерканідипін спричиняє зворотний розвиток ремоделювання набагато більшою мірою (p<0,05), ніж манідипін і нікардипін. У щурів зі спонтанною гіпертензією на тлі застосування лерканідипіну спостерігалася зниження концентрації альбуміну в сечі, а також знижувалася протеїнурія після субтотальної нефректомії. Однак ці ефекти ще не підтверджені в повному обсязі в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з АГ. Як і в разі випробування інших антагоністів кальцієвих каналів за терапії лерканідипіном не спостерігалася значного впливу на співвідношення альбумін/креатинін у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу, які приймали препарат протягом 16 тиж.

На нирковому рівні лерканідипін діє не так, як інші ДГП БКК I і II поколінь. Він розширює як аферентні, так і еферентні клубочкові артерії, при цьому внутрішньогломерулярний капілярний тиск залишається незмінним (рис. 1). Вважається, що ця здатність є наслідком інгібування як L-типу (прегломерулярного), так і T-типу (постгломерулярного) кальцієвих каналів на нирковому рівні. Постгломерулярні артерії збагачені кальцієвими каналами T-типу; доведено, що БКК III покоління інгібують канали T-типу в постгломерулярних судинах. Окрім того, лерканідипін зменшує інтерстиціальний фіброз і мікроальбумінурію у щурів із гіпертензією, демонструючи нефропротекторний ефект, незалежний від зниження АТ. Позитивний вплив лікарського засобу був підтверджений у моделі подвійного трансгенного щура з надмірною експресією генів людського реніну й ангіотензіногену. Лікування лерканідипіном запобігало ушкодженню нирок і смертності, пов'язаній з ангіотензином II. У пролікованих тварин

протеїнурія знижувалася, а рівень креатиніну в плазмі крові підтримувався в межах норми порівняно з нелікованими щурами. Крім того, в ниркових судинах спостерігалася зниження інфільтрації моноцитів, утворення позаклітинного матриксу, фіброзу. Ці ефекти можуть бути результатом пригнічення запалення тканин і поліпшення біодоступності оксиду азоту, а також були підтверджені в дослідженні, в якому ендотеліальна функція в 15 здорових осіб і 15 пацієнтів з АГ оцінювалася за ступенем вазодилатації у відповідь на інфузію брадикініну. Терапія лерканідипіном у дозі 10 мг/добу протягом 3 міс значно підвищувала реакцію плечової артерії на інфузію брадикініну. Знижувалася блокувальна дія інгібіторів оксиду азоту, а також плазмові концентрації малондегіду, ізопростаноїдів, підвищувалася антиоксидантна активність плазми крові. Отже, лерканідипін підвищує біодоступність оксиду азоту й ендотелій-залежну вазодилатацію в пацієнтів з АГ, зменшує маркери оксидативного стресу, пригнічує проліферацію судинних неоінтимальних і гладком'язових клітин, а також накопичення холестерину за рахунок зменшення клітинних реактивних видів кисню. Препарат зменшує рівень лейкоцитів, С-реактивного білка, Е-селектину, Р-селектину та внутрішньоклітинних молекул адгезії, що беруть участь у процесах тромбоемболоутворення і ушкодження судин, а також тканин [3].

На відміну від інших представників ДГП БКК, лерканідипін знижує симпатичну активність, пов'язану з АГ. Під час хронічного лікування в разі зіставного зниження АТ концентрація норадреналіну в плазмі крові не модифікувалася лерканідипіном (10–20 мг/добу), а збільшувалася на тлі прийому ніфедипіну та фелодипіну. Крім того, м'язовий симпатичний нервовий рух, оцінений за допомогою мікронейрографії, був зменшений лерканідипіном і збільшений фелодипіном, а це свідчить про те, що лерканідипін як монотерапія або в поєднанні з еналаприлом під час хронічного лікування не спричиняє симпатичної активації, вторинної до периферичної вазодилатації. Цей аспект має важливе клінічне значення, враховуючи те, що симпатична гіперактивність може бути пов'язана з розвитком і прогресуванням ураження органів-мішеней та серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ [4].

В іншому дослідженні в 60 хворих на есенціальну гіпертензію було виявлено значне підвищення рівня норадреналіну в плазмі крові за прийому ніфедипіну в дозі 30–60 мг/добу (p<0,05), що не спостерігалася при прийомі лерканідипіну в дозі 10–20 мг/добу протягом 48 тиж лікування. Завдяки аналізу порівняльних клінічних досліджень засвідчено, що в пацієнтів з АГ різного ступеня під час лікування лерканідипіном (10 або 20 мг/добу протягом 2–16 тиж) істотних змін у параметрах електрокардіограми не спостерігалася. Загалом при лікуванні лерканідипіном жодного впливу препарату на частоту серцевих скорочень виявлено не було. Кількість пацієнтів, у яких спочатку були шлуночкові та/або надшлуночкові аритмії, також істотно не змінювалася після 2 тиж терапії лерканідипіном. На тлі відсутності активації симпатоадреналової системи з боку лерканідипіну препарат проявляє антиангінальну дію. У хворих зі стабільною стенокардією його призначення в дозі 10–20 мг протягом 2 тиж зумовило позитивні клінічні зміни: зменшилася кількість нападів стенокардії та необхідної дози нітрогліцерину,

Препарат	logP
Лерканідипін	6,42
Лацидипін	5,18
Амлодипін	2,22
Нітредипін	3,21
Ісрадіпін	3,00
Німодипін	3,41

Ліпофільні властивості препарату обумовлюють короткий період напіврозпаду плазми та значну тривалість дії. Період напіввиведення лерканідипіну становить ≈2 год, що знижує навантаження на екскреторні органи та покращує переносимість. Поступове вивільнення і тривала дія – найважливіші характеристики лерканідипіну, необхідні для підтримки ефективної концентрації препарату та контролю АТ протягом доби за одноразового прийому. Лерканідипін метаболізується мікросомальними ферментами печінки до неактивних метаболітів і виводиться майже однаково нирками (44%) і через кишечник (56%). Подвійний шлях виведення створює переваги у виборі дози препарату для печінкової, а також легкої і помірної ниркової недостатності, оскільки корекція дози не потрібна. Прийом препарату 1 р/добу забезпечує його терапевтичну активність >24 год. Біодоступність лерканідипіну не змінюється з віком; у пацієнтів із цирозом печінки, а також у хворих із вираженою дисфункцією нирок спостерігається затримка виведення препарату. Препарат є метаболічно нейтральним, не змінює концентрації глюкози, сечової кислоти, креатиніну, основних електролітів, не має негативного впливу на тонус м'язів бронхів, травної системи, ставеу функцію, що надає підстави для застосування цього препарату в пацієнтів з АГ і коморбідною патологією.

підвищила толерантність до фізичних навантажень, за даними холтеровського моніторингу, зменшилися прояви ішемії міокарда, не змінилися частота серцевих скорочень, концентрація норадреналіну, адреналіну в плазмі крові.

Як й інші БКК лерканідипін має антиатерогенні властивості, безпосередньо не пов'язані з його гіпотензивною активністю. *In vitro* продемонстровано, що в концентраціях 10-50 мкмоль/л лерканідипін може пригнічувати проліферацію гладком'язових клітин артерій і знижувати ступінь атеросклеротичних уражень судин у кроликів із гіперхолестеринемією. Дослідження за участю пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу чи без нього показали, що лерканідипін має антиоксидантну активність. За його прийому в дозі 10 мг/добу протягом 16 тиж було виявлено значне зниження інтенсивності окислення ЛПНЩ ( $p < 0,001$ ), зівставне з таким при терапії лозартаном у дозі 50 мг/добу. Останніми роками з'явилися експериментальні дослідження, що констатують антиатеросклеротичні властивості лерканідипіну. Антиатеросклеротичні ефекти ДГП БКК III покоління були продемонстровані в окремих рандомізованих клінічних випробуваннях. Установлено, що в малих дозах (10 мг) препарат значно знижує інтенсивність потовщення комплексу інтима-медія сонних артерій. Механізм цього впливу обумовлений сприятливим впливом на ендотелій, зниженням швидкості відкладення атерогенних ліпопротеїнів до судинної стінки, однак вивчення можливих механізмів цієї властивості лерканідипіну потребує подальшої розробки й аналізу. Лерканідипін є метаболічно нейтральним препаратом. Як свідчать результати подвійних рандомізованих досліджень, лерканідипін у дозах 10-30 мг/добу протягом 24-48 тиж істотно не змінював показників ліпідного профілю, а в одному з них навіть спостерігалася тенденція до зниження рівня загальної холестерину. Вплив лерканідипіну на вуглеводний обмін продемонстровано в дослідженні, де прийом препарату в дозі 10 або 20 мг/добу протягом 8 тиж спричиняв зниження глюкози в крові натще, HbA1c і фруктозаміну сироватки крові порівняно з початковими даними ( $p < 0,001$ ), а також покращував показники глюкозотолерантного тесту ( $p < 0,001$ ). У додаткових дослідженнях було встановлено, що застосування лерканідипіну в дозі 10 мг/добу протягом 16 тиж не впливало на рівень HbA1c, але через 6 міс терапії зумовлювало достовірне зниження рівня глюкози в крові ( $p < 0,00005$ ) [5]. За результатами багатьох досліджень встановлено нейропротекторні властивості лерканідипіну. Так, при 10-хвилинній білатеральній оклюзії сонних артерій лерканідипін, на відміну від інших антигіпертензивних препаратів (валсартан, нікардипін, лізиноприл), запобігав пізній (через 1 тиж після ішемії) загибелі нейронів гіпокампа, рівною мірою знижуючи АТ порівняно з іншими досліджуваними лікарськими засобами. Результати випробування дозволили передбачити клінічні можливості лерканідипіну в зниженні ризику розвитку деменції, спричиненої ішемічними мікроінсультами. Роботи вітчизняних науковців засвідчили, що лерканідипін у дозі 10 мг покращує церебральну гемодинаміку за рахунок судинного та нейрогенного механізму дії. Лерканідипін у хворих на АГ 2 ступеня та дисциркуляторну енцефалопатію 2 ступеня чинить гармонізувальну дію на біоелектричну активність головного мозку; характеризується зниженням потужності повільних ритмів на тлі підвищеної потужності в діапазоні альфа-ритму в двох півкулях, особливо в лобових ділянках. Препарат збільшує лінійну швидкість кровотоку в двох вертебробазиллярних артеріях, що дозволяє дійти висновку про вазоактивну та метаболічну дію на функціональний стан головного мозку в пацієнтів з АГ [6].

Терапевтична ефективність лерканідипіну була оцінена в подвійних сліпих рандомізованих порівняльних дослідженнях і великих обсерваційних аналізах у пацієнтів з АГ різного ступеня, ізольованою систолічною гіпертензією, АГ, ЦД, ХХН, множинними серцево-судинними факторами ризику, а також у людей похилого віку. Для лікування АГ лерканідипін зазвичай призначається в дозі 10-20 мг/добу. Такий режим прийому є зручним для

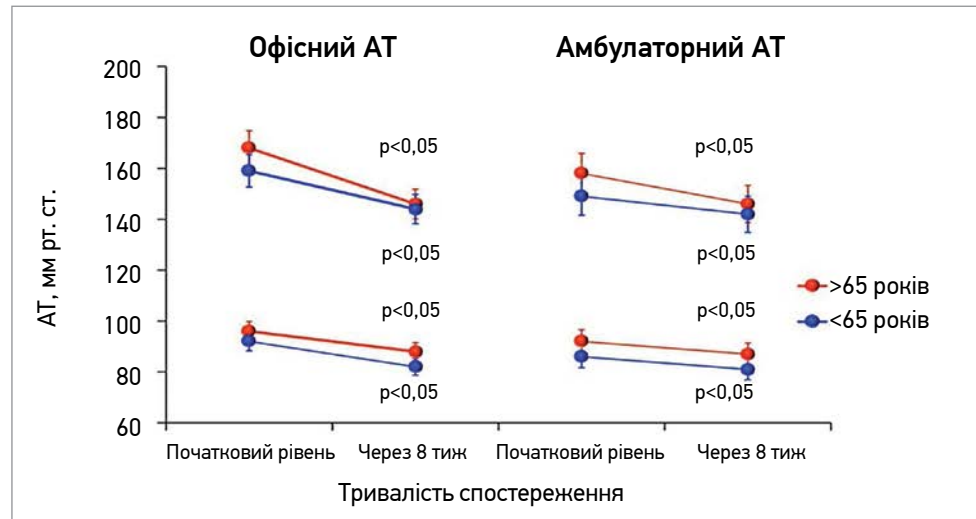


Рис. 2. Антигіпертензивна ефективність лерканідипіну в пацієнтів з АГ різних вікових груп

хворих і створює передумови для високої прихильності до лікування. Антигіпертензивна ефективність лерканідипіну є добре вивченою. Серед хворих з АГ 1 та 2 ступенів відсоток пацієнтів, які мали хорошу терапевтичну відповідь на лікування лерканідипіном у дозі 10-20 мг/добу, становив  $\approx 68\%$ . Лерканідипін однаково добре контролює АТ як у молодих, так і в літніх хворих без потреби зниження дози у вікових пацієнтів. У дослідженні AGATE порівняли ефективність лерканідипіну в осіб віком  $< 65$  років, а також  $> 65$  років. Проаналізували результати лікування в 691 хворого: 375 осіб мали вік  $< 65$  років, 316 –  $> 65$  років. Лерканідипін призначався в дозі 10 мг; за потреби вона подвоювалася або додавали препарати інших груп (рис. 2). Наприкінці дослідження 507 хворих отримували монотерапію лерканідипіном (221 хворий – 10 мг/добу, 286 – 20 мг/добу) та 184 осіб – комбіновану терапію. Зниження АТ виявилось зівставним у хворих віком  $< 65$  років і  $> 65$  років – систолічний АТ (САТ) знизився на 17 і 21 мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) – на 10 та 9 мм рт. ст. відповідно [7].

Цей висновок підтверджено в дослідженні, метою якого було дослідити ефективність і переносимість лерканідипіну у великій невідібраній популяції пацієнтів з АГ. Отримано схожі показники зниження САТ/ДАТ у пацієнтів віком  $< 65$  років і хворих  $> 65$  років ( $-24/14$  мм рт. ст. та  $-29/13$  мм рт. ст.), що супроводжувалося нормалізацією АТ у 65 й 60% пацієнтів відповідно. Крім того, антигіпертензивна ефективність препарату не залежала від гендерних відмінностей і дозволила досягти цільових значень АТ у 66% жінок та в 61% чоловіків.

У дослідженні ELYPSE вивчали антигіпертензивну ефективність лерканідипіну в дозі 10 мг/добу в 9059 пацієнтів з АГ 1-2 ступенів [8]. Після 1 міс спостерігалася зниження САТ на  $13,5 \pm 11,5$ , ДАТ – на  $9,4 \pm 7,7$  мм рт. ст. Через 3 міс нарощувався антигіпертензивний ефект, а також (що є дуже важливим) досягнуто незначного, але достовірного ( $p < 0,01$ ) зменшення частоти серцевих скорочень порівняно з початковими показниками [8].

Особливу увагу привертають аспекти застосування лерканідипіну в пацієнтів з АГ і супутніми факторами серцево-судинного ризику. У 2004 році A. Mairх і співавт. довели антигіпертензивну ефективність лерканідипіну в 6-тижневому обсерваційному дослідженні, яке включало 32 345 хворих з м'якою та помірною АГ і супутніми коморбідними станами: з ІХС, серцевою недостатністю, ЦД 2 типу, дисліпідемією. Важливо було те, що препарат є ефективним у пацієнтів з АГ у всіх групах серцево-судинного ризику, причому найкращий ефект спостерігався в хворих із дуже високим ризиком [9].

У багатоцентровому обсерваційному відкритому дослідженні LAURA, в якому взяла участь 3175 пацієнтів, оцінювалася ефективність лерканідипіну в пацієнтів з АГ і супутніми факторами ризику серцево-судинних захворювань, як-от дисліпідемія, куріння, сімейний анамнез серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней. Після 6 міс лікування лерканідипіном зниження АТ спостерігалася в усіх групах пацієнтів, хоча найбільше зниження АТ отримано серед хворих дуже високого серцево-судинного ризику (табл. 2). Контролю АТ вдалося досягти в 55%

пацієнтів, котрі отримували лерканідипін у дозі 10 мг/добу, а також у 82% хворих, яким підвищили дозу препарату до 20 мг/добу [10].

Таблиця 2. Ефективність лерканідипіну в пацієнтів з АГ і серцево-судинними факторами ризику

Пацієнти (серцево-судинний ризик)	Зниження САТ/ДАТ (мм рт. ст.)
Низький	-18,5/13,8
Помірний	-23/15,2
Високий	-24,4/16,1
Дуже високий	-27,4/17,4

У дослідженні LERZAMIG взяли участь 2793 пацієнти з таким фактором ризику, як ожиріння або надлишкова маса тіла. Мета цього випробування – оцінити, чи впливають на ефективність і переносимість лерканідипіну в хворих з АГ показники індексу маси тіла (ІМТ) або відсоток жиру в організмі. Загалом у багатоцентровому проспективному відкритому дослідженні взяли участь 2793 амбулаторні пацієнти (середній вік склав 59,8 року) з легкою та помірною гіпертензією. Всі хворі

протягом 12 тиж отримували лікування лерканідипіном у дозі 10 мг, яку титрували до 20 мг, якщо контролю АТ не було досягнуто. На початку дослідження АТ становив  $159,4/94,5$  мм рт. ст. Через 3 міс лікування АТ знизився до  $138/81$  мм рт. ст. Доведено, що зниження АТ не залежало від початкового ІМТ і відсотка жиру в організмі, 42% пацієнтів високого ризику потребували дози 20 мг, при цьому спостерігався низький відсоток виникнення побічних ефектів (5,5%) [11].

У хворих із ЦД застосування лерканідипіну може мати особливі переваги. Крім нормалізації АТ, продемонстровано відсутність негативного впливу на стан вуглеводного обміну. Дані, отримані в пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу, показали, що антигіпертензивна ефективність лерканідипіну як монотерапії не була пов'язана з порушенням гомеостазу глюкози. На початковому етапі пацієнтів рандомізували для отримання 10 або 20 мг лерканідипіну. Дозу можна було збільшити через 4 тиж до 20 або 30 мг відповідно до клінічної відповіді. Наприкінці випробування в 55% пацієнтів спостерігалася ефективна антигіпертензивна відповідь на дозу 10 мг, а також у 95%, які приймали 20 мг лерканідипіну. В цих хворих рівень глюкози в крові натще значно знизився (зі 153 до 133 мг/дл), а також рівень глікозильованого гемоглобіну (із 5,8 до 5,5%), фруктозаміну (із 280 до 230 мг/дл), площі під кривою, отриманої під час перорального тесту на толерантність до глюкози, та практично не залежав від дози препарату.

ДГП БКК можуть здійснювати нефропротекторні ефекти під час тривалого лікування АГ, адже вони мають гетерогенний вплив на ниркову гемодинаміку. На відміну від інших представників цього класу лерканідипін спричиняє дилатацію як аферентних, так і еферентних клубочкових артерій, запобігаючи підвищенню внутрішньоклубочкового капілярного тиску та ураженню нирок у майбутньому. На думку дослідників, саме із цими властивостями пов'язана наявність

Продовження на стор. 28.

Лерканія®  
10, 20 мг

Фармак

ефективне зниження АТ  
органопротекторна дія  
один із найкращих профілів переносимості в класі\*\*

**чотири важливі переваги:**

- органопротективні властивості лерканідипіну полягають у зменшенні маси міокарда лівого шлуночка, нефропротекції, ангіопротекції
- метаболічно нейтральний препарат, що може покращувати глікемічний профіль та метаболізм ліпідів у хворих на ЦД 2-го типу
- достовірно рідше, ніж ніфедипін і амлодипін, викликає периферичні набряки в пацієнтів з АГ
- не впливає на ЧСС\*

\*Рековець О.Л., Лерканідипін у лікуванні артеріальної гіпертензії: різні аспекти дії в клінічному досвіді // ЖУРНАЛ «АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗИЯ» №5 (61), 2018  
\*\* Візр В.А., Волошина І.М. // ЛЕРКАНІДИПІН: НОВІ АСПЕКТИ ЕТИОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТЕНЗИЮ ХВОРОБУ // Електронний науково-практичний журнал про кардіологію webcardio.org // Публікація від 22.11.2013  
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики  
Р.П. № UA/19529/01/01 від «07» липня 2022 (наказ МОЗ України від «07» липня 2022 р. №1180)  
Р.П. № UA/19529/01/02 від «07» липня 2022 (наказ МОЗ України від «07» липня 2022 р. №1180)  
Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, тел.: +38 (044) 496-87-87/е-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua  
УКР/ПРОМ/06/2023/ЛЕР/ДМ/001



# Блокатори кальцієвих каналів у лікуванні артеріальної гіпертензії: як зробити оптимальний вибір?

Продовження. Початок на стор. 26.

