



Доктор медичних наук, професор
Людмила Венгер



**Нове в офтальмології:
у полі зору —
рефракційні виклики**

Читайте в рубриці **Офтальмологія**
на сторінці **10**

Доктор медичних наук, професор
Юлія Дєєва



**Гострі захворювання
ЛОР-органів
та їхні ускладнення**

Читайте на сторінці **17**

Доктор медичних наук, професор
Юрій Марушко



**АльпеКід ХЕПІ ДРІНК:
природне рішення
для комфорту
маленьких животиків**

Читайте на сторінці **24**

Кандидат медичних наук
Ілона Караванська



**Інфекційний ендокардит
у загальній практиці:
клінічні прояви
та діагностика**

Читайте на сторінці **29**

Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистилат суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона



**ПРИ ГОСТРОМУ
СИНУСИТІ ЗНАЧНЕ
ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ
ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В
АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²**

1 капсула

**2 показання
(бронхіт та синусит)^{1*}**



**Більше інформації
на сайті**



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Фармакотерапевтична група. Код АТХ R05C. Відраховувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Склад Респеро Миртолу: 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. Склад Респеро Миртолу Форте: 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. Показання. У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит), кашльові та жовчовивідних шляхів, тяжкі порушення функції печінки. Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртолу рекомендується приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендується приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 2 капсули 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендується при довготривалій терапії. Для поліпшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати додатково 2 капсули Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу): при клінічній картині гострого запалення дітям рекомендується приймати по 1 капсулі 4-5 разів на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном; при хронічному процесі приймати по 1 капсулі 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендується при довготривалій терапії; для поліпшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Препарату застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртолу Форте рекомендується

приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендується при довготривалій терапії. Для поліпшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу Форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарату застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. Рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) можуть виникати більшість нудота і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипки на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовтяки і сечовий ланцюг хвороби. Виробник. Г. Польша-Боскамп GmbH & Co. KG, K.G./Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kiler Strasse 11, 25551 Хольцхофен, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. Pfl.Nr.4948/01/01, 494948/01/02. Для докладної інформації дивитись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертатись за адресою: Представництво Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГбХ в Україні, 02098 м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Walkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis—results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinootologie. 1997;76(1):23–27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багаторівневого дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів, для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групу застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групу застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірної олії щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії ЦА-RES-02-2023-V1-Print. Затверджено 22/02/2023



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЯКЩО ЦЕ COVID - ПРИЗНАЧАЙТЕ

Паксловід™

(нірматрелвір 150 мг | ритонавір 100 мг)
таблетки | таблетки

Починайте лікування препаратом Паксловід протягом перших 5 днів від появи симптомів, якщо у пацієнта¹:

- Позитивний тест на COVID-19
- Є ризик прогресування COVID-19 до тяжкої форми



Оральний протеазний інгібітор, створений для лікування COVID-19 в домашніх умовах.

Паксловід™

(нірматрелвір 150 мг | ритонавір 100 мг)
таблетки | таблетки

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Паксловід, Наказ МОЗ України №1599 від 08.09.2023. Реєстраційне посвідчення №UA/20163/01/01.