у леркандипіну нефропротекторної дії, яка була переконливо продемонстрована в дослідженнях DIAL і ZAFRA (ZAndip en Function Renal Alterada).

У випробуванні ZAFRA вивчалися антигіпертензивна ефективність, можливість покращення кліренсу креатиніну за рахунок додавання леркандипіну в пацієнтів з АГ з або без ЦД 2 типу та із помірною ХНН, які приймали ІАПФ (63,4%) чи БРА (36,6%). У дослідженні взяли участь 203 пацієнти із ХНН, що розвинулася внаслідок різної патології (гіпертензивна нефропатія, інтерстиціальна нефропатія / піелонефрит, діабетична нефропатія, гломерулонефрит тощо). Початкова концентрація креатиніну плазми складала >1,4 мг/дл у чоловіків, >1,2 мг/дл – у жінок. У всіх пацієнтів рівень АТ виявився вищим за рекомендований при ХНН (>130/85 мм рт. ст.). Леркандипін додавали до терапії у дозі 10 мг/добу протягом 6 міс із метою досягнення цільових цифр АТ. Статистично достовірне зниження рівня АТ спостерігали вже через 1 міс лікування комбінованою терапією, до якої входив леркандипін. Протягом 6-місячного періоду спостереження додавання леркандипіну до терапії блокаторами РАС виявилось безпечним і ефективним, дозволило ще більше знизити САТ від 162 до 132 мм рт. ст., ДАТ від 93 до 78 мм рт. ст., а в 58,1% хворих досягти цільового рівня АТ. На тлі комбінованої антигіпертензивної терапії відзначили покращення функції нирок, що асоціювалося зі збільшенням кліренсу креатиніну зі 41,8 до 45,8 мл/хв ( $p=0,019$ ), а також зниженням добової протеїнурії з 3,5 до 2,8 г ( $p=0,015$ ). Під час дослідження рівня загального холестерину в плазмі крові виявили достовірне зниження із 221 до 211 мг/дл ( $p=0,001$ ). Частота небажаних ефектів становила 3,4% (рис. 3). Результати дослідження засвідчили високу антигіпертензивну ефективність леркандипіну в пацієнтів із супутнім захворюванням нирок, а також підтвердили припущення про уповільнення прогресування ХНН у разі застосування ДГП БКК у комбінації з інгібітором АПФ чи БРА [12].

Ці дані є зіставними з результатами дослідження Diabete I hypertension Albuminuria Lercanidipina, в якому оцінювалася ефективність монотерапії леркандипіном (10-20 мг/д) порівняно з раміприлом (5-10 мг/д) у пацієнтів із легкою та помірною гіпертензією, ЦД 2 типу та стійкою мікроальбумінурією. Результати цієї роботи засвідчили зниження мікроальбумінурії на >50% у 34,2 та 22,2% хворих, котрі отримували лікування леркандипіном і раміприлом відповідно [13].

Нефропротекторний та антиальбумінурийний ефекти леркандипіну можуть бути наслідком його протекторного впливу на клубочкову гемодинаміку, інгібування проліферації мезангіальних клітин, пригнічення ендотеліально-опосередкованих ниркових ефектів, підвищення активності синтезу оксиду азоту, що зумовлює розвиток антиоксидантних ефектів. Зниження окислювального стресу на тлі прийому леркандипіну може бути пов'язано з інгібуванням судинної неінтими та проліферації гладком'язових клітин і накопичення холестерину.

Вплив леркандипіну на протеїнурію виявився дозозалежним і не корелював з антигіпертензивною ефективністю. Протекцію нирок зі значним зниженням мікроальбумінурії, а також оптимізацією кліренсу креатиніну продемонстровано в пацієнтів із ЦД і порушенням функції нирок. Отже, можна стверджувати, що леркандипін завдяки своїм унікальним нефропротекторним властивостям займає особливе місце серед ДГП БКК у лікуванні діабетичної нефропатії та недіабетичних захворювань нирок, у т. ч. у пацієнтів із ХНН.

Слід зазначити про хорошу переносимість леркандипіну, частота розвитку побічних

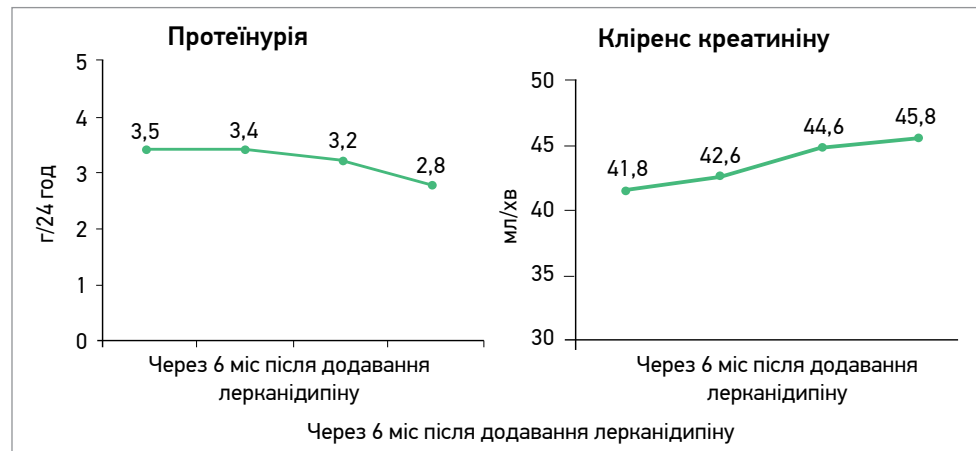


Рис. 3. Застосування леркандипіну в хворих із ХНН

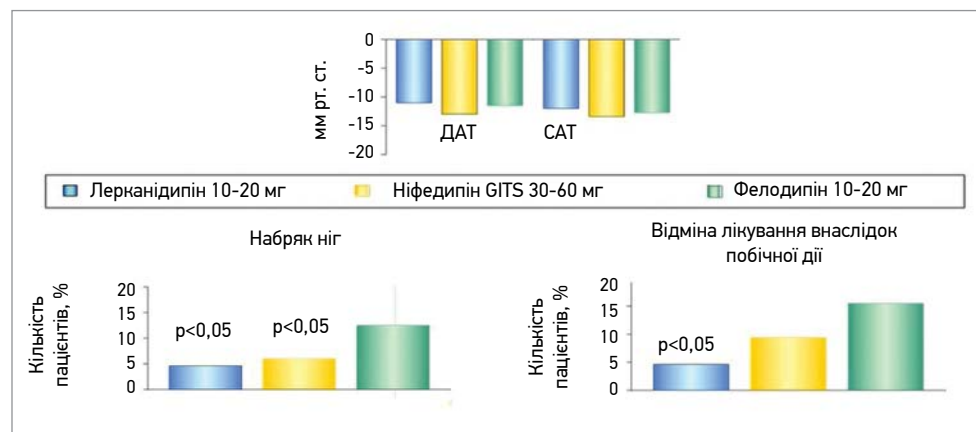


Рис. 4. Результати порівняльного аналізу антигіпертензивного ефекту леркандипіну з іншими ДГП БКК

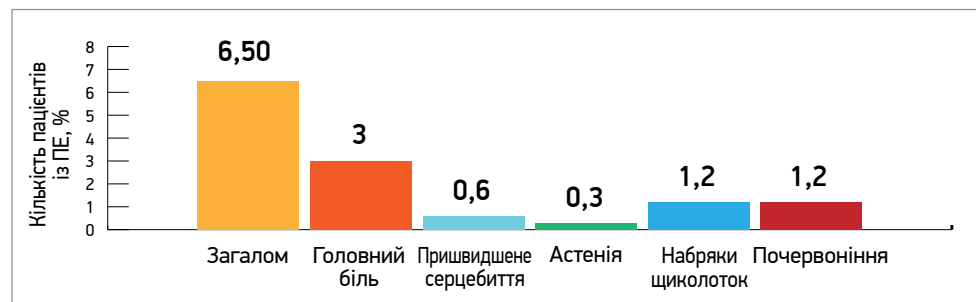


Рис. 5. Частота побічних ефектів на тлі лікування леркандипіном

Примітка: ПЕ – побічний ефект.

реакцій якого є зіставною із плацебо. Результати порівняльного аналізу антигіпертензивного ефекту леркандипіну з іншими ДГП БКК (амлодипін, ніфедипін, фелодипін, лацидипін, ретардні лікарські форми) й ІАПФ свідчать про певні його переваги. Так, у дослідженні LEAD проведено порівняльний аналіз впливу терапії протягом 8 тиж леркандипіном (10 мг/д), ніфедипіном (30 мг/д), фелодипіном (10 мг/д) на АТ, частоту серцевих скорочень, частоту виникнення побічних реакцій, прихильність до лікування в 325 хворих з м'якою / помірною АГ. Антигіпертензивний ефект виявився зіставним у всіх групах, але профіль безпеки та прихильності пацієнтів до лікування леркандипіном перевершували ці показники в групах порівняння. Розвиток побічної реакції (набряк ніг) у групі леркандипіну спостерігався лише в 5,5% хворих, ніфедипіну – в 6,6%, фелодипіну – в 13% ( $p<0,05$ ). Відзначався достовірно менший відсоток пацієнтів, які припинили прийом леркандипіну (<5%) порівняно із хворими, котрі приймали інші ДГП БКК ( $p<0,05$ ). Леркандипін ефективно знижував АТ, практично не впливав на частоту серцевих скорочень як у стані спокою, так і під час проведення різних психологічних тестів. Слід зазначити, що прийом леркандипіну навіть у дозі 40 мг/добу не супроводжувався підвищенням частоти серцевих скорочень (рис. 4). Прийом леркандипіну протягом 48 тиж не впливав на рівень норادرаліну в плазмі в хворих на АГ. Відсутність ознак симпатoadреналавої активації у леркандипіну є надзвичайно важливою властивістю, особливо для хворих, яким потрібна постійна антигіпертензивна терапія [14].

Найчастіші побічні явища на тлі прийому ДГП БКК: набряк гомілковостопного суглоба, запаморочення, головний біль, припливи, пришвидшене серцебиття. Численні дослідження показали, що лікування леркандипіном асоціюється з дуже низькою частотою побічних ефектів і відмовою від продовження терапії. Навіть якщо відсотки виникнення побічних ефектів дещо відрізняються між собою в різних дослідженнях і становлять загалом у 11,5-11,8% пацієнтів, характерна для всіх ознака – дуже низький відсоток (1-2%) припинення лікування леркандипіном через побічні ефекти. В дослідженні ELYPSE, до якого залучили 9000 хворих, побічні ефекти реєструвалися в 6,5% випадків (рис. 5). Порівняно з іншими ДГП БКК (амлодипіном, фелодипіном, лацидипіном, ніфедипіном, нітредипіном) переносимість леркандипіну була кращою протягом тривалої терапії [15].

Вищезазначене підтверджується отриманими результатами в клінічних випробуваннях, зокрема в 2 метааналізах досліджень. Порівняно з наданими об'єднаними даними для амлодипіну, ніфедипіну, фелодипіну, лікування леркандипіном асоціюється зі значно меншим відсотком пацієнтів із периферичним набряком (7,0 проти 14,0%;  $p<0,001$ ), зниженням відносного ризику на 56%. Це може бути пов'язано з тим, що ліпофільні ДГП БКК асоціюються зі зниженням ризику розвитку набряку щиколотки на 57% порівняно з гідрофільними ДГП БКК. Низька частота виникнення набряків щиколоток на леркандипіні не залежить від віку, статі, етнічної групи, наявності супутніх серцево-судинних захворювань або зниження АТ.

Отже, леркандипін – ДГП БКК III покоління, що характеризується високою вазоселективністю, вираженим і довготривалим антигіпертензивним ефектом; має органопротекторні властивості, є метаболічно нейтральним, чудово переноситься, може успішно застосовуватися як у монотерапії, так і в комбінації з будь-якими іншими класами антигіпертензивних препаратів як у чоловіків, так і в жінок. Застосування леркандипіну може сприяти нейро-, нефро- й ангіопротекції. Хороша переносимість, низький ризик розвитку побічних ефектів, а також зручний режим прийому створюють передумови для високої прихильності хворих до лікування цим препаратом.

## Висновки

**Фармакологічна характеристика.** Леркандипін – ліпофільний ДГП БКК III покоління. Завдяки високій ліпофільності він легко проникає, має значну концентрацію та стійкість у подвійному шарі фосfolіпідів мембран гладком'язових клітин, звідки поступово вивільняється, досягаючи кальцієвих каналів, тому, незважаючи на відносно короткий період напіввиведення, фармакологічна активність леркандипіну пролонгується.

**Антигіпертензивна ефективність.** Загалом антигіпертензивна ефективність леркандипіну не поступається такій інших препаратів; у деяких дослідженнях він навіть перевершував ефективність інших ДГП БКК або інші класи антигіпертензивних препаратів. Дозування леркандипіну в різних дослідженнях становило 10-20 мг/добу. Антигіпертензивна ефективність леркандипіну була продемонстрована в пацієнтів із легкою та помірною гіпертензією, а також у хворих із ЦД 2 типу, захворюваннями нирок, ізольованою систолічною гіпертензією, декількома супутніми факторами ризику серцево-судинних захворювань.

**Вплив на нирки.** Дослідження за участю пацієнтів з АГ і ЦД або порушенням функції нирок показали, що леркандипін має нефропротекторну дію, оскільки розширює аферентні й еферентні клубочкові артерії, зберігаючи внутрішньоклубочковий тиск. На відміну від інших БКК було також продемонстровано, що леркандипін зменшує альбумінурію, визнаний фактор ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ.

**Переносимість.** Леркандипін має сприятливий профіль переносимості з меншою частотою виникнення побічних ефектів, особливо периферичних набряків, а також відміни прийому через них порівняно з амлодипіном, ніфедипіном, фелодипіном. Окрім того, прихильність хворих до терапії леркандипіном є вищою, ніж до БКК I та II поколінь. Ці докази мають велике значення для повсякденної клінічної практики та можуть допомогти лікарям краще адаптувати лікування відповідно до потреб пацієнтів і терапевтичної відповіді.

Отже, під час обрання препарату для лікування пацієнтів з АГ, у т. ч. із тяжкою коморбідною патологією, можна стверджувати, що серед ДГП БКК перевагу слід віддавати леркандипіну. Антигіпертензивний ефект препарату обумовлює його застосування для лікування хворих на легку та тяжку резистентну АГ, ізольовану систолічну АГ, а наявність антиангінального ефекту визначає його перспективне застосування в лікуванні ІХС. Важлива властивість леркандипіну – нефропротекція (зниження внутрішньоклубочкового тиску, швидкості виведення альбуміну, збільшення кліренсу креатиніну) в хворих на гіпертонічну та діабетичну нефропатію, піелонефрит і гломерулонефрит, унаслідок чого сповільнюється прогресування ХНН. Велике значення в лікуванні пацієнтів із порушенням мозкового кровотоку, у т. ч. у гострому періоді мозкового інсульту, мають нейропротекторні властивості леркандипіну.

Список літератури знаходиться в редакції.

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

## Нові потенційні антикоагулянти на основі інгібіторів фактора згортання XIa

Продовження. Початок у № 9.

### Відмінність між гемостазом і тромбозом

Гемостаз і тромбоз пов'язані між собою здебільшого через ферментативні реакції, але зрештою надають різні результати. В гемостазі кровотеча з ушкоджених судин зупиняється шляхом утворення гемостатичного корка в стінці судини. За тромбозу утворення тромбу відбувається всередині кровоносної судини, що частково чи повністю перекриває кровоток та зумовлює ушкодження органів (рис. 3). Розуміння схожості та відмінності, які відбуваються за цих процесів, необхідні для раціональної розробки лікарських препаратів.

Схематичне зображення основних відмінностей між гемостазом і тромбозом, що показує шляхи активації факторів згортання крові, представлено на рисунку 4. Це два пов'язані, але різні процеси коагуляції, один з яких характеризується утворенням згустку для герметизації ушкодження стінки судини (гемостаз), а при іншому шляху формується внутрішньосудинний згусток, що спричиняє обструкцію кровотоку (тромбоз). Тканинний фактор ініціює обидва процеси, але FXI відіграє допоміжну роль у гемостазі. За тромбозу FXI необхідний для зростання тромбу в просвіті судини. Відносна важливість компонентів шляху означає інтенсивність затемнення.

### Гемостаз

Метою гемостазу, фізіологічної відповіді на ушкодження стінки кровоносної судини є герметизація ушкодження та зупинка кровотечі з мінімальним порушенням нормального кровотоку в судинах. Гемостатичний процес ініціюється, коли FVII або його активована форма FVIIa в крові зв'язується з екстраваскулярним тканинним фактором (TF), експонованим на ділянці кровоносної судини. Комплекс FVIIa/TF активує FX і переводить його в активну форму FXa, який потім конвертує обмежену кількість протромбіну в ключовий фермент згортання – тромбін. Ця рання генерація тромбіну ініціює утворення фібрину та разом із FXa забезпечує позитивний зворотний зв'язок для активації ключових білків-кофакторів, а саме FV та FVIII. Обмеженої кількості тромбіну, що утворюється на початку гемостазу, достатньо тільки для ініціації реакції при ушкодженні. На додаток до активації FX комплекс FVIIa/TF перетворює FIX на FIXa. Фактор IXa разом із кофактором VIIIa підтримує утворення тромбіну протягом декількох годин або днів після травми через стійку активацію FX. Порушення цих процесів у гемостазі спостерігається за тяжких патологій згортання крові, пов'язаних зі спадковим дефіцитом FVIII (гемофілія А) або FIX (гемофілія В) [17]. FXI має відносно обмежену роль у гемостазі [18].

### Тромбоз

Тромбоз – патологічний процес, за якого утворюються згустки в просвіті кровоносної судини з порушенням кровотоку. Здебільшого формування

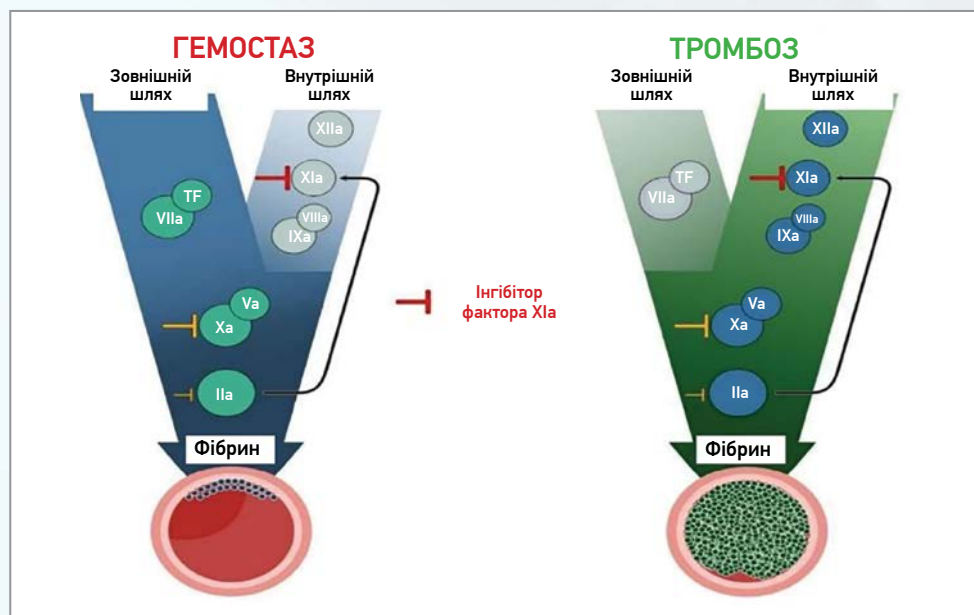


Рис. 3. Утворення гемостатичного корка при гемостазі та обструкція кровотоку за тромбозу

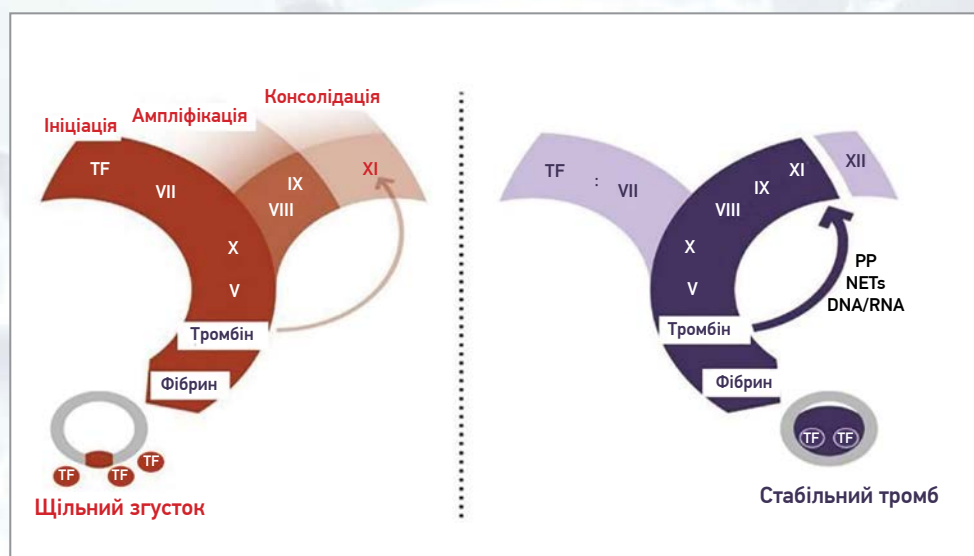


Рис. 4. Схематичне зображення основних відмінностей між гемостазом і тромбозом

Примітки: PP – поліфосфати; NETs – нейтрофільні позаклітинні пастки; DNA/RNA – ДНК/РНК.