ПАКСЛОВІД (Нірматрелвір/ Ритонавір), таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетка рожевого кольору, вкрита плівковою оболонкою, містить нірматрелвіру 150 мг. 1 таблетка білого кольору, вкрита плівковою оболонкою, містить ритонавіру 100 мг. По 4 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг та по 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг у блистері, по 5 блистерів у картонній упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: Паксловід показаний для лікування коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) у дорослих, які не потребують оксигенотерапії та належать до групи підвищеного ризику погіршення стану до тяжкої форми COVID-19. Спосіб застосування: Рекомендована доза становить 300 мг нірматрелвіру (дві таблетки по 150 мг) і 100 мг ритонавіру (одна таблетка 100 мг) одночасно. Цю дозу слід застосовувати перорально кожні 12 годин протягом 5 днів. Лікування препаратом Паксловід слід розпочати якнайшвидше після встановлення діагнозу COVID-19 і протягом 5 днів після появи симптомів. Рекомендується пройти повний курс терапії тривалістю 5 днів, навіть якщо після початку лікування препаратом Паксловід пацієнт потребує госпіталізації через тяжку або критичну форму COVID-19. У разі відхилення від установленної схеми лікування до 8 годин пацієнт має якнайшвидше прийняти пропущену дозу та повернутися до звичайного графіку застосування препарату. Якщо відхилення перевищує 8 годин, пацієнт не має приймати пропущену дозу та йому треба прийняти чергову дозу згідно звичайного графіку. Пацієнт не має застосовувати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену. Пацієнти з порушенням функції нирок легкого ступеня (рШКФ від ≥ 60 до < 90 мл/хв) не потребують корекції дози препарату. Дозу препарату Паксловід для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (рШКФ від ≥ 30 до < 60 мл/хв) слід зменшити до 150 мг/100 мг нірматрелвіру / ритонавіру кожні 12 годин протягом 5 днів (більш детально - див інструкцію). **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі «Склад». Прийом лікарських засобів, кліренс яких суттєво залежить від активності ферменту CYP3A і підвищення концентрації яких пов'язане із серйозними та/або небезпечними для життя реакціями. Лікування препаратом Паксловід не можна розпочинати одразу після припинення застосування індукторів CYP3A4 через їх відкладений ефект. Для визначення відповідного часу початку лікування препаратом Паксловід необхідно застосувати багатодисциплінарний підхід, який урахуватиме відкладений ефект нещодавно завершеного застосування індуктора CYP3A та необхідність розпочинати лікування препаратом Паксловід протягом 5 днів після появи симптомів COVID-19 (більш детально - див інструкцію). **Побічні реакції:** Під час лікування препаратом Паксловід найчастіше фіксувалися такі побічні реакції: дисгевзія (5,6%), діарея (3,1%), головний біль (1,4%) і блювання (1,1%) (більш детально - див інструкцію). **Особливості застосування:** Початок застосування Паксловід (інгібітора CYP3A) пацієнтами, які отримують лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A, або початок застосування лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A, пацієнтами, які вже отримують Паксловід, може підвищити концентрацію у плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються CYP3A. Під час терапії препаратом Паксловід було зафіксовано випадки анафілаксії та інші реакції гіперчутливості. У разі виникнення ознак і симптомів клінічно значущої реакції гіперчутливості або анафілаксії слід негайно припинити застосування препарату Паксловід і призначити відповідне лікування та/або підтримувальну терапію. Тому, пацієнтам із захворюваннями печінки, відхиленнями від норми показників печінкових проб або гепатитом призначати препарат Паксловід слід з обережністю (більш детально - див інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Паксловід (нірматрелвір / ритонавір) - це потужний інгібітор CYP3A, який підвищує концентрацію в плазмі крові лікарських засобів, які переважно метаболізуються CYP3A. Таким чином, одночасне застосування нірматрелвіру / ритонавіру з лікарськими засобами, кліренс яких суттєво залежить від активності ферменту CYP3A і підвищення концентрації яких пов'язане із серйозними та/або небезпечними для життя реакціями, протипоказано. Одночасне застосування Паксловід із субстратом CYP2D6 може збільшити концентрацію субстрату CYP2D6. Паксловід може індукувати глюкуронідацію та окислення за допомогою ізоферментів CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C19, таким чином посилюючи біотрансформацію деяких лікарських засобів, які метаболізуються цими шляхами, а також може призвести до зменшення системної дії таких лікарських засобів, що може знизити лікувальний ефект або скоротити його тривалість (більш детально - див інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Нірматрелвір - пептидоміметичний інгібітор головної протеази коронавірусу SARS-CoV-2, також відомої як 3C-подібна протеаза або протеаза nsp5. Пригнічення Mrp0 вірусу SARS-CoV-2 робить білок нездатним до процесингу попередників поліпротеїну, що запобігає реплікації вірусу. Ритонавір пригнічує CYP3A-опосередкований метаболізм нірматрелвіру, і тим самим забезпечує підвищення концентрації нірматрелвіру в плазмі крові (більш детально - див інструкцію). Категорія відпуску: за рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/20163/01/01 від 08.09.2023 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1599. За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні, 03038, м. Київ, вул.Грінченка 4В. Тел. (044) 391-60-50. З питань медичної інформації звертайтеся на електронну адресу MedInfo.Ukraine@pfizer.com

PP-C1D-UKR-0008

За додатковою інформацією звертайтеся у:
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні,
03038, м. Київ, вул.Грінченка 4В. Тел. (044) 391-60-50.
<https://www.pfizer.ua/>



О.А. Голубовська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Противірусна терапія COVID-19

Від моменту появи перших випадків коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі постійно змінювалися підходи до її лікування. Перші рекомендації з'явилися ще в Китаї за відсутності рандомізованих клінічних досліджень, що є цілком зрозумілим, адже для отримання їхніх результатів потрібен час, якого в умовах тотального та швидкого поширення хвороби просто не могло бути. Перші рекомендації ґрунтувалися на історичному досвіді застосування методів терапії хвороби, спричиненої 2002 року SARS-CoV-1 (гідроксихлорохін), вірусом Зіка (азитроміцин). Перші настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) забороняли використання глюкокортикоїдів (ГК), окрім випадків септичного шоку. Проте надалі чимраз частіше з'являлися публікації щодо ефективності (або неефективності) тих чи інших методів лікування цієї хвороби.

Слід розуміти, що відсутність ефективності різних методів терапії в багатьох клінічних дослідженнях, які було проведено на початку пандемії в період справжнього колапсу систем охорони здоров'я, пов'язана з некоректним дизайном протоколів лікування та/або неможливістю здійснення коректних досліджень унаслідок надзвичайних навантажень на медичний персонал. Зокрема, перші дослідження щодо застосування противірусного засобу ремдесивір не показали зменшення летальності у хворих, і тому цей препарат, який був найдоступнішим на початку пандемії, не був рекомендований ВООЗ [1]. Після того як було змінено протокол дослідження й ремдесивір призначався на першому тижні від дебюту клінічних симптомів, результати показали зниження на 87% ризику госпіталізації та смерті від усіх причин протягом 28 днів від початку хвороби [2]. Незважаючи на заперечення ВООЗ, Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) затвердило цей препарат як перший у світі для лікування саме COVID-19 ще 2021 року, й тільки наприкінці квітня 2022 року він увійшов і в протоколи ВООЗ як ефективний препарат для раннього лікування нової коронавірусної інфекції. Згідно з оновленими рекомендаціями ВООЗ від 22 квітня 2022 року для пацієнтів із нетяжкою формою COVID-19 із найвищим ризиком госпіталізації рекомендовано лікування ремдесивіром якомога

швидше після появи симптомів, в ідеалі впродовж 7 днів [3]. Надалі було отримано докази ефективності інших противірусних ліків – нірматрелвіру/ритонавіру (Паксловіду), молнупіравіру та моноклональних антитіл. Звісно, пероральні противірусні засоби є пріоритетними, оскільки не потребують госпіталізації, але стали вони доступними лише більш ніж за 2 роки після початку пандемії.

Вітчизняний протокол було створено відповідно до Закону України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», у якому, зокрема, зазначено, що «в інтересах лікування особи, хворої на COVID-19, підтверджену за результатами лабораторного тестування, можуть також застосовуватися методи лікування та/або профілактики COVID-19, якщо такі методи профілактики та/або лікування допущені офіційним органом Сполучених Штатів Америки, країн – членів Європейського Союзу, Великої Британії, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади, Китайської Народної Республіки, Держави Ізраїль до застосування при лікуванні та/або профілактиці COVID-19 у відповідній країні або на території Європейського Союзу відповідно до рішення центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику в галузі охорони здоров'я, за умови отримання згоди на медичне

втручання відповідно до цих основ». Цей закон дав нам змогу створити нормативний документ (Наказ Міністерства охорони здоров'я № 722 від 28 березня 2020 року), який дозволяє (а не зобов'язує!) призначати хворим те лікування, котре призначають у світі. Особливостями цього документа є те, що в разі госпіталізації лікар має право призначати ті чи інші найефективніші методи терапії, зважаючи на динаміку розвитку клінічних симптомів і лабораторних показників, а на амбулаторному етапі акцент робиться на симптоматичній і противірусній терапії [4].