тромбу спричинено порушенням ендотелію судин (наприклад, розрив атеросклеротичної бляшки). Однак для поширення внутрішньосудинного зростання тромбу участь комплексу FVIIa/TF може бути обмежена. У цьому випадку FXI сприяє стимулюванню зростання тромбу. Епідеміологічні дані та дослідження на тваринах підтверджують важливість FXI за тромбозів. У людей з дефіцитом FXI спостерігається зниження захворюваності на венозну тромбоемболію (ВТЕ) та ішемічний інсульт порівняно з населенням загалом, тоді як люди з високим рівнем FXI мають ризик ВТЕ в >2 рази [19, 20]. Було показано, що тромбоз знижений на моделях різних тварин із дефіцитом

FXI та при інгібуванні FXI у відповідь на травму [21–24]. Отже, незалежно від механізму активації FXI фактор XIa є важливішим для тромбозу, ніж для гемостазу.

### Фармакологічні стратегії пригнічення фактора XI

З огляду на значну роль, яку FXI має у тромбозі, ніж у гемостазі, підходи для пригнічення його утворення та активності вивчаються як нові терапевтичні стратегії з використанням різних сполук [25].

До них належать:

- антисмислові олігонуклеотиди (АСО), що діють для нокдауну синтезу FXI у печінці;

- невеликі молекули, спрямовані на активний сайт FXI або алостеричний сайт гепарину на FXIa;
- моноклональні антитіла, які блокують активацію чи інгібування активності;
- аптамери.

На додаток до різних механізмів дії ці стратегії також відрізняються за своїм характером, а саме шляхом введення (пероральний або парентеральний), початком дії та тривалістю ефекту. Парентеральне введення є обов'язковою вимогою для АСО, аптамерів і моноклональних антитіл, тоді як для низькомолекулярних агентів є можливість парентерального чи перорального введення. Різний початок і тривалість дії можуть представляти широкий набір варіантів лікування залежно від наявної патології. Наприклад, гострі тромботичні події, які потребують невідкладної допомоги, або інші варіанти для тривалішої дії, а також для профілактичних та запобіжних заходів. Це стосується ситуацій, що становлять високий ризик геморагічних ускладнень, як-от травма чи хірургічне втручання. У цьому випадку пріоритетами є агенти короткої дії.

### Фактор XI як терапевтична мішень

Інгібітори FXI можуть бути корисними для запобігання згортанню крові за контакту з медичними інструментами чи екстракорпоральними контурами. Відмінності в механізмі дії та фармакологічні властивості, включаючи пероральну біодоступність, надають різним інгібіторам FXI як переваги, так і недоліки. Наприклад, АСО, антитіла, похідні природних інгібіторів потребують парентерального введення, тоді як невеликі молекули можна призначати перорально (табл.). Хоча для АСО, які вводяться підшкірно, потрібно від 3 до 4 тиж, щоб низити рівні FXI в терапевтичному діапазоні, антитіла, що інгібують, мають швидкий початок дії, особливо при внутрішньовенному, а не підшкірному введенні. АСО та інгібувальні антитіла мають тривалий період напіврозпаду, що дозволяє вводити препарат 1 р/міс після досягнення цільового рівня інгібування. Отже, АСО та інгібувальні антитіла ідеально підходять для пацієнтів із високим ризиком кровотечі, наприклад, із термінальною стадією ниркової недостатності.

### ВИСНОВКИ

Фактор FXIa чи серинова протеаза внутрішнього шляху згортання крові є багатооб'єктивною лікарською мішенню для безпечнішої антикоагулянтної терапії щодо наслідків кровотечі. Епідеміологічні дані в пацієнтів зі спадковим дефіцитом фактора XI та доклінічні дослідження підтверджують думку про те, що інгібітори фактора XIa можуть бути ефективною, але потенційно безпечнішою альтернативою наявним антикоагулянтам, ґрунтуючись на їхній здатності запобігати тромбозу безпосередньо внутрішнім шляхом. Різні типи інгібіторів фактора XIa були вивчені в ранніх клінічних дослідженнях, включаючи АСО, антитіла, поліпептиди, пептидоміметичні інгібітори, полімерні глікозаміноглікани, нецукрові міметики, аптамери. За останні 3 роки реалізовано значну кількість патентних заявок, у яких представлено досягнення у відкритті нових інгібіторів FXI/FXIa.

Список літератури знаходиться в редакції.



Р.В. Свістільник, к.м.н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця;  
Л.В. Степанюк, лікар-невролог, завідувачка Інсультного центру та реабілітації КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, м. Хмельницький

## Церебральна хвороба грібних судин: механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика та ведення пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 25.

### Клініка

ЦХДС залишається клінічно мовчазною патологією протягом тривалого часу та не впливає на стан хворих, проявляючись у разі випадково виявлених змін на МРТ [3].

Розташування, ступінь і кількість уражень є вирішальними факторами наявності чи тяжкості стану пацієнта із симптомами ЦХДС [37].

Клінічні прояви ЦХДС відрізняються залежно від причини захворювання, а також ділянки головного мозку, яка постраждала. В пацієнтів можуть з'явитися раптові симптоми інсульту, прогресувальне когнітивне погіршення, деменція, порушення ходи, дисфункції сфінктера та психічні розлади у вигляді апатії, лабільності настрою, депресії, тривоги. Серед інших клінічних проявів можуть спостерігатися розлади сну, запаморочення, шум у вухах. В окремих хворих можуть виявлятися порушення сечовипускання у вигляді ніктурії, нетримання сечі, часте сечовипускання й імперативні позиви. Порушення ходи, що характеризується порушенням локомоції, рівноваги з уповільненням ходи, є ще одним поширеним проявом ЦХДС. Ураження білої речовини (лейкоареоз) і лакунарні інфаркти незалежно пов'язані з декількома параметрами ходи, включаючи зменшення швидкості ходи, коротшу довжину кроку, зменшення темпу ходи [27, 30].

За класифікацією Oxfordshire Community Stroke Project, лакунарний інсульт перебігає у формі 1 із 5 синдромів (табл. 1). У більшості випадків (~50-70%) він розпочинається як чистий моторний інсульт – ізольований, руховий парез. Інші клінічні прояви: чистий сенсорний інсульт, сенсомоторний інсульт, атактичний геміпарез і синдром дизартрії – незграбної руки [3].

Синдром	Клінічні прояви	Нейроанатомічна локалізація
Чистий моторний інсульт	Контралатеральний геміпарез, немає сенсорних порушень	Кортикоспінальний тракт: основа мосту, задня ніжка внутрішньої капсули, променистий вінець
Чистий сенсорний інсульт	Контралатеральні сенсорні порушення, немає моторних порушень	Вентральне задньолатеральне ядро таламусу
Змішаний сенсомоторний інсульт	Контралатеральний геміпарез і гемісенсорні порушення	Таламокапсулярна
Синдром дизартрії – незграбної руки	Дизартрія, контралатеральна слабкість руки	Основа мосту, коліно внутрішньої капсули
Атактичний геміпарез	Контралатеральний геміпарез, атаксія контралатеральної руки та ноги	Основа мосту, внутрішня капсула

Ушкодження білої речовини головного мозку зумовлює екстрапірамідний синдром із домінуванням порушення пози та ходи, ранне і симетричне залучення нижніх кінцівок, легке тремтіння кінцівок, псевдобульбарний синдром, дисфункцію сфінктерів, а також симптоми депресії [3].

Асоційовані захворювання із ЦХДС визначають із церебральним, а також нецеребральним компонентом. Захворювання із церебральним компонентом включають хворобу Альцгеймера та Паркінсона, які мають тісний зв'язок із ЦХДС. Захворювання з нецеребральним компонентом включають субклінічний гіпотиреоз, вірусний гепатит С та оклюзію гілок артерії сітківки, які мають прямий чи опосередкований зв'язок із патологією

Маркер візуалізації	Опис (рекомендація STRIVE)
Нещодавні невеликі підкіркові інфаркти	Нещодавні невеликі підкіркові інфаркти від гострої тяжкої ішемії однієї перфорантної артеріоли являють собою ураження, що виникають протягом декількох попередніх тижнів із нейровізуалізаційними ознаками чи клінічними симптомами нещодавно перенесеного інфаркту. Інфаркти розцінюються як круглі або овоїдні ураження <20 мм у діаметрі в білій речовині, базальних гангліях чи стовбурі мозку. Вони гіперінтенсивні на DWI, FLAIR/зображенні T2, гіпоінтенсивні в послідовності T1
Гіперінтенсивність білої речовини	Гіперінтенсивні в послідовностях T2, FLAIR і GRE-T2 (gradient-echo T2); ізоінтенсивні в DWI; гіпоінтенсивні в T1. Відмінність сигналу від ліквору. Утворення низької щільності на КТ. Ураження підкіркової сірої речовини та стовбура мозку не входять до цієї категорії
Лакуни	Округла чи яйцеподібна, підкіркова, заповнена рідиною, порожнина діаметром від 3 до 15 мм, оточена гіперінтенсивним обідком. Сигнал схожий на ліквор. Вони узгоджуються з попереднім гострим малим підкірковим інфарктом або крововиливом на території однієї перфорантної артеріоли. Локалізуються в базальних гангліях, внутрішній капсулі, таламусі, семіовальному центрі, стовбурі мозку; є ізоінтенсивними в послідовності DWI, гіпоінтенсивними – в FLAIR і T1, гіперінтенсивними – в послідовності T2
Периваскулярний простір	Заповнені рідиною простори, що відповідають типовому курсу судини, коли вона проходить через сіру чи білу речовину. Зазвичай діаметр є <3 мм. Інтенсивність сигналу схожа на ліквор. Виглядають лінійними, якщо зображення є паралельним курсу судини, круглими чи овальними, якщо зображення є перпендикулярним курсу судини. Ураження гіперінтенсивні в послідовності T2, гіпоінтенсивні – у FLAIR і T1, ізоінтенсивні – у GRE-T2
Церебральні мікрокроволиви	Маленькі, круглі чи яйцеподібні (зазвичай 2-5 мм у діаметрі, але іноді можуть бути до 10 мм) зони відсутності сигналу, спричинені периваскулярними накопиченнями відкладень гемосидерину, що спостерігається на T2-зваженому зображенні МРТ. Зазвичай не спостерігаються на КТ. Ураження найкраще видно в градієнтно-епо-послідовності T2 (гіпоінтенсні ураження); в послідовностях T2, T1 і FLAIR вони ізоінтенсивні. Найчастіше розташовані в кірково-підкірковій частині та глибокій сірій або білій речовині півкуль мозку, стовбура, мозочка
Атрофія мозку	Зменшення об'єму мозку, не пов'язане з конкретним макроскопічним вогнищевим ушкодженням, як-от травма чи інфаркт на зображенні

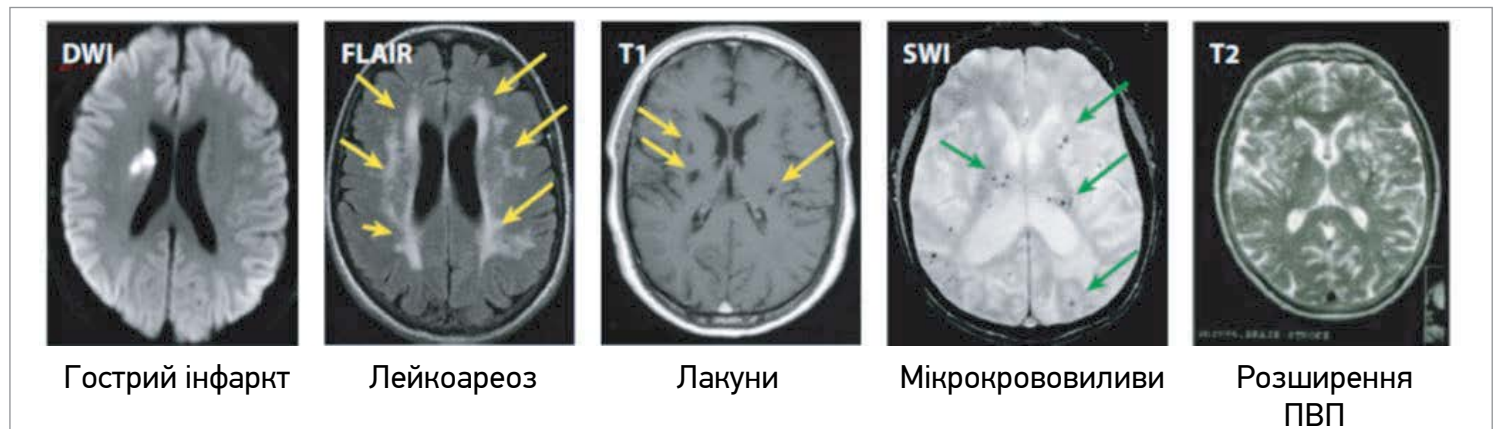


Рис. 3. Ключові ураження ЦХДС, які зазвичай спостерігаються на МРТ головного мозку

Примітки: DWI (дуже чутливий до гострої ішемії) показує невеликий гострий підкірковий (лакунарний) інфаркт (яскрава біла ділянка) в білій речовині, що прилягає до правого бічного шлуночка; зображення FLAIR демонструє дифузну гіперінтенсивність білої речовини чи лейкоареоз (жовті стрілки); T1-зважене зображення показує декілька лакун у базальних гангліях (жовті стрілки); послідовність градієнтного ехо (SWI; чутлива до крові) демонструє численні мікрокроволиви (зелені стрілки); T2-зважене зображення демонструє численні розширені периваскулярні простори (маленькі білі крапки та лінії) (згідно з Wardlaw J.M. et al., 2022) [50].

і проявом ЦХДС. Також встановлено асоціацію ЦХДС із когнітивним зниженням, деменцією та депресією. Зв'язок між ЦХДС та епілепсією недостатньо досліджений. Деякі випробування свідчать про те, що ЦХДС і гіпертонія можуть підвищувати ризик розвитку епілепсії. Порушення ходи та рівноваги значно переважають у літніх людей, що підвищує ризик падінь і смертності. Порушення ходи вважається другим за поширеністю наслідком ЦХДС після когнітивних порушень [5].

Окрім лакунарних ішемічних інсультів за ЦХДС можуть зустрічатися нетравматичні внутрішньомозкові кроволиви (ВМК), структура яких складає 15-20% усіх інсультів, пов'язаних із високим ризиком смерті, функціональних порушень та деменції. За допомогою окремих досліджень виявлено, що ЦХДС (хоча й рідше, ніж у пацієнтів похилого віку) є частою причиною ВМК у дорослих молодого віку, що становить >25% випадків ВМК [38].

Найчастіші клінічні прояви ЦХДС – когнітивні порушення та деменція, які складають майже 45% усіх судинних деменцій [3].

Когнітивні порушення охоплюють множинні порушення когнітивної сфери, як-от пам'ять, виконавчі функції, увага, мова, зорова просторова функція тощо. Легкі когнітивні порушення належать до прогресувального погіршення пам'яті чи інших когнітивних здібностей і функцій, які не впливають на здатність повсякденного життя, не відповідають діагностичним критеріям деменції. Деменція – це синдром, де когнітивне порушення спричинило значне зниження функціональної здатності в повсякденному житті, навчання, роботи, соціальної взаємодії [37].

### Діагностика

ЦХДС зазвичай добре визначається на таких візуалізаційних дослідженнях, як МРТ і КТ, але МРТ має більшу чутливість та

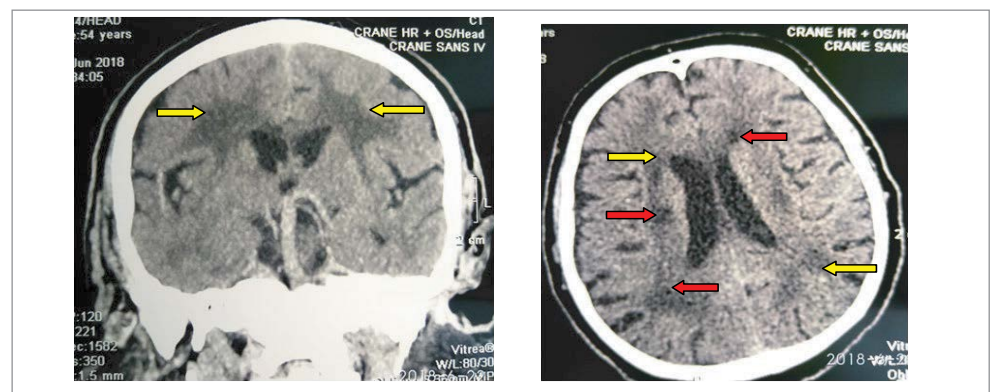


Рис. 4. КТ-зміни при ЦХДС у вигляді зливних гіподенсних перивентрикулярних ділянок (жовті стрілки), множинних лакун (червоні стрілки), атрофії речовини мозку в хворого віком 54 роки (із множинними судинними факторами ризику: гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння III ступеня, дисліпідемія), де єдиним клінічним проявом була деменція (власне спостереження)

специфічність. Надійна радіологічна оцінка можлива лише при використанні щонайменше 1,5 Тл для МРТ, включаючи такі послідовності, як FLAIR, T2 або SWI, T1 і DWI [3].

Звичайні КТ і МРТ не можуть відмежувати невеликі гострі інфаркти в ділянці лейкоареозу, тому певні послідовності, як-от дифузійно-зважені зображення (DWI), часто необхідно використовувати в діагностиці цих станів. Послідовність «інверсія – відновлення» (FLAIR) із послабленим сигналом від рідини усуває сигнал від води та ліквору, може бути ще кориснішою і зазвичай використовується, оскільки допомагає охарактеризувати лакунарні інфаркти, відрізнити ураження білої речовини від розширення периваскулярних просторів Вірхова – Робіна, що спостерігаються в літньому віці. Форма T2-зваженого зображення з використанням градієнтних ехо-послідовностей є дуже чутливою для виявлення мікрокровоотеч [16].

Номенклатура та радіологічні фенотипи ЦХДС були опубліковані в 2013 році на основі єдиної позиції Центрів передового досвіду з нейродегенерації. Протокол STRIVE

(Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) встановлює стандарти діагностики й оцінює індивідуальні рентгенологічні фенотипи ЦХДС та їхні клінічні наслідки (табл. 2, рис. 3, 4) [46].

Ураження білої речовини на МРТ спостерігаються як дифузні ділянки білого кольору розрідженої мозкової тканини, що отримали назву «лейкоареоз» (походить від грецьких слів leuko, що означає «білий», araios – «розріджений»). Лейкоареоз – це зливні вогнища мікроінфарктів та енцефаломалачії, що виникає на кордоні каротидного і вертебробазиллярного басейнів унаслідок хронічної ішемії, мікроангіопатії.