Відомо, що класичний перебіг COVID-19 має чітку стадійність і циклічність: інкубаційний період, початковий період, період розпаду захворювання, період реконвалесценції та постковідний період (відзначається не в усіх хворих). Клініцистам дуже важливо розрізняти ці стадії, тому що спрямованість терапії в різних фазах є діаметрально протилежною (рис.).

Початковий період відповідає стадії вірусемії та частіше триває 5-9 днів. У цей період найефективнішим є призначення противірусних препаратів прямої дії, моноклональних антитіл проти SARS-CoV-2, оскільки зниження вірусного навантаження, безперечно, є тим чинником, який зменшує агресивність наступної, імунної фази або взагалі запобігає її розвитку [5].

У нашій країні з метою противірусного лікування наразі призначають

згідно з протоколом ремдесивір і фавіпіравір, а з квітня 2022 року – нірматрелвір/ритонавір, молнупіравір. Важливо розуміти, що ремдесивір, фавіпіравір і молнупіравір є препаратами етіотропної терапії, але неспецифічної, тому що пригнічують реплікацію багатьох РНК-вмісних вірусів. На цій стадії хвороби категорично забороняється застосування ГК й інших імуносупресивних препаратів, оскільки це призводить до пролонгації реплікації вірусу та, відповідно, може провокувати надалі тяжкий перебіг захворювання.

Формулювання про застосування противірусних засобів для лікування хворих «із нетяжкою формою захворювання та високим ризиком госпіталізації», як це зазначено в рекомендаціях ВООЗ, на нашу думку, є невдалим, оскільки ми не можемо оцінити на початковому етапі тяжкість перебігу захворювання, а можемо оцінити тільки стан хворого на момент огляду. Тяжкість перебігу будь-якого інфекційного захворювання залежить найперше від патогенності та вірулентності збудника, отриманої хворим дози та реакції його імунної системи. Єдине, на що ми можемо ефективно вплинути в разі розвитку патологічного стану, – це зменшення вірусного навантаження шляхом призначення етіотропного лікування. Звичайно, специфічніші препарати мають вираженіший клінічний ефект і запобігають розвитку не тільки тяжких ускладнень, але й наслідків захворювання. Зокрема, в травні 2023 року в журналі The Lancet було опубліковано дослідження, котре показало, що застосування нірматрелвіру/ритонавіру знижувало ризик розвитку затяжної коронавірусної інфекції на 26%, молнупіравіру – на 14% [6]. Згідно з міжнародними рекомендаціями противірусні препарати доцільно призначати всім хворим із клінічними симптомами, втім, оскільки існує певний їх дефіцит за такої кількості хворих, насамперед вони мають призначатися групам ризику тяжкого перебігу захворювання [7].

Натепер єдиним препаратом саме специфічної дії на SARS-CoV-2 є нірматрелвір/ритонавір (Паксловід). Це перший пероральний препарат із групи інгібіторів протеази вірусу (3С-подібна протеаза, 3CLpro чи MPro). Білки коронавірусу розщеплюються протеазами: 3CLpro проводить розщеплення за 11 сайтами, папаїноподібна протеаза (PLpro) – за 3 сайтами.

Продовження на стор. 6.

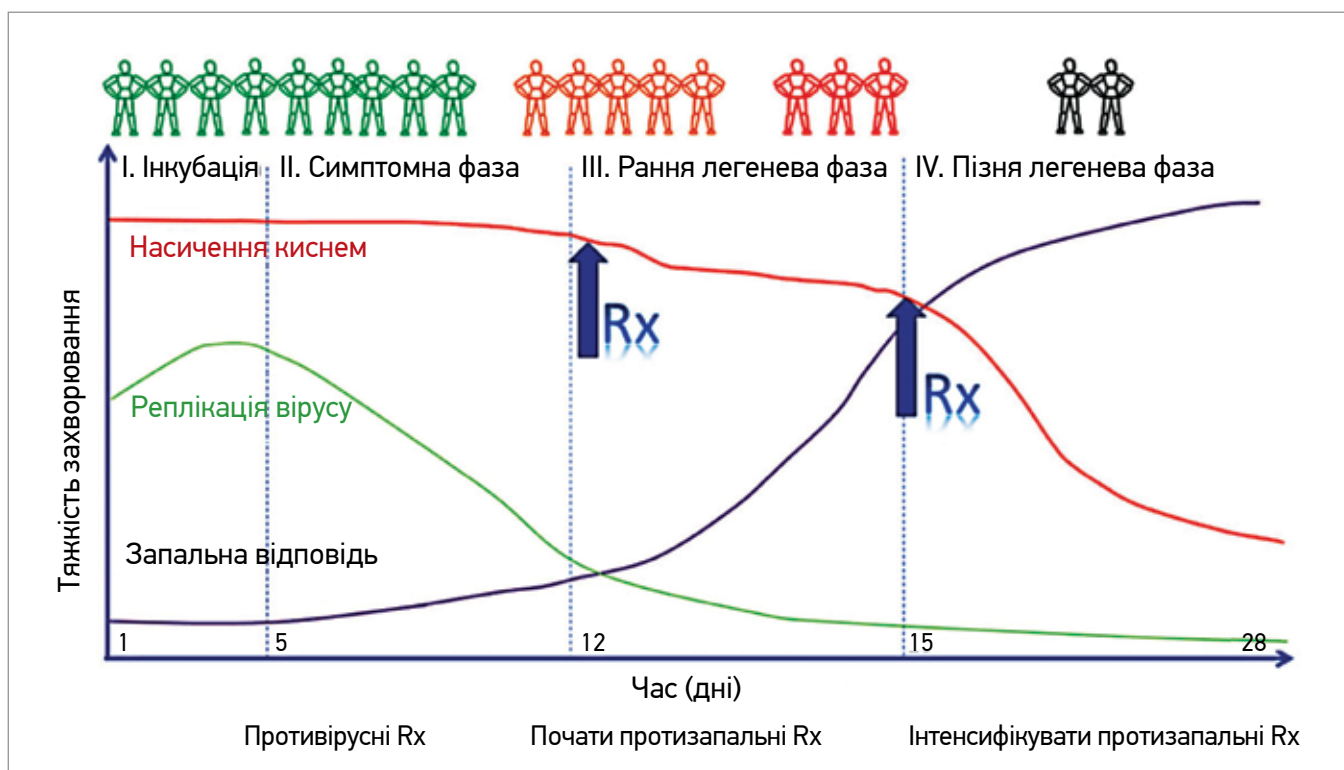
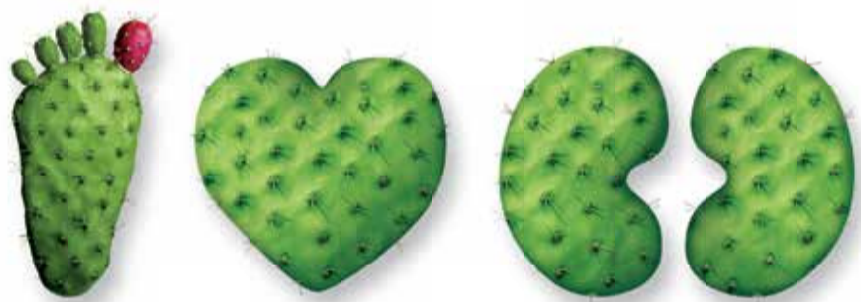


Рис. Основні стадії розвитку COVID-19 і методи їх лікування (адаптовано за FLCCC Alliance – COVID-19 Management Protocol; режим доступу: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols---A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf>)

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

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



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

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

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

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

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

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

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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Подагра з раннім початком: клінічні особливості терапії

Подагра є найпоширенішим запальним артритом у дорослих, що уражає ≈41,2 млн людей у всьому світі [1]; її ризик зростає з віком, але в частки пацієнтів подагра розвивається в ранньому віці. Так, від 600 000 до 700 000 хворих у США мають подагру з раннім початком (ППП), під якою розуміють перший напад у віці <40 років [2]. У рекомендаціях із лікування подагри Американської колегії ревматологів (ACR, 2020) [3] не надано конкретних порад щодо лікування ППП. Натомість Європейський альянс ревматологічних асоціацій (EULAR) [4] і Британське товариство ревматологів [5] рекомендують швидкий початок уратознижувальної терапії (УЗТ) у пацієнтів із діагностованою подагрою віком <40 років.