На КТ зміни білої речовини, пов'язані з ЦХДС, виглядають як гіподенсні ділянки, які ніколи не наближаються до щільності ліквору, оскільки це може свідчити про повне руйнування тканин. Патологічно такі ділянки характеризуються здебільшого втраченою мієліною й аксонів [16].

Далі буде.

# Болючий м'язовий спазм: як допомогти пацієнту?

**Біль у попереку (БП) поширений серед населення середнього віку та зазвичай пов'язаний із м'язовим спазмом, який відповідає за виникнення болю, а також за його стійкість. М'язовий спазм – це мимовільне болісне скорочення м'язів, яке порушує функцію та спричиняє м'язовий розлад. Тому для його лікування зазвичай використовують релаксанти скелетних м'язів центральної дії. Іноді їх поєднують із нестероїдними протизапальними засобами. Втім, існує нагальна потреба в нових, кращих ліках для терапії станів, пов'язаних зі спазмом м'язів.**

Кілька досліджень показали, що за гострого БП тяжкість болю швидко зменшується й більшість пацієнтів можуть повернутися до роботи та нормальної діяльності протягом першого місяця. Подальше зменшення болю відбувається до 3 міс, після чого рівень болю залишається майже незмінним протягом 12 міс [2].

Є кілька варіантів лікування БП. Лікування гострого епізоду болю в спині включає відносний відпочинок, зміну активності, фізіотерапію, навчання пацієнта та певні ліки. Нестероїдні протизапальні препарати, парацетамол, трамадол, міорелаксанти, антидепресанти й опіоїди часто використовують для лікування як гострого, так і хронічного болю в спині [3].

Тіоколікозид (ТКК) забезпечує розслаблення м'язів без будь-яких седативних побічних ефектів [4]. В експериментальних моделях також виявлено, що ТКК має знеболювальну та протизапальну дію [5].

Навіть якщо взяти до уваги обмеження ЕМА (які були введені у 2014 р. стосовно пероральної та парентеральної

форм ТКК і які є доволі суперечливими й останнім часом готуються до скасування), наявність топічної форми блискуче вирішує питання переносимості та комплаєнсу, тому що дія крему спрямована безпосередньо в місце локалізації болю, а мінімальний ступінь системної абсорбції взагалі знижує ризик системних побічних реакцій.

Пацієнтам варто зауважити, що БП може обмежувати виконання звичайних повсякденних справ. Проте хороша новина полягає в тому, що більшість захворювань, які спричиняють ці болі, можна легко вилікувати вдома [13]. Важливо вчасно й коректно собі допомогти, в тому числі використати дієві та безпечні ліки, як-от місцева форма ТКК.

## Практичний досвід застосування ТКК

Є кілька досліджень системного лікування ТКК, які повідомляють про значне полегшення БП. Tüzün і співавт. [6] виявили, що внутрішньом'язова ін'єкція ТКК продемонструвала значне

зменшення гострого БП порівняно із плацебо за візуальною аналоговою шкалою. Подібним чином було виявлено, що біль у спокої значно зменшився в групі перорального ТКК порівняно із групою тизанідину для гострого БП [7].

У попередньому дослідженні ТКК у формі мазі мав схожі результати із внутрішньом'язовою ін'єкцією. Це дало підставу дійти висновку про те, що мазева форма може бути хорошою альтернативою, особливо для пацієнтів, які не можуть отримувати ін'єкції [8].

У нещодавньому дослідженні було визначено, що ТКК здатен впливати на параметри м'язів у професійних велосипедистів [9]. Було показано, що в групі спортсменів, які застосовували місцеве лікування ТКК із масажем, підвищення тону, скутість і болючість були значно нижчими, ніж у групі, котра отримувала лише масаж. Подібним чином Altan і співавт. [10] продемонстрували найкращий результат у пацієнтів із гострим БП, які застосовували фонофорез із комбінацією диклофенак + гель ТКК, порівняно з рутинним ультразвуковим лікуванням із застосуванням нетерапевтичного гелю за кількома параметрами.

Зазвичай пропонується застосовувати міорелаксанти протягом нетривалого періоду в пацієнтів із тяжкими, частими м'язовими спазмами, що супроводжують БП, оскільки немає достатніх доказів для їх використання при хронічному БП.

А. Ketenci та співавт. [11] у період із березня 2020 по березень 2021 року провели багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження ІV фази. Дослідники мали на меті оцінити ефективність і безпечність зовнішнього лікування ТКК порівняно з плацебо в пацієнтів із хронічним механічним БП, що супроводжується гострими м'язовими спазмами. Результати дослідження показали, що ТКК мав краще полегшення болю порівняно з плацебо в пацієнтів із вищими значеннями болювого порогу при натисканні на 3-й день. Отже, було зроблено висновок, що ТКК може бути хорошим місцевим лікуванням для пацієнтів із легким БП. Профіль безпеки мазі ТКК виявився подібним до такого плацебо.

Мускомед крем може застосовуватися для підвищення ефективності фізіотерапевтичних процедур. Так, А.В. Макогончук і співавт. (2021) вивчали ефективність і безпеку крему Мускомед у лікуванні пацієнтів із міофасціальним больовим синдромом, асоційованим з остеоартритом. Пацієнтам проводили клініко-рентгенологічне обстеження, анкетування за допомогою опитувальника WOMAC та візуально-аналогової шкали на початку лікування, через 7 та 14 днів застосування крему Мускомед як компонента фізіотерапевтичних процедур у складі комплексної консервативної терапії. Фізіотерапевтичне лікування передбачало поперемінне застосування магнітофорезу й ультразвуку

з кремом Мускомед по 7 процедур у пацієнтів основної групи і поперемінне застосування лазеро- та магнітотерапії у хворих контрольної групи (по 7 процедур через день). Як показали результати, після завершення курсу лікування в основній групі відмічалось достовірне зниження інтенсивності больового синдрому та сумарного індексу WOMAC, а також зменшення потреби в нестероїдних протизапальних препаратах [14].

За даними Paradkar і співавт. (2018), топічне застосування є перспективним для контролю болю у хворих на ревматоїдний артрит, із хорошим комплаєнсом і низькою частотою побічних ефектів [15].

## Рекомендації для пацієнтів [13] Методи самопомогти

### 1 Релаксація

Стрес може посилити біль. Застосування технік релаксації та медитації може допомогти впоратися з болем.

### 2 Тепло / лід

Тепло може допомогти розслабити м'язи, а охолодження – тимчасово полегшити біль. Можна спробувати теплі грілку, ванну чи душ. Деякі люди віддають перевагу пакету з льодом. Його слід загорнути в рушник перед контактом зі шкірою.

### 3 Знеболювальні препарати

Полегшити біль може застосування знеболювальних або протизапальних препаратів, зокрема в місцевих лікарських формах (мазі, гелі, креми).

### 4 Активність

Фізичні вправи допомагають полегшити стан, оскільки вони зміцнюють м'язи, покращують фізичну форму, зберігають гнучкість і поліпшують самопочуття, вивільняючи природні хімічні речовини, які зменшують біль. Корисною може бути будь-яка діяльність, яка пришвидшує пульс. Прогулянки та плавання можуть бути хорошими варіантами занять для початку. Тривалість вправ слід нарощувати поступово та прагнути займатися 20-30 хв щодня.

## Інші важливі фактори, які слід урахувати Постава



Покращення постави зменшить навантаження на м'язи, отже, може зменшити біль.

# МУСКОМЕД

Thiocolchicoside

## — ЄДИНИЙ МІОРЕЛАКСАНТ У 3-х ФОРМАХ В УКРАЇНІ\*

Завдяки подвійному механізму діє при:

- ✓ спастичності центрального генезу,
- ✓ рефлекторних болючих м'язових контрактурах<sup>2,3</sup>

Потужна міорелаксація, анагетична та протизапальна активність<sup>3,4</sup>

БЕЗ седації і ризику взаємодії між компонентами терапії<sup>3,4</sup>

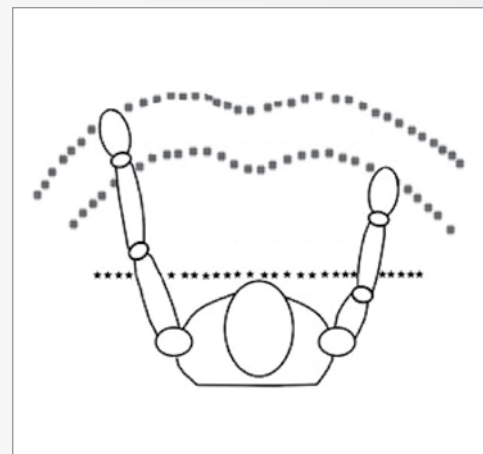
\*МУСКОМЕД – єдиний препарат з групи Тиоколікозидів, який має три форми випуску: гель, крем та таблетки. Це дозволяє використовувати препарат у різних ситуаціях та за різних умов. МУСКОМЕД – єдиний препарат з групи Тиоколікозидів, який має три форми випуску: гель, крем та таблетки. Це дозволяє використовувати препарат у різних ситуаціях та за різних умов.

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua



Не рекомендується довго сидіти чи стояти в одному положенні. Важливо регулярно змінювати положення до того, як виникне скутість або біль. У разі сидячої роботи варто хоча б 1 р/год вставати та стояти чи ходити.



Однією з головних проблем, пов'язаних із ПК, є тривале використання клавіатури чи миші в поєднанні зі статичним положенням. Регулярні нетривалі перерви є кориснішими за тривалі. Робоче місце має бути облаштоване правильно, але все одно важливо регулярно вставати та рухатися.

Нормальна робоча зона: руки залишаються збоку; в цій зоні слід виконувати регулярну роботу, наприклад, використання клавіатури, миші, письмо.

Зона зручної досяжності: такі предмети, як телефон, лотки для документів, слід зберігати в цьому місці, щоб уникнути надмірного розтягування.

Якщо такі симптоми розвиваються швидко (протягом кількох днів), слід **негайно звернутися по допомогу до лікаря:**

- ✓ поколювання чи оніміння в ОБОХ руках та/або ногах;
- ✓ стріляючий біль в ОБОХ руках або ногах, схожий на удари електричним струмом;
- ✓ оперізувальний біль навколо грудей або стиснення в грудях;
- ✓ незграбність рук і пальців, що спричиняє труднощі із застібанням гудзиків, зав'язуванням шнурків;

✓ проблеми з рівновагою або ходюю, включаючи нестійкість, скутість ніг, труднощі підйому сходами або падіння;

✓ утруднене сечовипускання чи нестримання сечі;

✓ значна слабкість м'язів у руці / кисті або ногах.

Також слід **терміново звернутися до лікаря для обстеження**, якщо нещодавно з'явився біль та:

- ✓ мав місце рак в анамнезі;
- ✓ відзначається загальне нездужання, наприклад підвищення температури тіла чи нічна пітливість;
- ✓ спостерігається втрата маси тіла без видимої причини.

БП є основною причиною обмеження активності та відсутності на роботі, що зумовлює економічний тягар [14]. Існує декілька досліджень щодо економічного тягара болю в спині, пов'язаного зі втратою продуктивності через інвалідність і збільшенням непрямих витрат через прогули. В дослідженні за участю >28 тис. працівників у США було показано, що головні болі та болі в спині були домінуючими причинами втрати продуктивного часу й пропущених робочих днів [15].

Якнайшвидше повернення до повсякденної діяльності є важливим як із погляду якості життя, так і з погляду економічного аспекту проблеми. Проте садація як найважливіший побічний ефект міорелаксантів обмежує регулярне використання цих ліків. Отже, місцевий ТКК може бути відповідним варіантом для підгрупи пацієнтів із легким хронічним болем у нижній частині спини, що супроводжується м'язовими спазмами, з огляду на зменшення кількості днів із болем і забезпечення більш раннього функціонального відновлення.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олена Костюк**

## ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні ТКК представлений компанією World Medicine під назвою Мускомед. Це єдиний препарат ТКК, доступний у трьох лікарських формах: капсулах для перорального прийому, розчині для ін'єкцій, а також у формі крему для місцевого застосування. Наявність 3 лікарських форм є унікальною перевагою Мускомеду.

Мускомед, як і всі інші лікарські засоби, потрібно приймати за схемою, регламентованою в інструкції для медичного призначення, а саме 8 мг кожні 12 год (16 мг/добу). Тривалість лікування не має перевищувати 7 днів поспіль у разі перорального застосування. За внутрішньом'язового введення максимальна доза не має перевищувати 4 мг кожні 12 год упродовж 5 днів.

Мускомед крем – це єдиний міорелаксант для місцевого застосування на фармацевтичному ринку України. Дія препарату спрямована безпосередньо в місце локалізації болю, цетиловий спирт у складі засобу підсилює проникнення активної речовини крізь шкіру, що забезпечує швидку міорелаксуючу дію. Водночас мінімальний ступінь системної абсорбції знижує ризик системних побічних реакцій. Для пацієнтів також важливо, що крем не залишає плям на одязі.

Мускомед крем необхідно наносити на уражену ділянку тіла 2-3 р/добу та злегка втирати в шкіру. Тривалість застосування препарату залежить від показань і ефективності лікування.

## НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

### Нові шляхи лікування нейродегенеративних захворювань

Як один нестабільний білок може спричинити хворобу Альцгеймера, Паркінсона та Лу Геріга (бічний аміотрофічний склероз – БАС)? Учені з Nature Neuroscience відтворили ключові особливості патологічних протеїнових агрегатів, виявлених у мозку пацієнтів із цими діагнозами. Розуміння етіологічних і патогенетичних механізмів дає змогу розробити нові, досконаліші шляхи лікування.

Згадані нейродегенеративні патології спричинені білками, які «збиваються» зі шляху та починають агрегувати у фібрилах у певних частинах мозку. Виявлений механізм пояснює, як ці протеїнові накопичення стають небезпечними й поширюються різними ділянками. Головним «підозрюваним» є дуже нестабільний білок TDP-43. Учені виявили, що агрегати не є однозначно патогенними, доки вони не почнуть руйнувати нормальний TDP-43. «Цьому відкриттю сприяла наша здатність розробити новий метод виробництва в лабораторії фібрил, які мають спільні морфологічні та структурні особливості з тими, котрі присутні в мозку пацієнтів із БАС», – зазначає доктор Сентіл Т. Кумар, один з авторів наукової роботи. Усе більше доказів свідчить про те, що клітинні зміни, які призводять до неправильної локалізації та накопичення TDP-43 у цитоплазмі, зумовлюють посилення токсичних функцій, котрі спричиняють нейродегенерацію.

Використовуючи криоелектронну мікроскопію, дослідники з'ясували, що нитки TDP-43 перебувають всередині більшої нитки та недоступні, тобто ще непатологічні. Поки ці фібрили заховані, вони функціонують у невидимому режимі для інших молекул. Іншими словами, TDP-43 стає небезпечним, коли його зовнішнє покриття розщеплюється. Захисний глобулярний шар може пояснити, чому нитки так важко знайти. Стандартні методи та барвники, які зазвичай використовуються для моніторингу, часто не є здатними виявити приховані нитки TDP-43. Ці результати показують, що інгібування ферментів, відповідальних за розщеплення нитки, є терапевтичною стратегією для уповільнення утворення агрегатів білка й запобігання їх поширенню в мозку, що в такий спосіб стримує прогресування захворювання. Як наступний крок дослідники планують ідентифікувати ці ферменти та визначити, чи може інгібування їхньої активності запобігти агрегації та нейродегенерації на клітинних і тваринних моделях із БАС. «Ми плануємо створити єдину систему, яка дозволить виробляти справжню патологію у пробірці. Це матиме величезні наслідки для розуміння того, як пов'язані з хворобою мутації та модифікації білка впливають на агрегацію TDP-43, що сприятиме розробленню нових ліків, які блокують агрегацію, нейтралізують її патогенність або зв'язуються з агрегатами білка й полегшують їх виявлення в мозку».

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2023-06-highly-unstable-protein-neurodegeneration.html>

### Можлива мішень лікування нервово-психічних розладів підлітків

Хоча нервова система людини зазнає змін упродовж усього її життя, часто початок нервово-психічних розладів припадає на дитячий або підлітковий вік. Дисфункції дофамінергічної системи (необхідної для когнітивної обробки та прийняття рішень) нерідко мають місце в молодих осіб. Згадана система мозку є головною цілью всіх відомих антипсихотичних препаратів.

Дослідники з Інституту нейронауки Дель Монте при Університеті Рочестера наближаються до виявлення можливої мішені лікування таких хвороб, як шизофренія й аутизм, упродовж раннього періоду розвитку індивіда, особливості перебігу якого можуть вплинути на роботу мозку в дорослому віці. Результати демонструють здатність стимуляції фронтального контуру дофаміну в підлітків сприяти довгостроковому відновленню когнітивного дефіциту й окреслюють потенційні трансляційні цілі та стратегії для психіатричного лікування. Дослідники стверджують: «Розвиток нервової системи є тривалим процесом. Багато нейронних систем мають критичні вікна – ключові періоди, коли ділянки мозку пластичні та більш уразливі й проходять останні етапи дозрівання. Визначивши ці вікна, ми можемо націлити втручання на зазначені періоди часу і, можливо, змінити перебіг хвороби, нівелюючи структурні та поведінкові патології, спричинені цими розладами». Однак психіатричні симптоми включають не тільки психози, які можна лікувати антипсихотичними препаратами, а й когнітивні порушення виконавчих функцій і пам'яті.

У фокусі уваги науковців нейрони з недостатньою кількістю дофаміну, які з'єднуються з лобовою часткою в мишей. Ця ділянка містить більшу частину дофамінчутливих нейронів кори головного мозку. Такі нейрони пов'язані з винагородою, увагою, короткочасною пам'яттю, плануванням і мотивацією. Нейромедіатор зазвичай бере участь в обмеженні та виборі сенсорної інформації, яка надходить із таламуса. Вчені виявили, що стимуляція клітин, які постачають дофамін у лобову кору, зміцнила шляхи транспорту та усунула структурні недоліки в мозку, які спричиняють довгострокові симптоми. Ці результати можуть свідчити про вікна розвитку та схеми для лікування когнітивного дефіциту за розладів нейророзвитку.

Джерело: <https://elifesciences.org/reviewed-preprints/87414v1>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу [Health-ua.com](https://health-ua.com)

<https://health-ua.com>

# Перспективи нанотехнологій у лікуванні захворювань та інші актуальні питання клінічної медицини

**У травні відбувся Всеукраїнський науковий симпозіум «Актуальні питання клінічної медицини», присвячений Дню науки. Організатор – кафедра фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету. В конференції взяли участь провідні фахівці різних галузей медицини, які поділилися передовими знаннями в галузі клінічної медицини.**



**Завідувач кафедри фармакології та фармакоterapiї Національного фармацевтичного університету (м. Харків), доктор медичних наук, професор Ігор Володимирович Кіреєв** виступив із доповіддю «Перспективи використання нанотехнологій у фармацевтичній технології».

– Сьогодні в лікуванні раку використовуються хіміодинамічна, фототермічна та імунна терапії. Серед

них ретельно спроектовані та підготовлені мікро- та наночастинки (НЧ), утворені різними полімерами.

Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено біорозкладання полімерів, як-от поліетиленгліколь, полілактид-когліколід, хітозан, полілактид-капролактон, полі-ε-капролактон, для широкого використання в технології ліків.

Вони використовуються як ліки для самоскладання НЧ. Серед них поліетиленгліколь, полілактид, хітозан можуть бути як гідрофільні фрагменти, тоді як полілактид-когліколід та полі-ε-капролактон є гідрофобними ланцюгами. Наприклад, розроблено поліетилен-полілактид-когліколід місцевої дії для завантаження сорафенібу (протионкологічний засіб спрямованої дії); ін'єкції поліетиленгліколь полі-L-валін-гідрогель та мікрочастинки полілактид-когліколід розроблені для пролонгованої дії хіміотерапевтичних препаратів; НЧ хітозану та глюкуронової кислоти можуть використовуватися для доставки гідрофобних препаратів, як-от 10-гідрокси-каптотецину. Так, НЧ хітозану, завантажені 10-гідрокси-каптотецином, показали посилення проникнення всередину пухлини та покращення результатів хіміотерапії меланоми. Глюкуронова кислота здатна інкапсулювати доксорубіцин і цисплатин; є рН-чутливим носієм для інгібування раку молочної залози.

Прикладами використання НЧ як носіїв препаратів є вакцина BNT162b2, розроблена BioNTech та Pfizer (модифікована нуклеозидами мРНК, що кодує глікопротеїн вірусного шипа SARS-CoV-2, інкапсульована в ліпідні НЧ) і вакцина мРНК-1273, розроблена Moderna (вакцина на основі мРНК, інкапсульована в ліпідні НЧ, яка кодує спайковий білок SARS-CoV-2).



**Завідувач кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Руслан Володимирович Луценко** мав слово з доповіддю «Модуляція біосумісності НЧ магнетиту, функціоналізованих натрію хлоридом, полімером та синтетичним антиоксидантом з еритроцитами».

– Протягом останніх десятиліть НЧ магнетиту привертають увагу дослідників із погляду біомедичного застосування. Це відбувається завдяки їхнім загальним властивостям: біосумісність, біодеградація, магнітна поведінка та наявність заліза, що може залучатися до звичайного метаболізму цього елемента. Окремі з НЧ магнетиту вже схвалені для застосування при МРТ, лікуванні раку шляхом гіпертермії або боротьби з дефіцитом заліза. Інші перспективні галузі медицини використання цих НЧ включають адресну доставку ліків, біосенсори, біофотосенсибілізацію тощо.

Фактором, який лімітує використання НЧ магнетиту, є їхня потенційна токсичність, тому проводяться її токсикологічні дослідження й оцінка безпеки НЧ магнетиту на клітинних лініях *in vitro*.

Одним із найвикористовуваніших методів для аналізу життєдіяльності, проліферації та диференціювання клітин під дією НЧ є оптична й електронна мікроскопія. Біосумісність і токсичність НЧ оксидів заліза вивчають з використанням клітин крові. Неоднозначні результати

дослідження токсичності НЧ магнетиту та її залежність від численних факторів обґрунтовують необхідність вивчення параметрів токсичності в кожному випадку фабрикації нових НЧ, що мають біомедичне застосування. Цей підхід було використано для вивчення біосумісності з еритроцитами НЧ магнетиту, одержаних методом електронно-променевої технології та функціоналізованих натрію хлоридом або разом з етилметилгідроксипіридину сукцинатом, полівінілпіролідом (чи цими речовинами одночасно). НЧ магнетиту одержані на базі Інституту електрогазозварювання ім. Євгена Патона. Використано конденсат НЧ магнетиту розміром 5-8 нм, спрямований паровим струменем у кристали NaCl шляхом електронно-променевої технології у вакуумі. Їх ідентифікували за допомогою сканувальної або трансмісійної електронної мікроскопії, рентген-факторного аналізу, розсіювання світла та магнітометрії. Для одержання інших НЧ було здійснено додаткову функціоналізацію НЧ магнетиту NaCl після синтезу етилметилгідроксипіридину сукцинатом та/або полівінілпіролідом. Це надало змогу порівняти ефекти 4 видів функціоналізованих НЧ магнетиту.

Визначення біосумісності та токсичності НЧ проводилося в суспензіях еритроцитів білих щурів, які стабілізували гепарином. Еритроцити, двічі відмиті стерильним ізотонічним розчином NaCl, суспендували в ізотонічному розчині NaCl (0,9%), забуференому фосфатним буфером до рН=7,4. Розчини НЧ до суспензій еритроцитів додавали в кількості 1, 10, 100 та 200 мкг Fe/мл. Суспензії інкубували 24 год за кімнатної температури, після чого центрифугували й аналізували вміст патологічних форм еритроцитів, гемоліз еритроцитів, експресію фосфатидилсерину, а також проводили однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA.

Було виявлено зв'язування алексину V, що свідчило про зміни організації фосфоліпідів і цілісності мембрани еритроцитів (рання ознака цитотоксичності досліджених НЧ). Імовірно, екстерналізація фосфатидилсерину та пов'язана з нею трансформація форми еритроцитів в організмі зумовляють посилення ериптозу, сприятимуть змінам механічних властивостей та фагоцитарному поглинанню ушкоджених еритроцитів, отже, спричинять зміни гематологічних і гемореологічних показників після введення високих доз НЧ магнетиту певної їхньої функціоналізації.

Оцінки, засновані на еритроцитах, відобразили ризики, пов'язані з ушкодженням цих клітин крові НЧ магнетиту. Всі дослідження НЧ магнетиту мали низьку цитотоксичність і були цілком гематосумісними за концентрації до 100 мкг Fe/мл. Цитотоксичні ефекти – за концентрації 100-200 мкг Fe/мл.

Зростання кількості еритроцитів з асиметрією клітинної мембрани спостерігалося для наносистем на основі магнетиту, NaCl та ПВП за нижчої концентрації, ніж посилення гемолізу, збільшення вмісту патологічних форм еритроцитів.

Наявність антиоксиданту ЕМГПС зменшувала цитотоксичність НЧ, що може свідчити про роль оксидативного стресу в процесі нанотоксичності, а також дозволяла керувати ними, застосовуючи антиоксиданти для модифікації поверхні НЧ оксидів заліза.



**Старший науковий співробітник ДУ «Інститут проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України» (м. Харків), кандидат медичних наук Володимир Юрійович Прокопюк** виступив із доповіддю «Досвід дослідження наноматеріалів на клітинних культурах: вибір клітин, методів та дизайну експерименту».

– Будь-яке біомедичне дослідження має 3 рівні – клітинний, експеримент на тваринах та клінічний. Метод клітинних культур дозволяє вивчити реакцію окремої клітини чи тканини на вплив

досліджуваної речовини: компенсаторні реакції організму, вплив нервової, ендокринної / імунної системи, органів детоксикації та інших органів.

Клітинні культури, які використовуються в дослідженнях, розподіляються на первинні та стандартні культури. До первинних культур належать фібробласти, остеобласти, нейроклітини, гепатоцити, клітини нирок, спленоцити, кістковий мозок, лейкоцити, еритроцити. Стандартні культури – L929 (фібробластоподібні клітини, виділені з жирової тканини мишей), SPEV та PK15 (стандартні культури нирок), MCF7 (стандартна культура з інвазивної аденокарциноми молочної залози).

Типовий скринінговий дизайн експерименту складається з декількох етапів: виділення клітин (наприклад, фібробласти щурів), інкубація НЧ у різних концентраціях протягом 24 год моношаром фібробластів, після чого проводяться дослідження форми, конфлюентності, адгезії, цілісності мембран, скетч-тест, тест на генотоксичність тощо.

Також використовуються поглиблені методи – проточна цитометрія, конфокальна мікроскопія, флуоресцентна спектроскопія, гістохімічні методи дослідження.

Проточна цитометрія – це метод, що дозволяє характеризувати всю клітинну популяцію. Він включає аналіз клітинної популяції з оцінкою кожної клітини, роботу із клітинною суспензією, визначення розмірів і щільності клітин, будь-якої молекули на поверхні чи всередині клітини (до якої є мітка), розподіл клітинної популяції. Флуоресцентна спектроскопія та конфокальна мікроскопія дозволяють проводити виявлення молекул на поверхні клітин, типу клітин і дослідження тривимірних об'єктів.

Отже, культуральні методи – сучасний та доступний і необхідний елемент дослідження в наномедицині. Варто зауважити, що розпочинати дослідження краще зі скринінгу простими та швидкими тестами (адгезія, конфлюентність, МТТ, НЧ, проліферація, міграція, генотоксичність). На другому етапі використовуються поглиблені дослідження.

**Асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Людмила Миколаївна Сурсаєва** мала слово з доповіддю «Спадкові регулятори плазматичних рівнів мозкового натрійуретичного пептиду в жінок Подільського регіону України при неускладненій есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності».

– Артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне із провідних місць у структурі неінфекційних захворювань, що протягом ХХ та ХХІ ст. невпинно поширюються та набувають рис пандемії.

Ремоделювання серця і судин за АГ потребує точної та ранньої діагностики, адже від цього залежатиме клінічна та прогностична оцінка стану системи кровообігу. Протягом останніх років із цією метою широко застосовуються біомаркери.

Визначено, що високу специфічність та сигнальну інформативність щодо структурних та функціональних змін міокарда має система натрійуретичних пептидів як основний антагоніст РААС, активність якої є ключовою ланкою як гіпертонічного каскаду, так і ХСН.

Мозковий натрійуретичний пептид (МНП) займає провідне місце серед методів ранньої діагностики гіпертрофії міокарда та діастолічної дисфункції при АГ і ХСН навіть в осіб із мінімальними клінічними проявами. МНП входить до рекомендованих Європейським товариством кардіологів як універсальний біомаркер для диференційної діагностики задишки кардіального та некардіального генезу.

Метою проведеного випробування було покращення діагностики структурно-функціональних особливостей міокарда в жінок з АГ, наслідком якої є ХСН, на основі визначення плазматичних концентрацій МНП за носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду T381C (rs198389).

У популяції жінок-мешканок Поділля віком 40-65 років без ознак серцево-судинної патології при дострокових частотах поліморфних варіантів rs198389 гена BNP встановлено, що носіями мінорної алелі є 69% обстежених осіб (частота алелі С=0,425, розподіл генотипів: 31% ТТ, 52% ТС, 17% СС). Носії мінорної алелі мали вищі рівні МНП у плазмі крові (40,03±0,61 проти 34,6±1,28 пг/мл у гомозигот ТТ).

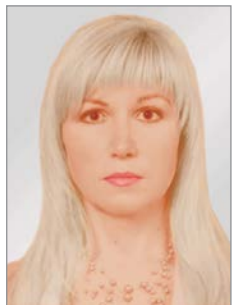
Установлено, що серед жінок, хворих на АГ різної тяжкості, носії алелі С становили 65% серед пацієнок з АГ II ступеня (частота алелі С=0,395, розподіл генотипів: 35% ТТ, 50% ТС, 15% СС) і 63% серед жінок із ХСН (частота алелі С=0,392, розподіл генотипів: 37% ТТ, 47% ТС, 16% СС). Частота носійства гетеро- та гомозиготних поліморфних варіантів rs198389 гена BNP (генотипів та алелей) у всіх групах зіставлення за критерієм  $\chi^2$  не відрізнялася ( $p>0,05$ ).

Визначено, що при АГ найвищі плазмові рівні МНП реєструвалися в пацієнок із ХСН: 193,27 $\pm$ 2,98 проти 82,15 $\pm$ 1,47 пг/мл в осіб із АГ II ступеня та 38,32 $\pm$ 0,65 пг/мл у жінок контрольної групи ( $p<0,05$ ). У хворих на АГ носіїв алелі С реєструвалися вищі рівні цього пептиду в плазмі крові, ніж у гомозигот ТТ ( $p<0,05$ ); у респонденток з АГ II ступеня 84,32 $\pm$ 1,77 проти 78,20 $\pm$ 2,46 пг/мл і в жінок із ХСН 199,59 $\pm$ 4,10 проти 182,63 $\pm$ 2,74 пг/мл.

Установлено, що при АГ і ХСН успадкування алелі С може бути обтяжувальним чинником процесів структурної перебудови міокарда лівого шлуночка.

Доведено, що всіх обстежених жінок віком 40-65 років Подільського регіону України достовірно вищі плазмові рівні МНП за будь-якого індексу маси тіла (ІМТ) мали носії алелі С гена BNP (SNP rs198389: T381C) ( $p<0,05$ ). Результати аналізу підтверджують відомі дані про наявність оберненої залежності між показниками ІМТ та плазмовими діапазонами МНП: у всіх групах зіставлення найвищі показники циркулюювальних пептидів визначалися при нормальній масі тіла обстежених, а також були меншими за більших показників ІМТ ( $p<0,05$ ).

Розширені предикторні показники дозволили визначити додаткові риси фенотипових кластерів, які асоціюються з розвитком серцевої недостатності в жінок з АГ: рівень плазмової концентрації МНП >100 пг/мл, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковість за АГ, початок захворювання на АГ в осіб віком до 40 років, рівень артеріального тиску (АТ) 2 і 3 ступенів, фракція викиду лівого шлуночка <40%, наявність діастолічної дисфункції за типом порушення релаксації. На основі зазначеного переліку предикторів створено математичну модель прогнозу наявності АГ та ХСН.



**Доктор медичних наук, професор Наталія Віталіївна Кузьміна (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова)** виступила з доповіддю «Оцінка рівня апеліну-13 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, частою екстрасистолею та ожирінням».

– ЕГ є однією із провідних причин інвалідизації та смертності серед серцево-судинних захворювань, тому зараз активно вивчаються нові метаболічні маркери серцево-судинного ризику. Одним із них є апелін-13 (AP13).

AP13 – найактивніша форма пропротеїну апеліну. Він був відкритий у 1992 році та вважається адипокином, оскільки секретується адипоцитами людини. Апелін та його рецептори виявлено в кардіоміоцитах, ендотелії судин, гладком'язових клітинах, головному мозку, нирках та надниркових залозах у високих концентраціях (Kobayashi N. et al., 2012).

AP13 має позитивний вплив на серцево-судинну систему, оскільки протидіє РААС, має антигіпертензивну та позитивну інотропну дію. Крім того, він має кардіопротекторні властивості – зменшує ішемію міокарда, покращує скорочувальну здатність серця, запобігає гіпертрофії міокарда.

Було проведено дослідження з метою оцінки концентрації AP13 у пацієнтів з АГ, частою екстрасистолею та ожирінням.

Серед 156 хворих на АГ II ступеня лише 10,3% (16 осіб) мали нормальний ІМТ, 34% (53 хворих) – надмірну масу тіла, переважна більшість – 55,8% (87 осіб) страждали на ожиріння.

Дослідження показало, що ожиріння найчастіше зустрічалося в пацієнтів з АГ та аритміями порівняно із хворими на АГ без аритмій (60,5 проти 37,5%;  $p=0,02$ ), що може свідчити про певний зв'язок між наявністю метаболічних порушень (ожирінням), розвитком екстрасистолическої аритмії при II ступені гіпертонічної хвороби.

В практично здорових хворих контрольної групи середній рівень AP13 був достовірно нижчим в осіб з ожирінням порівняно з тими, хто мав нормальну масу тіла ( $p<0,05$ ).

У хворих на гіпертонічну хворобу концентрація AP13 була достовірно нижчою порівняно з контролем ( $p<0,0001$ ), при цьому середня концентрація AP13 у хворих із гіпертонічною хворобою та екстрасистолами виявилася достовірно нижчою, ніж у пацієнтів із гіпертензією, але без аритмії ( $p=0,02$ ). Найменша концентрація AP13 спостерігалася в хворих з АГ і шлуночковою екстрасистолею.

**Валентина Олександрівна Романова (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова)** виступила з доповіддю «Лептинемія у хворих на ішемічну хворобу серця: зв'язок з перебігом захворювання та масою тіла хворих».

– ІХС – основна причина смерті та інвалідності в світі. Найважливіша роль розвитку ІХС належить атеросклерозу коронарних артерій.

Незалежним фактором ризику як атеросклерозу, так і ІХС є ожиріння. Сьогодні добре відомо, що жирова тканина – це не просто пасивний резервуар для зберігання жиру з метою одержання енергії, а метаболічно активна тканина, яка відіграє важливу роль у гормональній відповіді (Csige I. et al., 2018).

Адипокін лептин виробляється здебільшого жировою тканиною і є сигналом про ожиріння для мозку, що регулює енергетичний баланс.

Було показано, що лептин пов'язаний з декількома серцево-судинними факторами ризику, як-от АТ, частота серцевих скорочень, резистентність до інсуліну, судинна дисфункція та запалення. Лептин також має протромботичні та профібротичні властивості. З іншого боку, лептин здатен сприяти ангиогенезу та неоваскуляризації.

Вважається, що рівень лептину може відбивати процеси прогресування атеросклерозу з дестабілізацією бляшки.

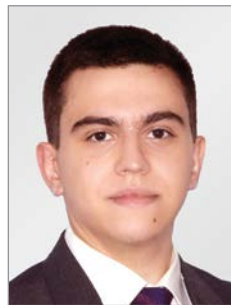
Було проведено дослідження з метою оцінити рівень лептину та його діагностичне значення в хворих на ІХС залежно від їхньої маси тіла. Обстежено 130 хворих на ІХС (середній вік – 57,24 $\pm$ 5,12 року) та 30 здорових осіб (середній вік становив 55,37 $\pm$ 4,82 року) контрольної групи.

До дослідження не залучали пацієнтів із тяжкою хронічною серцевою недостатністю, порушенням функції печінки та нирок, гострими чи хронічними запальними захворюваннями, декомпенсованим діабетом, ожирінням 2 та 3 ступенів, інфекційними захворюваннями.

Рівень лептину визначали методом ІФА з використанням тест-системи Leptin ELISA фірми DRG Diagnostics (Німеччина).

Дослідження показало, що середній рівень лептину в хворих на ІХС був удвічі вищим, ніж у контрольній групі ( $p<0,01$ ). Найвищий рівень лептину спостерігався в хворих із гострим коронарним синдромом без достовірних відмінностей між цими групами, а менший – у пацієнтів з ІІІ ФК стабільної ІХС.

Отже, лептин може відігравати важливу роль у прогресуванні ІХС. Тяжкість ІХС пов'язана з її рівнем. Лептинемія залежить від маси тіла хворих та зростає зі збільшенням індексу маси тіла.



**Асистент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), кандидат медичних наук Владислав Романович Йосипенко** мав слово з доповіддю «Вплив введення мелатоніну на процеси накопичення білка в нейронах латерального преоптичного ядра гіпоталамуса щурів на тлі зміни світлового режиму».

– Відомо, що в мозку, який функціонує нормально, зниження рівня активності під час засинання – це не пасивний, а активний фізичний процес. Перехід від неспання до сну та навпаки забезпечується гальмуванням певних структур мозку. Так, у підтримці періоду неспання беруть участь туберомамільне ядро гіпоталамуса, блакитна пляма, дорсальне ядро рафе. Водночас у латеральному преоптичному ядрі гіпоталамуса знаходиться один із гіпногенних центрів, який ініціює і підтримує сон.

Регуляція циклу «сон – неспання» може бути описана за допомогою моделі «фліп-флоп», яка стверджує, що взаємодія двох його частин контролює сон і неспання. Отже, перша – це гомеостатичний процес, який являє собою схильність до сну, що зростає вдень і зменшується під час сну. Другий – циркадний процес, що відповідає за загальний механізм регуляції сну і також пов'язаний з деякими гормонами, які регулюють період сну, неспання (мелатонін, кортизол тощо). Отже, центри сну та неспання задіяні в механізмі один одного за допомогою механізму зворотного зв'язку. Так, коли настає час засинання, нейрони латерального преоптичного ядра відчувають гальмування щодо центрів неспання, що зумовлює зниження їхньої активності (та навпаки).

Доведено, що шишкоподібна залоза також бере участь у регулюванні метациклу «сон – неспання» через синтез гормону мелатоніну. В людини ритм секреції мелатоніну має циркадний характер, тому в темний період доби концентрація мелатоніну в крові є у 5-10 разів вищою, ніж удень.

Деякі білки можуть бути ключовими біохімічними маркерами функціональної активності клітин системи нейронів. Вони беруть участь у проліферації та диференціації нервових клітин і залучені до організації багатьох метаболічних, імунних функцій мозку.

Зі старінням режим сну змінюється, перебудовуються структури мозку. Метою нашої роботи було дослідити особливості процесу накопичення білка в нейронах латерального преоптичного ядра гіпоталамуса в статевозрілих і старих щурів за зміни режиму освітлення та введення мелатоніну.

Дослідження проводили на 96 білих щурах. Всі піддослідні тварини були розподілені на 8 клітин по 12 щурів у кожній, а кожна із цих 8 клітин була розподілена на невеликі групи по 6 тварин у кожній. Модифікацію світлового режиму проводили шляхом зміни світлового режиму з використанням стандартного освітлення, 24-годинної темряви, світлової депривації та 24-годинного освітлення, світлової стимуляції.

З метою корекції виявлених змін використовували мелатонін виробництва Sigma USA, який вводили внутрішньочеревино в дозі 0,5 мг/кг.

Випробування довело, що оптична щільність специфічного забарвлення на білок у нейронах латерального преоптичного ядра гіпоталамуса щурів зрілого віку в середньому достовірно перевищувала таку в старих особин.

Світлова стимуляція зумовлювала збільшення середньої інтенсивності забарвлення білка в нейронах латерального преоптичного ядра гіпоталамуса в зрілих щурів, тоді як у старих щурів спостерігалася зменшення середньої інтенсивності забарвлення білка в нейронах латерального преоптичного ядра гіпоталамуса.