Нещодавно в журналі *Rheumatology Therapy* опубліковано систематичний огляд літератури, спрямований на краще розуміння характеристик пацієнтів із ППП [6]. Автори розглянули статті та презентації останніх років на головних конференціях ревматологів (2016 – серпень 2022), присвячені темі ранньої подагри. Із 283 виявлених публікацій 17 увійшли до цього огляду. З них 6 досліджень присвячено вивченню генетичного компонента ППП [7-12], 10 зосереджені на клінічному перебігу ППП [13-22], а 1 дослідження містило обидва аспекти [23]. Із клінічних досліджень 6 мали ретроспективний характер, 3 – були проспективними. Ще 2 випробування засновано на аналізі страхових випадків.

ППП була визначена як встановлений діагноз подагри або перша гостра маніфестація подагри у віці до 40 років у 7 дослідженнях. У решті досліджень раннім вважали захворювання у віці <30 років. Із 9 досліджень, за даними медичної документації, подагру визначали за критеріями ACR/EULAR у 5 випробуваннях.

Клінічні риси хворих на ранню подагру

Одинадцять публікацій містили порівняння груп хворих на ППП, а також хворих на звичайну подагру із залученням пацієнтів із Франції, Китаю, Кореї, Тайваню, США. Середній вік при первинному діагнозі чи першому загостренні подагри коливався від 23,5-32,8 року у пацієнтів із раннім початком до 47,8-61,0 року в хворих зі звичайним початком захворювання. Частка пацієнтів чоловічої статі була високою як у когортах ППП (96,7-100%), так і в когортах звичайної подагри (71,0-97,3%), але вищою серед хворих із ППП [6].

Тягар супутніх захворювань виявився незмінно меншим у пацієнтів із ППП, ніж у хворих зі звичайною подагрою. У дослідженнях з аналізом медичних даних гіпертонія, діабет, гіперліпідемія/дисліпідемія, захворювання коронарних артерій і хронічна хвороба нирок (ХХН) були менш поширені в пацієнтів із ППП. Наприклад, дослідження на основі аналізу страхових випадків пацієнтів із подагрою в США показали нижчу поширеність у когортах ППП гіпертонії (34 проти 77%), серцево-судинних захворювань (% не наведено), цукрового діабету 2 типу (13 проти 39%) та ХХН (5 проти 20%) на момент кодування первинного діагнозу подагри [21]. Схожі тенденції спостерігалися в дослідженнях з аналізом медичних записів у популяціях Китаю та Франції.

Рівень ожиріння, навпаки, виявився вищим у пацієнтів із ППП, ніж у хворих зі звичайним початком подагри, за винятком даних із Франції, де співвідношення було однаковим [17]. Середній індекс маси тіла (ІМТ) був схожим між популяціями ППП і звичайною подагрою, за винятком даних із США, де ІМТ виявився вищим у хворих на звичайну подагру.

Особливості перебігу ранньої подагри

У 8 із 9 ретроспективних досліджень медичних даних (88,9%) автори повідомили про важчий перебіг ППП порівняно з подагрою з пізнішим початком. Цей висновок ґрунтувався на рівні сечової кислоти (СК) на момент встановлення діагнозу, тривалості подагри та частках пацієнтів із гострим нападом подагри, поліартикулярним захворюванням, тофусами. Також ураховували, чи досягався цільовий рівень СК у результаті оральної УЗТ [6].