Введення мелатоніну щурам, які перебували на постійному світлі, суттєво покращувало процеси накопичення білка в нейронах латерального преоптичного ядра гіпоталамуса як у зрілих, так і в старих щурів.



**Завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Ірина Іванівна Князькова** мала слово з доповіддю «Артеріальна гіпертензія у прифронтовому місті».

– Увесь час повномасштабної війни РФ проти України Харків і область є прифронтовими регіонами.

Особливість цього часу – тривалий психотравмуючий вплив, що підвищує ризик розвитку гемодинамічних порушень, включаючи ендотеліальну дисфункцію, затримку рідини, підвищення АТ. Ці порушення пов'язані зі збільшенням продукування катехоламінів, кортизолу, частоти серцевих скорочень, ударного об'єму тощо.

Метою лікування пацієнта з АГ є максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та покращення якості, збільшення тривалості життя, досягнення цільових рівнів АТ, корекція факторів ризику, попередження, уповільнення прогресування ураження організмів тощо (Mancia G. et al., 2013).

Хворим з АГ рекомендуються телемедичні консультації та телемоніторинг. Корекція АТ проводиться з огляду на загальні клінічні рекомендації. Оскільки не встановлений цільовий рівень АТ для хворих на COVID-19, слід використати стандартні цільові рівні АТ для пацієнтів з урахуванням віку, коморбідної патології.

Рекомендується продовжувати терапію блокаторами РААС пацієнтам, які вже одержують їх за показаннями (АГ, ІХС, серцева недостатність). Існують беззаперечні докази того, що відмова від цих препаратів суттєво збільшує ризик серцево-судинних катастроф (інфаркт, інсульт). Не слід додавати чи віднімати терапію блокаторами РААС за винятком дій, заснованих на стандартній клінічній практиці.

Особливостями ведення пацієнтів високого ризику є використання комбінованої терапії та командний підхід (багато цілей – багато препаратів). Важливо вживати заходів щодо підвищення комплаєнсу. Всі рекомендації мають бути спрямовані на досягнення нижчого цільового АТ.

Доцільним є призначення фіксованої комбінації двох медикаментів на старті терапії. При високій АГ і високому ризику – потрібна комбінація. За вибору комбінації АГП слід урахувувати індивідуальні показання, особливості клінічного перебігу, коморбідну патологію, переносимість лікування та профіль побічної дії, побажання пацієнта, асоційовані з його особистим позитивним або негативним досвідом. Відхилення від стандартних схем потребує роз'яснення в історії хвороби.

Підготував **Олександр Соловійов**



# Периферичні невропатії у первинній ланці: етіологія, діагностика та лікування

**Ізольований периферичний неврит (запалення нерва) спостерігається відносно рідко; зазвичай спричиняється інфекціями, аутоімунними захворюваннями, хворобами накопичення тощо. Значно ширше використовується термін «невропатія». Запалення – специфічний процес підвищеної клітинної активності, що запускається для боротьби з інфекцією, відновлення і ремоделювання тканин, а це, своєю чергою, зумовлює багато захворювань, однак запалення є лише частиною їхнього комплексного патогенезу. З огляду на це концепція невропатії краще відображає характер проблеми. В цьому огляді терміни «неврит» і «невропатія» використовуватимуться як синоніми, хоча вони не зовсім схожі за значенням.**

Запалення периферичних нервів супроводжує численні захворювання, а також спричиняє порушення проведення імпульсів у межах уражених нервів, які можуть проявлятися сильним болем, порушеннями чутливості, навіть втратою функції керування м'язами. Лікування слід зосереджувати на причині невропатії, тоді як зменшення запалення – лише симптоматичне лікування. Однак з огляду на тяжкість захворювання це є дуже важливим елементом терапії [1].

Мета цього огляду – узагальнити сучасні принципи діагностики та підтримувального лікування за невропатій різного походження на рівні первинної ланки медичної допомоги.

## Етіологія

Першою серед причин периферичних невритів є невропатія внаслідок стиснення/компресії, коли нерв зазнає механічного впливу, наприклад через пухлину, компартмент-синдром або внаслідок зрощення із фасцією [1, 2]. Другу (широку) групу причин складають захворювання обміну речовин, інфекції, аутоімунні захворювання, алкоголізм, травми тощо. Серед них на цукровий діабет (ЦД), алкоголізм і синдром Гієна – Барре припадає ≈90% випадків периферичних невропатій [3]. Перші дві хвороби є особливо поширеними та спричиняють порушення метаболізму нейронів серед іншого від нестачі вітамінів групи В.

## Клінічні прояви

Симптоми запалення нерва / нервів є різноманітними, що залежить від функції волокон, уражених патологічним процесом: сенсорні, моторні, автономні, змішані. Загалом біль зазвичай може бути постійним, сильним, відчувається як печіння, щипання, поколювання. Крім того, можуть спостерігатися парестезії, втрата поверхневої чутливості, зниження рефлексів і м'язова слабкість [2]. У випадках травм найчастіше виникають біль та/або слабкість м'язів; натомість у разі порушення обміну речовин характернішими є парестезії або оніміння, часто із залученням одразу багатьох нервів (поліневропатія).

## Діагностика та лікування

Діагностика ґрунтується насамперед на клінічному обстеженні пацієнтів і ретельному опитуванні. Наприклад, під час огляду можна виявити характерні зміни шкіри внаслідок оперізувального лишая, а при опитуванні – оцінити кількість вживаного алкоголю. Для визначення причини периферичного невриту часто є корисними та необхідними лабораторні дослідження. Морфологічний аналіз крові може виявити опосередковані ознаки дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>, як-от збільшення діаметра еритроцитів (макроцитоз), їхні залишкові ядра (тільця Жоллі). Також необхідно оцінити рівні глюкози, холестерину. Якщо є підозра на ушкодження / стиснення нерва, пацієнта слід спрямувати на відповідні візуалізаційні дослідження. При хворобах обміну речовин або алкоголізмі також варто призначити аналізи на визначення рівнів інших вітамінів групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>) [1].

## Периферичний неврит у разі ЦД

Больова периферична невропатія уражає ≈13% хворих на ЦД [3]. За різними даними, від ушкодження нейронів при діабеті в усіх формах, наприклад, у формі поліневропатії, страждають до 90% хворих на діабет [3]. Найпоширенішою є діабетична невропатія, що перебігає у вигляді прогресувального зниження чутливості в дистальних відділах кінцівок, аж до її повного зникнення. Сухожилльні рефлексів зберігаються, але можуть бути ослаблені. Оскільки внаслідок ЦД ушкоджуються також і вегетативні нервові волокна, в уражених кінцівках із часом формуються атрофічні зміни та спостерігається порушення кровопостачання, що може проявлятися набряками, стоншенням шкіри тощо.

Американською діабетичною асоціацією (ADA) рекомендовано проводити діагностику невропатії у всіх пацієнтів із ЦД 2 типу на момент установлення діагнозу, а також у хворих на ЦД 1 типу через 5 років після його встановлення. Згодом лабораторні тести слід повторювати щороку [3]. При лікуванні контроль рівня глюкози в крові є ключовим, однак дослідження показують, що навіть його інтенсивний контроль не запобігає численним випадкам невропатії у разі ЦД [4]. Допоміжну роль у профілактиці та лікуванні діабетичної невропатії відіграють агенти, що знижують окислювальний стрес, як-от ліпоєва кислота, ліноленова кислота, тіамін (вітамін В<sub>1</sub>) [3]. Рекомендуються застосування вітаміну В<sub>1</sub> разом із вітамінами В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>. Звичайно, слід також пам'ятати про лікування супутніх захворювань і відповідну реабілітацію, зокрема кінезітерапію. Дозовані аеробні навантаження підвищують рівень трофічних факторів, наприклад, BDNF (нейротрофічний фактор мозкового походження), які чинять нейропротекторну дію.

## Периферичний неврит, пов'язаний з алкоголем

Julian і співавт. провели метааналіз для вивчення поширеності хронічної невропатії за надмірного вживання алкоголю та виявили, що ураження периферичних нервів спостерігається в 46,3% осіб, які зловживають алкоголем [5]. Нейропатія найчастіше розпочинається в дистальному відділі нижніх кінцівок, рідше – у верхніх кінцівках, прогресує повільно (протягом місяців і років); проявляється поглибленням розладів поверхневої чутливості, парестезіями та/або онімінням кінцівок [5], рідше виникають порушення пропріоцепції (що можуть спричинити порушення ходи / рівноваги), вібраційної чутливості чи м'язова слабкість. Алкогольна невропатія часто супроводжується порушеннями функціонування центральної нервової системи, наприклад, у формі синдрому Корсакова, що може ускладнити клінічну оцінку пацієнта (потрібна консультація психіатра).

Єдиної думки щодо методу лікування цього типу невропатії немає, однак результати багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження свідчать, що застосування вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> значно зменшує симптоми невропатії порівняно із плацебо [5].

## Аутоімунні, інфекційні, травматичні невропатії

У разі захворювань такого типу необхідне спеціалізоване причинно-наслідкове лікування, наприклад, хірургічне втручання за травми, плазмаферез – у разі синдрому Гієна – Барре, антибіотикотерапія або протівірусні препарати – при інфекції. Також застосовується підтримувальна фармакотерапія у вигляді протизапальних препаратів, наприклад, кортикостероїдів, вітамінів групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>).

## Лікування невропатичного болю

Основою лікування невритів є причинно-наслідкова терапія або хірургічне втручання щодо травми. На жаль, у результаті дії подразника (навіть після його усунення) можуть спостерігатися незворотні зміни в нервах, які проявляються хронічним невропатичним болем [6, 7].

Симптоматичне лікування болю доцільно призначати з огляду на «аналгетичні сходи», тобто варто розпочинати із простих безрецептурних аналгетиків або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (наприклад, парацетамол, ібупрофен, кетопрофен, німесулід, диклофенак, целекоксиб), а за неефективності необхідно переходити на сходику вище (до коаналгетиків). Це препарати класу антидепресантів (нортриптилін, дезипрамін, дулоксетин, венлафаксин) та агоністи ГАМК-рецепторів (габепентин, прегабалін). На останньому щаблі розташовані опіоїдні аналгетики. Фізичні методи реабілітації, як-от кінезітерапія, є корисним доповненням до фармакотерапії невропатичного

болю на будь-якому етапі [6, 7]. Поєднання різних препаратів або застосування комбінованих препаратів у вигляді однієї капсули/таблетки – раціональний варіант терапії, що дозволяє досягнути знеболення через адитивний ефект компонентів без потреби підвищення доз. Прикладом може бути комбінація парацетамолу із НПЗП або трамадолом. Поширеними побічними ефектами опіоїдів є нудота, блювання та закрепи. Їх можна уникнути, використовуючи комбінований препарат, що містить оксикодон і налоксон. Останній як антагоніст опіоїдних рецепторів скасовує дію опіоїдів на травну систему, не порушуючи її структури, завдяки виразному ефекту першого проходження (налоксон майже повністю метаболізується в печінці) [8].

Раціональна комбінація – поєднання вітамінів групи В (зазвичай В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>) із НПЗП, наприклад, із диклофенаком. На тваринній моделі больової невропатії було встановлено, що вітамін В<sub>12</sub> потенціє болезаспокійливу дію диклофенаку [9]. Схожі результати були отримані в дослідженнях на людях, що підтверджує підвищення вітамінами групи В аналгетичної дії диклофенаку [10]. Слід пам'ятати, що під час обрання вітамінів для лікування невропатій слід віддавати перевагу продуктам зі статусом лікарських засобів, а не харчовим добавкам. Суворий контроль фармацевтичної сировини та стандартизація виробництва відображаються на якості препарату і результатах лікування.

## Комплекс вітамінів групи В у лікуванні периферичного невриту

Вітаміни групи В відіграють важливу роль у забезпеченні структури та функції нервів. У дослідженні на щурчій моделі ураження периферичних нервів Altun і Kurutas показали, що протягом декількох днів після травми концентрації комплексу вітамінів групи В загалом і вітаміну В<sub>12</sub> зокрема в нервовій тканині були набагато нижчими порівняно з контрольною групою [11]. Але цікаво, що загальна кількість вітамінів групи В у тканинах зростала в перші години після ушкодження, що свідчить про підвищену потребу в цих вітамінах та їхню участь у процесах регенерації нервів [11].

Було проведено багато випробувань ефективності застосування вітамінів групи В при лікуванні невропатичного болю, які були узагальнені в систематичних оглядах [12, 13]. За допомогою деяких клінічних випробувань продемонстровано, що комплекс вітамінів В є ефективним навіть як монотерапія при лікуванні невропатичного болю за вірусної інфекції, синдрому алкогольної залежності, внаслідок ушкодження тощо [12, 13]. Використання вітамінів групи В щонайменше протягом 4 тиж зумовлювало зменшення вживання знеболювальних засобів у >75% пацієнтів, а також значне зниження болю під час оцінки за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [12, 13]. Звичайно, комбінація препаратів, наприклад, вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> із габапентином/прегабаліном, а також застосування кінезітерапії надає кращі результати, тому для кожного хворого слід розглядати можливість комплексного лікування. Є докази того, що комплекс вітамінів групи В є ефективнішим за терапію окремо вітаміном В<sub>12</sub> [12, 13].

Дослідження значно відрізняються за методологією, зокрема дозуванням, тому складно визначити те, яка кількість конкретних вітамінів є найприйнятнішою. Здебільшого використовували вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>6</sub> у дозах 100-300 мг і вітамін В<sub>12</sub> у дозах до 1 мг. Що стосується механізму дії вітамінів групи В, то дослідження на тваринах показали підвищену регенерацію нервів у результаті їхнього застосування, а також інгібування циклооксигенази, отже, пригнічення запалення під дією вітаміну В<sub>12</sub> [15]. Крім того, Ehmedah та співавт. продемонстрували, що комплекс вітамінів В знижує продукування прозапальних цитокінів, зокрема шляхом збільшення кількості макрофагів із фенотипом М2 (протизапальний фенотип, що продукує ІЛ-10) і досягнення їхньої переваги над макрофагами із прозапальним фенотипом М1 [16]. Цей протизапальний ефект, імовірно, має вирішальне значення в нейропротекторній дії вітамінів В. Запалення, активація гліальних клітин і нейронів необхідні для регенерації нервів, однак процес є комплексним; його механізми самообмеження часто виходять з ладу. Надмірна стимуляція зазначених клітин може спричинити ушкодження нейронів, що збільшує продукування прозапальних цитокінів, а також інтенсивність запалення. Це хибне коло можна розірвати призначенням відповідної фармакотерапії, зокрема вітамінів групи В [1].



# Багатоцільові біорегуляційні препарати в комплексній терапії наслідків стресу, тривожного розладу та больового синдрому

**Унаслідок війни значна кількість українців тією чи іншою мірою відчуває стрес і спричинені ним функціональні порушення та психосоматичні розлади, в т. ч. больовий синдром. Саме тому сьогодні перед ученими та практичними лікарями стоять складні й відповідальні завдання, що потребують для їхнього вирішення комплексного та всеосяжного підходу, пошуку перспективних методів лікування.**



**(м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан** із доповіддю «Нейрогенез, тривога та інсомнія: чому так важливо відновити сон?».

– Тривога – це емоційне переживання, під час якого людина відчуває дискомфорт від невизначеності перспективи. «Нормальна» (або фізіологічна) тривога допомагає адаптуватися до різних ситуацій. Вона зростає в умовах високої суб'єктивної значущості вибору, зовнішньої загрози, браку інформації або часу. Надмірна тривога завжди спричиняє порушення циркадних ритмів.

Наявність постійної тривоги та порушень сну протягом життя підвищує імовірність хвороб серця (в т. ч. ішемічної хвороби серця) в 5,9 раза, хвороб шлунково-кишкового тракту – в 3,1 раза, хвороб органів дихання та мігрень – в 2,1 раза, артеріальної гіпертензії, інфекцій, шкірних хвороб – в 1,7 раза, хвороб суглобів – в 1,6 раза, хвороб нирок – в 1,5 раза, порушень обміну речовин – в 1,25 раза, алергічних захворювань – в 1,2 раза.

Тривогу не слід сприймати як звичайний феномен, який переживає кожна людина. Важливо розуміти, що емоції тривоги та страху не конкурують, а домінують над мисленням. Негативні переживання є інертними та довготривалими. Емоційний дрейф впливає на життя не у вигляді стресів, проживання у фоновому негативному стані. Тривала тривога змінює особистість та її амортизаційні властивості, створює фон для психосоматичних розладів, подальший розвиток яких залежить від генетичних особливостей.

Когнітивні функції та праксис складно формуються в переляканій, тривожній, депресивній людині, а також в особи, котра перебуває у хронічному стресі.

Тривогу можна сприймати як соціально-психологічний вектор застереження (людина рухається в життєвому напрямку туди, де буде дійсно страшно та небезпечно, але потрібно туди йти). Водночас тривога може зумовити конкретні порушення та збурення системи (завищена оцінка наявності й величини загрози, підвищена увага до загрози і надмірна пильність, поведінкове та когнітивне уникнення, підвищена реактивність на невизначеність загрози, дезадаптивний контроль).

До розладів, пов'язаних із тривогою, належать генералізований тривожний розлад, панічний розлад, агорафобія, специфічна фобія, соціальний тривожний розлад, тривожний розлад розлуки, вибірковий аутизм й інші уточнені чи пов'язані зі страхом розлади.

Ознаками тривожного розладу є рухове збудження (тремтіння, посмикування, м'язове напруження, міалгії, неможливість розслабитися, швидка втомлюваність), вегетативна гіперактивність (прискорене дихання, відчуття задухи, посилене серцебиття, пітливість, сухість у роті, почервоніння обличчя, запаморочення, нудота, діарея, часте сечовиділення, відчуття кому в горлі), напружене передчуття очікування (збудженість, лякливість, неможливість зосередитися, порожнеча в голові, порушення сну, підвищена дратівливість).

Як тривога, так і інсомнія є станом передхвороби. Вони можуть мати фізіологічні, емоційно-когнітивні та соціальні ознаки. Якщо ці ознаки тривають >2 тиж, тривогу й інсомнію слід розцінювати як розлад.

Тривогу можна вважати надмірною, якщо:

- стурбованість та переживання спричиняють у пацієнта фізичний дискомфорт і навіть біль;

- періодична тривога проявляється панікою;
- розум і мислення працюють пришвиджено;
- хворий постійно аналізує власну поведінку та сумнівається у власних діях;
- постійно про щось турбується та переживає.

Терапія тривоги завжди має бути комплексною, не послідовною, а одночасною і паралельною. Основні складові терапії: біологічна (медикаментозна та фізикальна), психотерапевтична, сімейно-кореляційна, психологічно супроводжувальна, зміна способу життя (психогігієна) (Kavanagh D.J., 1992).

При лікуванні тривожних, а також інших емоційних і когнітивних розладів та порушень сну важливо пам'ятати про деякі міфи щодо нейрогенезу. Продукувати нейрони можуть гіпокамп і субвентрикулярна зона. Нейрони, які були створені в гіпокампі, можуть зміститися не більше ніж на 2 розміри власної клітини, а нейрони субвентрикулярної ділянки переміщуються лише в нюхові цибулини (ніколи – в кору). Стовбурові клітини мозку не диференціюються в нові нейрони в міру потреби мозку, оскільки вже запрограмовані на свій клас і тип. Отже, еволюційно функція нейрогенезу розвинулася для відновлення нюху та просторової орієнтації, за яку відповідає гіпокамп.

Задача терапії – не збільшити мозок, а змінити ефективність зв'язків. Для цього важливими є виконання аеробних вправ, відмова від доданої глюкози, зниження об'єму раціону (забезпечення постійного легкого голоду), вживання омега-3, вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub> та D, використання психобіотиків, серотоніну, холіну та кетонів. Надважливим є забезпечення якісного сну. З обережністю варто ставитися до використання транквілізаторів (призначаються лише короточасно). На всіх рівнях медичної допомоги пацієнтам із тривожним розладом слід проводити психотерапію.

Альтернативні засоби в корекції тривоги, напруження та порушення сну – гомеопатичні препарати, як-от Ньюрексан (компанії «Хеель», яка проводить власні дослідження). Цей препарат містить гомеопатичні розведення вівсу посівного (*Avena sativa*), пасифлори (*Passiflora incarnata*), кави арабіка (*Coffea arabica*), цинку ізовалеріанату (*Zincum isovalerianicum*). Мішені впливу Ньюрексану – розлади сну та підвищена нервова збудливість. Препарат є безпечним, призначається дітям віком від 12 років (дітям віком від 2 років – після консультації педіатра). Застосовується по 1 таблетці 3 р/день, за гострих станів – 5 р/день.

Ньюрексан використовується як додаткова терапія в пацієнтів із соматичними захворюваннями та надмірною тривогою й інсомнією, а також у хворих, які мають схильність до психосоматичних розладів і перебувають у стані тривоги, крім того, як додаткова терапія в разі інсомнії різного генезу. Препарат м'яко відновлює сон, особливо в поєднанні з психотерапією інсомнії. Дуже добре переноситься, не має побічних ефектів. Без проблем комбінується із препаратами для лікування соматичних захворювань.



У рамках симпозиуму «Менеджмент болю та стресових розладів», який відбувся в травні, **завідувачка відділення неврології КНП «Олександрівська клінічна міська лікарня м. Києва» Лариса Олександрівна Вакулєнко** представила доповідь «Біль та стрес: їхній взаємний вплив. Як перервати це замкнуте коло?».

– Найчастішою причиною звернення пацієнтів по медичну допомогу є біль. Біль включає чутливі й емоційні компоненти і класифікується як гострий та хронічний. Здатність переносити біль суттєво відрізняється серед людей. Психологічні фактори модулюють інтенсивність болю з високим ступенем варіабельності.

Думки та емоції відіграють важливу роль у сприйнятті болю. Своєю чергою, біль погіршує когнітивні домени, в т. ч. увагу, пам'ять, концентрацію та зміст думки.

Гострий біль виникає унаслідок подразнення периферичних больових рецепторів (ноцицепторів), які є закінченням специфічних чутливих нервових волокон. Гострий біль часто пов'язаний з тривогою та гіперактивністю симпатичної нервової системи.

Хронічний біль може бути обумовлений тривалим і постійним ушкодженням зазначених волокон або дисфункцією периферичного та центрального відділів нервової системи, що зумовлює розвиток невропатичного болю. Хронічний біль також супроводжується вегетативними проявами, погіршенням настрою, розвитком депресії та тривоги.

Повторна стимуляція чутливих шляхів (наприклад, при тривалому больовому синдромі) спричиняє сенситизацію нейронів задніх рогів спинного мозку, внаслідок чого периферичний стимул уже нижчої інтенсивності також зумовлює відчуття болю. Внаслідок цього виникає синаптична перебудова в кіркових чутливих полях, що спричиняє підвищене сприйняття болю і ремодельовання центральних ноцицептивних шляхів та рецепторів (центральна сенситизація).

Важливими больовими модуляторами також є психологічні фактори (стрес). Вони зумовлюють передачу нервових імпульсів, які модулюються в синапсах уздовж шляхів болю. Основними структурами головного мозку, які беруть участь у стресовій реакції, є лімбічна, симпатична, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова системи. Одним із найважливіших нейронних ланцюгів, що беруть участь у реакції на стрес і розвитку порушень, пов'язаних зі стресом, є ланцюг «префронтальна кора – мигдалеподібні тіла». Цей функціональний зв'язок дозволяє людині пристосовуватися до стресу та контролювати свою поведінку у відповідь на вплив різних подразників, включаючи стрес. Вентромедіальна префронтальна кора регулює стрес-індуковану активацію мигдалеподібних тіл, пригнічуючи їхню функцію. Втрата контролю префронтальної кори над мигдалеподібними тілами може спричинити нездатність адекватно сприймати стресові ситуації, що зумовлює виникнення тривожних розладів, пов'язаних зі стресом (Andolina D. et al., 2017).

Для стресової та больової реакції характерні високі рівні аспартату й глутамату і низькі рівні дофаміну, ендорфінів, серотоніну. Больовий сигнал модулюється на декількох рівнях за допомогою різних нейромедіаторів (ендорфінів, моноамінів). Взаємодія цих медіаторів спричиняє зміну сприйняття та відповідь на біль. Вони обумовлюють знеболювальну дію на центральну нервову систему лікарських засобів за хронічного болю через взаємодію з певними рецепторами та зміну нейрохімічних процесів.

Значно зменшити біль, а також зберегти внутрішній спокій за допомогою комплексної терапії здатні комплексні біорегуляційні препарати, до яких належить Ньюрексан, що чинить біологічну дію на активність структур головного мозку, значно знижує реакцію мигдалеподібних тіл (структур мозку, які відіграють ключову роль у регуляції стресової реакції, тривожності) на негативні емоційні стимули. Також Ньюрексан має модульовальну дію на нейромережу, що відповідає за формування реакцій на стрес і нервозність, чинить позитивний вплив на безліч структур головного мозку, що свідчить про його багатоцільову дію (Hermann L. et al., 2020).

Дані клінічних спостережень та досліджень свідчать про значний позитивний терапевтичний ефект препарату при психосоматичних розладах і невротичних синдромах для гармонізації рівня психоемоційних переживань, також він зменшує дратівливість і нервову збудливість, корегує соматоформні розлади.

Іншим перспективним біорегуляційним препаратом є Церебрум композитум Н, призначений для корекції порушень роботи нейромереж, зумовлених стресом. Має швидку дію (1-2 тиж) у разі підвищеної тривожності, порушень сну, помірних порушень когнітивних функцій, слабкості, підвищеної втоми. Препарат випускається в ін'єкціях, призначається через день або 2 р/тиж (при підтримувальному режимі – 1 р/тиж).

Підготував **Олександр Соловійов**



І.А. Бринер

Подагра – одне з найпоширеніших ревматичних захворювань у дорослому віці. Наприклад, у США кількість хворих на подагру становить ≈8,3 млн осіб, тобто 3,9% дорослого населення [1]. Захворювання вкрай негативно впливає на якість життя пацієнтів, погіршуючи сон, ментальне здоров'я, повсякденну активність та інші показники (табл.) [2]. Через подагричну симптоматику та рецидивувальні гострі напади подагри ≈10% пацієнтів втрачають роботу.

Вплив на аспекти якості життя	Частота, %
Ходьба	59
Сон	46
Ментальне здоров'я / настрої	43
Повсякденна активність	43
Сенсуальне життя	30
Взаємовідносини з партнером	26
Родина	27

### Рекомендації щодо лікування

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism (EULAR), 2016) [3], лікування гострого нападу подагри необхідно розпочинати якнайраніше, тобто одразу після звернення пацієнта. Пацієнтів слід навчити самостійно приймати медикаменти за перших ознак загострення. Під час обрання лікарського засобу варто враховувати наявність протипоказань, попередній досвід лікування, час, що минув із моменту загострення, а також кількість та тип уражених суглобів.

Рекомендованою терапією першої лінії за гострого нападу подагри є колхіцин (протягом 12 год із моменту загострення) в навантажувальній дозі 1 мг, через 1 год – наступний прийом у дозі 0,5 мг та/або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (за потреби – разом з інгібітором протонної помпи), пероральні кортикостероїди (преднізолон у дозі 30-35 мг/добу протягом 3-5 днів) чи аспірація вмісту суглоба із внутрішньосуглобовою ін'єкцією кортикостероїду. Слід уникати призначення колхіцину та НПЗП пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок. Також слід пам'ятати, що колхіцин не застосовують у хворих, які отримують циклоспорин або кларитроміцин.

Необхідно розглянути доцільність проведення уратознижувальної терапії (УЗТ) та обговорити її з кожним пацієнтом із підтвердженим діагнозом подагри одразу після першого загострення захворювання. УЗТ показана всім хворим із частими рецидивами (≥2 випадки/рік), які мають тофуси, артродію та/або конкременти в нирках. Рекоменується ініціювати УЗТ безпосередньо після початкового підтвердження діагнозу в хворих молодого віку (<40 років), при дуже високому рівні сечової кислоти (СК) (>8 мг/дл, 480 мкмоль/л) та/або наявності супутніх захворювань (порушення функції нирок, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, серцева недостатність). Хворі на подагру повинні отримувати вичерпну інформацію щодо лікування та брати участь у ухваленні рішень щодо УЗТ.

У пацієнтів, які отримують УЗТ, необхідно контролювати показник СК і постійно (довічно) підтримувати його на рівні <6 мг/дл (360 мкмоль/л). Підтримка нижніх цільових значень СК із метою полегшення розчинення кристалів рекомендується хворим із тяжким перебігом подагри (наявність тофусів, хронічної артродії, часті напади) до повного розчинення тофусів і вирішення захворювання. Однак не рекомендується підтримувати рівень СК <3 мг/дл протягом тривалого часу.

Всі препарати, що застосовують для УЗТ, слід розпочинати приймати в найнижчій дозі, а потім титрувати до досягнення цільових значень СК. Стратегію «лікувати до цільових значень» застосовують у всіх хворих на подагру для підтримки рівня СК <6 мг/дл (рівень, нижчий за точку насичення кристалів моноурату натрію, необхідний для розчинення кристалічних відкладень). Оскільки швидкість розчинення кристалів залежить від рівня СК, цільова група експертів рекомендує знижувати цей показник до <5 мг/дл при тяжкій подагрі, що характеризується високим кристалічним навантаженням, до повного розчинення кристалів. Візуально це можна помітити лише за зменшення чи розчинення тофусів.

Хворі на подагру часто мають супутні серцево-судинні захворювання (ССЗ) і високий кардіоаскулярний ризик. У 2021 р. оновлено консенсус експертів щодо діагностики та лікування пацієнтів із гіперурикемією та високим серцево-судинним ризиком [4], який складається з 5 кроків.

### Крок 1.

#### Оцінка рівня СК у сироватці крові

Оптимальний цільовий рівень СК має становити 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Необхідні регулярний контроль показника СК у сироватці крові та підтримання його на рівні <6 мг/дл. Цільовий рівень СК <5 мг/дл рекомендований у пацієнтів із високим ризиком ССЗ, що включає щонайменше 2 з такою: АГ, цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, ушкодження органів-мішеней або серцево-судинні події в анамнезі.

### Крок 2.

#### Виявлення супутніх захворювань та їхнє активне лікування, припинення прийому ліків, що впливають на рівень СК у сироватці крові

Необхідні визначення та впровадження в пацієнтів із гіперурикемією стратегії контролю супутніх факторів ризику і застосування препаратів, які опосередковано впливають на рівень СК. Слід провести ефективне лікування супутніх захворювань, що впливають на рівень СК, як-от АГ, ЦД 2 типу, метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок.

У клінічних сценаріях варто розглянути можливі зміни, якщо потенційна користь перевищує потенційну шкоду, зокрема щодо застосування:

- діуретиків (зокрема гідрохлортиазиду);
- блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ (хоча лосартан – єдиний антигіпертензивний препарат, який знижує рівень СК, перехід з інших представників зазначеного класу на лосартан не рекомендується);
- засобів, що знижують рівень холестерину (ХС) (не рекомендується перехід від статинів на фенофібрат);
- ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах (у пацієнтів, які отримують первинну серцево-судинну профілактику, слід розглянути припинення прийому АСК або перехід на альтернативні засоби (за можливості), але припинення застосування АСК у хворих, котрі отримують вторинну серцево-судинну профілактику, не рекомендується).

### Крок 3. Зміна способу життя

З пацієнтами слід обговорити необхідність:

- обмеження споживання їжі, збагаченої пуринами, зокрема червоного м'яса та морепродуктів;
- обмеження споживання підсолоджених безалкогольних напоїв та алкоголю;
- зниження маси тіла та регулярної фізичної активності для хворих із надмірною масою тіла й ожирінням.

### Крок 4.

#### Призначення інгібіторів ксантиноксидази як терапії першої лінії

Слід титрувати дозу препаратів для досягнення цільового рівня СК <6 мг/дл у сироватці крові.

### Крок 5.

#### Досягнення цільових рівнів СК у сироватці крові

Не варто припиняти лікування після досягнення цільового рівня СК. Необхідно продовжувати моніторинг рівня СК у сироватці крові 2 р/рік. В окремих випадках потрібно розглянути призначення комбінованої терапії.

### Клінічний випадок 1

Пацієнт, 57 років. Звернувся вперше зі скаргами на виражений біль у колінному суглобі, неможливість стати на ногу, почервоніння суглоба, підвищення температури тіла. Доставлений родичами, самостійно пересуватися не може.

**Анамнез хвороби.** Біль виник гостро, вночі, без видимих причин. Травму заперече. Напередодні вживав шашлик та алкоголь.

**Анамнез життя.** За даними ультразвукового дослідження (УЗД), декілька років тому виявлено мікронефрлітаз. Жодних клінічних проявів сечокам'яної хвороби не спостерігав. Страждає на гіпертонічну хворобу, отримувє комбінований антигіпертензивний препарат, що містить інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту та гідрохлортиазид.

#### Об'єктивно

Індекс маси тіла – 30,4 кг/м<sup>2</sup>. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент ІІ тону на аорті, частота серцевих скорочень – 78 уд./хв, артеріальний тиск – 143/98 мм рт. ст. Печінка біля краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з двох боків. Кістково-суглобова система: правий колінний суглоб – шкіра гіперемована, гіпертермована, суглоб різко болючий, обмеження обсягу активних та пасивних рухів. За клінічними й анамнестичними критеріями в пацієнта припущено подагричний артрит.

#### Діагностичний пошук

УЗД правого колінного суглоба: виявлено подвійний контур гіалінового хряща, виражений синовіт. Проведено пункцію колінного суглоба, отримано 150 мл слабокаламутної рідини; внутрішньосуглобово введено бетаметазон. Загальний аналіз крові: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 43 мм/год, лейкоцити –  $11,1 \times 10^9$ /л, незначний зсув лейкоцитарної формули вліво, паличкоядерні нейтрофіли – 8%. Біохімічний аналіз крові: С-реактивний білок (СРБ) – 112 мг/л, ревматоїдний фактор негативний, СК – 632 мкмоль/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, трансамінази в нормі. Загальний ХС – 8,2 ммоль/л. Аналіз синовіальної рідини: підвищений цитоз за рахунок нейтрофілів, виявлено кристали моноурату натрію.

**Встановлено такий діагноз:** подагричний артрит, гострий перебіг, моноартрит правого колінного суглоба, активність II ступеня, порушення функції суглоба II ступеня. Синовіт правого колінного суглоба. Гіпертонічна хвороба II стадії 3 ст., гіпертрофія лівого шлуночка. Гіперліпідемія.

#### Призначена терапія:

1. апуринова дієта, модифікація способу життя;
2. фебуксостат 80 мг/добу протягом тривалого часу;
3. еторикоксиб 120 мг/добу, згодом – 90 мг 1 р/добу (залежно від вираженості болю);
4. холод на уражений суглоб;
5. колхіцин 0,5 мг/добу протягом 1 міс;
6. консультація кардіолога;
7. огляд через 4 тиж.

**Під час візиту через 4 тиж:** незначний дискомфорт у правому колінному суглобі при навантаженні. Візуально суглоб незмінений, обсяг рухів повний, рухи практично безболісні. Артеріальний тиск після заміни попереднього застосовуваного антигіпертензивного препарату на лосартан – у межах 139/89 мм рт. ст. Рівень СК – 411 мкмоль/л, СРБ – 12,3 мг/л.

#### Рекомендації:

1. продовження дотримання апуринових дієти;
2. фебуксостат 80 мг/добу постійно;
3. еторикоксиб 90 мг (за потреби);
4. контроль рівня СК із дотриманням цільового рівня 360 мкмоль/л;
5. колхіцин 0,5 мг/добу до 3 міс безперервно.

### Клінічний випадок 2

Пацієнт, 53 роки. Скарги на періодичний ниючий біль, що розпирє, в усіх групах суглобів, множинні тофуси.

**Анамнез хвороби.** Хворіє ≈2 років, застосовує алопуринол 100-300 мг/добу, дотримується апуринових дієти. Частота нападів на тлі терапії – 2-3 р/міс. Спостерігається формування множинних тофусів за нетривалий проміжок часу.

**Супутні захворювання:** гіпертонічна хвороба II стадії 2 ст., ризик 3, гіпертензивне серце, серцева недостатність I стадії, II функціональний клас за NYHA.

#### Застосовувана терапія:

лосартан 50 мг/добу. Кістково-суглобова система: множинні тофуси над поверхнею колінних суглобів, дрібних суглобів кистей та стоп. Тофуси на стопах розкрилися з виділенням білого та густого вмісту. Об'єм рухів у суглобах різко обмежений, рухи болючі, оцінка вираженості болю за візуально-аналоговою шкалою – 100 мм. Частота серцевих скорочень – 60 уд./хв, частота дихання – 16/хв, артеріальний тиск – 154/87 мм рт. ст.

**Результати лабораторних досліджень:** СК – 488 мкмоль/л, СРБ – 120,3 мг/л, ШОЕ – 64 мм/год, загальний ХС – 7,89 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів низької щільності – 3,99 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів високої щільності – 0,91 ммоль/л, тригліцериди – 2,53 ммоль/л.

#### Корекція терапії:

1. відмінено алопуринол;
2. колхіцин 0,5 мг 2 р/добу протягом 3 днів, згодом – 0,5 мг/добу;
3. фебуксостат 80 мг/добу;
4. декскетопрофен 25 мг/добу 7 днів поспіль, згодом – за потреби;
5. метилпреднізолон 8 мг/добу перорально;
6. інгібітор протонної помпи.

**Під час візиту через 2 тиж:** незначні виділення з тофусів. Виразеність больового синдрому значно менша, оцінка вираженості болю за візуально-аналоговою шкалою – 42 мм. Рівень СК – 372 ммоль/л, СРБ – 51,7 мг/л, ШОЕ – 28 мм/год.

Терапію подовжено без корекції на 4 тиж.

### Висновки

1. Оптимальний цільовий рівень СК у сироватці крові має становити ≤6 мг/дл (360 мкмоль/л). Необхідні регулярний контроль показника СК і підтримання його на зазначеному рівні.

2. Терапією першої лінії гострого нападу подагри є колхіцин (бажано протягом 12 год із моменту загострення) та/або НПЗП.

3. Водночас варто застосовувати пероральні глюкокортикостероїди чи аспірацію вмісту суглоба з ін'єкцією глюкокортикостероїдів.

4. УЗТ слід розпочинати одразу після встановлення діагнозу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Віталіна Хмельницька

# Сечова кислота та серцево-судинні захворювання: докази і терапевтичні підходи

**Патофізіологічні процеси, спричинені сечовою кислотою (СК), у т. ч. запалення та окислювальний стрес, відіграють ключову роль у патогенезі низки серцево-судинних захворювань (ССЗ). Крім того, чимало епідеміологічних досліджень продемонстрували зв'язок між рівнем СК у плазмі та багатьма факторами ризику ССЗ. Звіт дослідницького центру Національної асоціації лікарів-кардіологів (ANMCO, Італія) надає оновлену інформацію щодо зв'язку між підвищеним рівнем СК у плазмі крові та ризиком ССЗ, а також безпеки й ефективності препаратів, що знижують рівень СК. Узагальнено практичні показання до застосування уратнижувальних препаратів в осіб групи ризику чи в пацієнтів із ССЗ.**

СК – кінцевий продукт катаболізму пуринів. Підвищення показників СК у плазмі крові може відбуватися внаслідок її збільшеного синтезу чи зменшення виведення. З патофізіологічного погляду найвідомішим наслідком стійкої гіперурикемії є типове накопичення кристалів уратів у суглобах із подальшим розвитком подагри. Підвищення рівня СК у плазмі також може зумовити розвиток подагричного артриту та сечокам'яної хвороби. Крім того, патофізіологічні процеси, спричинені підвищенням рівня СК, як-от запалення та окислювальний стрес, відіграють важливу роль у патогенезі багатьох ССЗ [1-3]. Хоча за результатами проведення численних клінічних досліджень задокументовано зв'язок між підвищеним рівнем СК і факторами серцево-судинного ризику, як-от артеріальна гіпертензія, ожиріння, метаболічний синдром, дисліпідемія, хронічна хвороба нирок, епідеміологічні дослідження з оцінки потенційного впливу гіперурикемії на серцево-судинний ризик надали суперечливі результати [4]. З огляду на високу поширеність подагри та гіперурикемії серед дорослого населення (1-4 та до 20% відповідно в популяції США), поширеність яких поступово зростає впродовж останніх десятиліть, важливо надати оновлену інформацію про наявні дані щодо зв'язку між високими концентраціями СК у плазмі та ризиком ССЗ, а також про ефективність і безпеку фармакологічних засобів, що застосовуються для зниження рівня СК у крові [7].

## СК і серцево-судинний ризик: патофізіологічні механізми

Синтез СК регулюється ферментом ксантиноксидоредуктазою (КОР), який перетворює гіпоксантин на ксантин, а ксантин – на СК (рис. 1).

КОР існує у двох взаємоперетворюваних формах: ксантиндегідрогеназа, яка використовує як акцептор електронів нікотинамідаденіндинуклеотид (NAD<sup>+</sup>), і ксантиноксидаза, що використовує як акцептор електронів молекулярний кисень, спричиняючи в такий спосіб утворення активних форм кисню (АФК). Отже, з підвищенням активності ксантиноксидази й утворенням СК відбувається супутнє продукування АФК, які, сприяючи окисленню ліпідів і знижуючи біодоступність оксиду азоту, чинять шкідливий вплив на функцію ендотелію [1]. Крім того, КОР також зумовлює поглинання холестерину ліпопротеїдів низької щільності макрофагами, що сприяє їхньому перетворенню на пінисті клітини, а також має вирішальне значення в патогенезі атеросклеротичних уражень [8] (рис. 2).

Крім того, експериментальні дослідження свідчать про те, що СК під час проникнення до ендотеліальних клітин завдяки відповідним транспортерам зумовлює ендотеліальну дисфункцію [1]. Ще одним потенційним механізмом, який пояснює зв'язок між гіперурикемією та ССЗ, є спричинена відкладеннями уратів активація запалення [12].

З іншого боку, СК має антиоксидантні властивості. Епідеміологічні дослідження показали, що ризик ССЗ є більшим у популяціях з особливо низьким або дуже високим рівнем СК [1, 13]. Також було висунуто гіпотезу, що в пацієнтів із ССЗ підвищення рівня СК можна вважати компенсаторним механізмом підвищеного окисного стресу, наявного за цих станів [1].

Нижче наведено деякі доступні клінічні докази зв'язку між СК та основними ССЗ.

## Артеріальна гіпертензія

За результатами декількох досліджень повідомлено про кореляцію між гіперурикемією та артеріальною гіпертензією [2]. У великій популяції осіб (n=96 606) без факторів ризику чи ССЗ підвищення показників СК у крові асоціювалося зі зростанням ризику розвитку гіпертензії [14]. Згідно з результатами аналізу даних 1720 осіб з артеріальною гіпертензією та без ССЗ, внесених до Проекту амбулаторного моніторингу гіпертензії в Умбрії (Італія), виявлено, що зв'язок між рівнями СК у плазмі та серцево-судинними подіями, серцево-судинною смертю, смертю від усіх причин має вигляд J-подібної кривої з найбільшою частотою подій у квартилях із найнижчими й найвищими рівнями СК у плазмі [15]. Метааналіз, який включав 55 607 пацієнтів (середній вік складав 44 роки), продемонстрував, що ризик розвитку артеріальної гіпертензії зростає на 13% із кожним збільшенням рівня СК на 1 мг/дл [16].

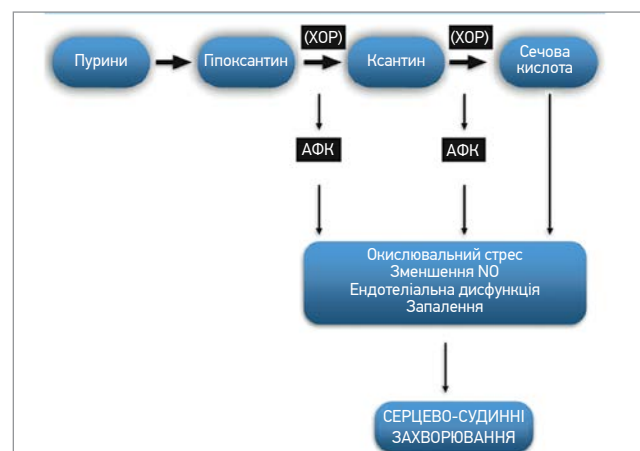


Рис. 1. Роль СК у патогенезі ССЗ



Рис. 2. Основні механізми впливу СК на патогенез ССЗ

Примітка: ГМК – гладком'язові клітини.

Експериментальні дослідження показують, що СК пригнічує вивільнення оксиду азоту з ендотелію та активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), що спричиняє вазоконстрикторний ефект. Цей вплив можна усунути призначенням препаратів, що знижують рівень СК у плазмі. На пізній стадії СК, проникаючи до клітин гладких м'язів судин, індукуює проліферативну відповідь та сприяє атерогенезу. Загалом дослідження на тваринних моделях і клінічні випробування показали, що наявність гіперурикемії (після поправки на інші незалежні фактори ризику) передуює розвитку артеріальної гіпертензії [1, 18]. Дослідження генетичних варіантів гена SLC2A9, який кодує білок-транспортер СК і бере участь у забезпеченні гомеостазу СК, продемонстрував, що зниження рівня СК на кожні 0,44 мг/дл у сироватці крові пов'язане зі зниженням систолічного артеріального тиску 2,2 або 1,5 мм рт. ст. залежно від високого чи низького споживання натрію [19].

Із 2018 року до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії СК внесено до факторів, що впливають на серцево-судинний ризик пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а також у цих рекомендаціях надано пораду оцінювати рівень СК як складову скринінгу гіпертонічної хвороби [20].

## Ішемічна хвороба серця

Численні дослідження свідчать про те, що гіперурикемія корелює з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС). Роттердамське дослідження, проведене за участю пацієнтів без судинних захворювань, продемонструвало, що гіперурикемія пов'язана з підвищеним ризиком інфаркту міокарда й інсульту [21]. Подальший метааналіз показав, що збільшення рівня СК на кожні 1 мг/дл зумовлює зростання ризику ІХС і смертності від усіх причин на 20 і 9% відповідно [22].

Гіперурикемія також є незалежним фактором ризику розвитку субклінічного коронарного атеросклерозу в популяції здорових молодих осіб [23]. У хворих, які вже страждають на ІХС, гіперурикемія асоціюється з підвищеною смертністю та ризиком несприятливих подій [24]. У великому дослідженні пацієнтів із критичним коронарним стенозом ( $\geq 75\%$ ) було виявлено, що гіперурикемія – незалежний предиктор розвитку серцево-судинних подій і смертності від усіх причин [25]. Гіперурикемія також пов'язана з наявністю коронарних бляшок і підвищеним умістом ліпідів [26, 27].

Аналіз даних італійського реєстру START (Stable coronary Artery disease Registry), проведений на пацієнтах із хронічним коронарним синдромом, показав, що вищі показники СК у сироватці крові пов'язані з більшим тягарем ССЗ [28].

Отже, гіперурикемія є станом, пов'язаним із підвищеним ризиком ІХС і несприятливим прогнозом її перебігу.

## Серцева недостатність

Гіперурикемія часто зустрічається в пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). У когорті з 1869 пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку із СН, більше половини (56%) мали підвищений рівень СК ( $\geq 7,4$  мг/дл) [29].

Декілька досліджень показали, що гіперурикемія пов'язана із СН. У дослідженні Framingham Offspring частота СН була в 6 разів вищою в пацієнтів із рівнем СК у верхньому квартилі ( $>6,3$  мг/дл), ніж в осіб із рівнем СК у нижньому квартилі ( $<3,4$  мг/дл) [30]. Подальший метааналіз продемонстрував, що зі збільшенням рівня СК на кожні 1 мг/дл спостерігається зростання ймовірності розвитку СН на 19%, а серед пацієнтів із СН – підвищення показників смертності на 4% [30]. Гіперурикемія також асоціюється з гіршим функціональним класом СН за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, нижчою фізичною здатністю, підвищеним споживанням кисню, діастолічною дисфункцією та кахексією [32-34].

Продовження на стор. 42.

S.A. Di Fusco, L. Castello, G. Marino

## Сечова кислота та серцево-судинні захворювання: докази і терапевтичні підходи

Продовження. Початок на стор. 41.

Найімовірніше, в основі зв'язку між гіперурикемією та СН є посилення КОР, активація РААС і застосування діуретиків, які можуть зменшити виведення СК.

### Миготлива аритмія

Останні дослідження продемонстрували чіткий зв'язок між гіперурикемією та ризиком фібриляції передсердь (ФП) [37]. Дослідження ARIC показало, що підвищений рівень СК у крові асоціюється зі зростанням ризику ФП у 1,16 раза, сильнішим зв'язком між рівнем СК та ФП у жінок [38].

Патогенетичний механізм такого зв'язку остаточно не вивчено, втім, було продемонстровано, що гіперурикемія може відігравати певну роль у ремоделюванні передсердь (як електричного – з укороченням рефрактерного періоду передсердь, так і структурного – з уповільненням провідності), сприяючи створенню контурів повторного входу [39]. Вважають, що ремоделюванню сприяють через запалення, окислювальний стрес, ендотеліальну дисфункцію та активацію РААС.

### Зниження серцево-судинного ризику за допомогою уратзнижувальних препаратів

З огляду на зв'язок між гіперурикемією та серцево-судинним ризиком було проведено чимало клінічних досліджень, спрямованих на вивчення впливу препаратів, які знижують рівень СК, на серцево-судинний ризик [21, 27, 29, 40-42]. Більшість з них було присвячено вивченню інгібіторів ксантиноксидази (фебуксостат, алопуринол), які здатні зменшувати синтез СК.

Результати клінічних досліджень продемонстрували, що алопуринол, крім зниження синтезу СК, зменшує окислювальний стрес і завдяки цьому покращує ендотеліальну функцію [42]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією алопуринол поліпшував потоказалежну вазодилатацію [43].

Селективний інгібітор ксантиноксидази фебуксостат, нещодавно введений у клінічну практику, виявився ефективнішим за алопуринол щодо зниження рівня СК у плазмі [48]. В першому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні було показано, що фебуксостат не поступається алопуринолу щодо частоти серцево-судинних подій, але пов'язаний з підвищенням загальної та серцево-судинної смертності [49]. Втім, цей результат

не був підтверджений подальшими клінічними дослідженнями. Зокрема, рандомізоване відкрите сліпе дослідження FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) не повідомляло про підвищений ризик смерті на тлі застосування фебуксостату. Навпаки, частка смертей у групі фебуксостату виявилася нижчою, ніж у групі алопуринолу [50]. В рандомізованому відкритому сліпому дослідженні кінцевої точки FREED (Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrevEnTy Study) призначення фебуксостату зумовило значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки – церебральних, серцево-судинних, ниркових подій та загальної смертності [51]. Продемонстровано, що фебуксостат сприяє уповільненню прогресування ураження нирок. Результати метааналізу 16 клінічних випробувань (загалом 257 851 пацієнт) свідчать про те, що лікування фебуксостатом асоціюється із кращим загальним результатом без статистично значущої різниці щодо серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин [52]. Інше велике обсерваційне випробування продемонструвало, що терапія фебуксостатом порівняно з алопуринолом не спричиняє підвищення ризику ССЗ або показників смертності в пацієнтів із подагрою та серцево-судинною патологією або без неї [53].

### Практичні настанови щодо управління серцево-судинним ризиком

З огляду на те, що серцево-судинний ризик прогресивно зростає зі збільшенням рівня СК, у клінічній практиці визначення порогових її значень може бути корисним для виявлення пацієнтів підвищеного ризику. В обсерваційному дослідженні URRAH (Uric Acid Right for Heart Health), яке включало дані 22 714 осіб, рівень СК >5,6 мг/дл (що нижче за терапевтичну ціль, зазначену в європейських рекомендаціях із лікування подагри <6 мг/дл) асоціювався з підвищеним ризиком смертності від ССЗ [54, 55].

Згідно з європейськими рекомендаціями з лікування подагри, застосування препаратів, що знижують рівень СК, показано всім пацієнтам із рецидивувальними епізодами подагри (>2/рік), уратною артропатією або літіазом сечовивідних шляхів, обумовленим відкладанням уратів. Ранній початок

терапії показаний також молодим пацієнтам (віком <40 років) з особливо високим рівнем СК (>8 мг/дл) або супутніми ССЗ (артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, ІХС, СН) [55]. Як підкреслюється в останніх рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR), відтермінування початку лікування гіперурикемії спричиняє постійне зростання рівня СК, що може мати шкідливий вплив на серцево-судинну систему та нирки. Під час лікування слід проводити періодичний моніторинг рівня СК, який варто підтримувати на рівні <6 мг/дл. Із метою пришвидшення розчинення уратних відкладень слід розглянути жорсткішу терапевтичну ціль (<5 мг/дл) [55].

Прийом усіх препаратів, що знижують рівень СК, варто розпочинати з найнижчої дози та титрувати до цільової. Значення СК <6 мг/дл необхідно підтримувати впродовж усього життя.

Відповідно до міжнародних рекомендацій за нормальної функції нирок препаратом першого вибору є алопуринол. Його призначення розпочинають з дози 100 мг/добу, збільшуючи її за потреби на 100 мг/добу кожні 2-4 тиж (середня доза – 300 мг) [55, 56].

Якщо за допомогою алопуринолу цільових рівнів СК досягти не вдається, препарат слід замінити фебуксостатом або іншим урикозуричним засобом (рис. 3).

Фебуксостат також показаний за поганої переносимості алопуринолу. Що стосується зниження рівня СК у сироватці крові, то добова доза фебуксостату в 40 мг порівнюється з дозою в 300 мг алопуринолу, досягаючи вираженішого (порівняно з алопуринолом) зниження при терапевтичних дозах 80 та 120 мг/день [57].

### ВИСНОВКИ

СК може активувати різні патофізіологічні механізми, які беруть участь у патогенезі ССЗ. Наявність доказів зв'язку між високим рівнем СК і факторами ризику / ССЗ свідчить про можливу причинну роль СК у генезі / прогресуванні серцево-судинної патології. Сьогодні медикаментозна корекція рівня СК показана лише за наявності гіперурикемії або її клінічних проявів в анамнезі. Втім, уратзнижувальну терапію слід розглядати на ранніх стадіях у пацієнтів із ССЗ, а також в осіб із факторами ризику.

### ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку фебуксостат представлений препаратом **Подафєб виробництва АТ «Київський вітамінний завод»**. Це єдиний фебуксостат українського виробництва. Подафєб випускається в таблетках із дозуванням по 80 та 120 мг, що полегшує титрування. Препарат показаний для лікування пацієнтів із хронічною гіперурикемією при захворюваннях, які супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артриту на цей час чи в анамнезі, а також для терапії та профілактики гіперурикемії в дорослих пацієнтів, котрі отримують хіміотерапію щодо гематологічних злоякісних новоутворень із помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини. **Слід зазначити, що Подафєб є біоеквівалентним оригінальному фебуксостату.**

Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, фебуксостат є препаратом другої лінії уратзнижувальної терапії при гіперурикемії та подагрі. Він також може використовуватися при непереносимості алопуринолу (FitzGerald J.D. et al., 2020). Варто зауважити, що фебуксостат дозволено приймати пацієнтам із хронічною хворобою нирок, оскільки він метаболізується печінкою. Крім того, фебуксостат має доведені ренопротективні властивості (Kim S. et al., 2017).

Di Fusco S.A., Castello L., Marino G. et al. Statement ANMCO: Acido urico e malattie cardiovascolari: evidenze e approccio terapeutico. Gital Cardiol/VOL 24/Giugno 2023.

Адаптований переклад з італ. **Наталії Александрук**

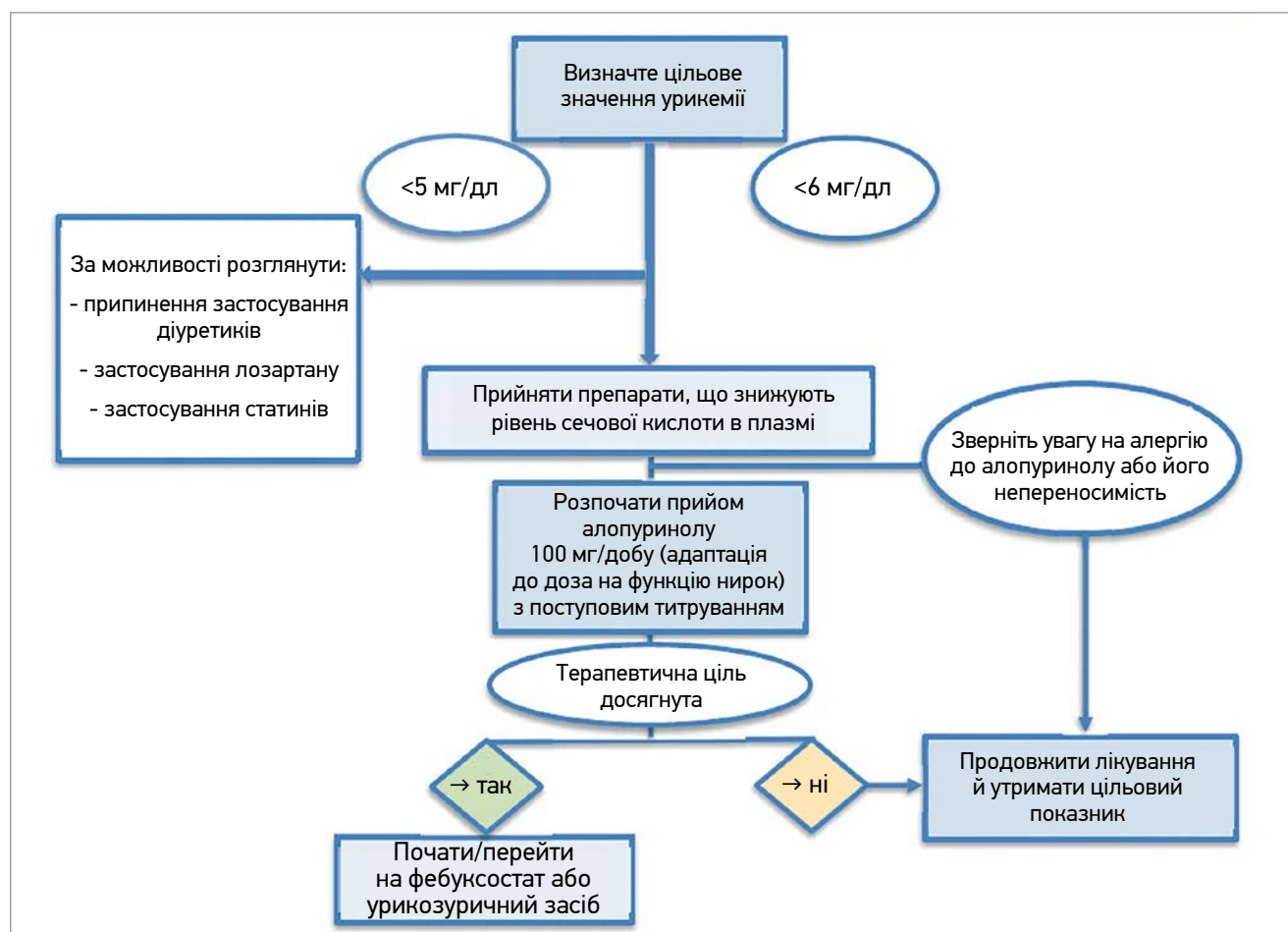


Рис. 3. Алгоритм призначення препаратів, що знижують рівень СК

# Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ\*



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

- **Подафєб є біоеквівалентним оригінальному препарату**
- **Подафєб — єдиний фебуксостат українського виробництва повного циклу<sup>1,2</sup>**



<sup>1</sup> <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=8548653ESB7E5244C25882D006902A7>  
<sup>2</sup> <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=58129090E0E487BC25882D006C249E>

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

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

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



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість Без компромісів!*



# 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 порожнині<sup>1</sup>



1  
таблетка  
НА ДОБУ  
10 мг<sup>1</sup>

1  
таблетка  
НА ДОБУ  
20 мг<sup>2</sup>

## Ніксар®

### 10 мг

Призначений для застосування дітям віком  
від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг (kg).

Біластин

**10 таблеток,  
що диспергуються в ротовій порожнині**

Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

**Від 6 до 11 років<sup>1</sup>**

## Ніксар®

Біластин

10 таблеток

Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

**з 12 років<sup>2</sup>**

**Біластин 1 раз на добу для дітей (10 мг<sup>1,+</sup>),  
підлітків та дорослих (20 мг<sup>2,++</sup>)**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. Фармакологічна 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 (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно 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 середніми або тяжкими порушеннями 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 Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Лейцігер 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 біластин 10 мг. Фармакологічна 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 помірними або тяжкими порушеннями 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 Логістікс 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 затверджено 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\_NIK-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 88.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**