У пацієнтів із ППП і звичайною подагрою тривалість захворювання (6,9 проти 6,5 року відповідно) та частка хворих із тофусами (29,9 проти 30,5%) були схожими. Однак рівень СК на момент діагностики виявився вищим у пацієнтів із ППП у 8 із 9 досліджень (88,9%). Окрім того, менше хворих з ранньою подагрою досягали цільового

рівня СК у результаті УЗТ (39,1 проти 50,3%). В одному французькому дослідженні автори також відзначили, що пацієнти із ППП потребували вищої дози фебуксостату для досягнення цільового рівня СК, хоча точна інформація про дозування не була надана [20]. Загалом частка хворих, у яких застосовували УЗТ, була вищою в групах ППП, ніж у пацієнтів зі звичайним початком подагри, в дослідженні з США (87,0 проти 67,9%) [15] та в 1 французькому дослідженні (68,9 проти 67,9%) [17]. У тій самій французькій когорті пацієнтів тривалість УЗТ також була довшою в групі ППП (11,3 проти 6,6 року).

Чотири із 6 досліджень (67%), в яких повідомлялося про деталі загострення подагри, свідчили про ознаки тяжкого ураження суглобів у пацієнтів із ППП. Зокрема, в них частіше виникали напади подагри, у більшій частці хворих були ≥2 загострення на рік, більше пацієнтів мали багатосуглобове загострення, причому це відзначалося в різних частинах світу (одна когорта із США, дві французькі та одна китайська). В китайському дослідженні підраховано, що пацієнти із ППП також мали більше залучених суглобів, ніж особи із групи звичайної подагри (в середньому 5,2 проти 3,8) [13].

Генетика ППП

Під час систематичного огляду літератури було виявлено 6 повноформатних публікацій та 1 реферат на тему генетичних чинників ранньої подагри. Характеристики пацієнтів та/або перебігу подагри стисло описано в аспекті мутацій трьох генів: *ABCG2* [7-11], *SLC* [11, 12] та *ALDH* [11]. Хоча ці мутації рідко зустрічаються в загальній популяції, ½ невеликої когорти пацієнтів із ППП (7 із 26 хворих, 27%) мала «ймовірно патогенну» мутацію *ABCG2*, *SLC* або *ALDH* [11]. Крім того, майже всі включені до огляду дослідження показали, що пацієнти із ППП частіше мали подагру в сімейному анамнезі, ніж у популяції звичайної подагри: за даними дослідження в США, 20,3 проти 11,0% [15]; у Франції, за даними 1 дослідження, 38,1 проти 16,7% [17], іншого – 60,6 проти 24,6% [20]; схожі результати за даними 3 китайських випробувань.

При подальшому аналізі виявилось, що найсильніший зв'язок із ППП має мутація *ABCG2*. За даними Zaidi та співавт. [7], мутація *ABCG2* rs2231142 була сильно пов'язана з розвитком подагри у віці <35 років. Окрім того, в усіх обстежених популяціях у пацієнтів із мутацією *ABCG2* частіше діагностували подагру у віці <40 років (відношення шансів 1,60; 95% довірчий інтервал від 1,41 до 1,83).

Узагальнення результатів та їхня клінічна інтерпретація

Цей систематичний огляд літератури виявив виражені та послідовні відмінності щодо генетичної схильності, тяжкості перебігу подагри, а також загального стану здоров'я пацієнтів при діагностиці подагри в різному віці. Хворі на подагру з раннім дебютом мали загалом тяжче захворювання, яке гірше реагувало на лікування, порівняно з пацієнтами зі звичайним початком подагри у віці >40 років. Характерні риси ППП включали вищу частоту загострень, багатосуглобове ураження та/або гіперурикемію, яка була стійкішою до пероральної УЗТ. Ці висновки узгоджено між китайською, французькою, корейською, північноамериканською популяціями та підтримуються генетичними дослідженнями, які дозволяють припустити, що аномалії ниркового транспортера уратів, зокрема *ABCG2*, відіграють певну роль у розвитку ППП.

Пацієнти із ППП мали загалом вищий рівень СК і рідше досягали цільового рівня СК під час УЗТ. Це також може бути наслідком генетичних мутацій, пов'язаних із подагрою. Мутації можуть спричинити

нижчу ефективність інгібіторів ксантиноксидази, які уповільнюють вироблення уратів, але не посилюють їхнє виведення. Зокрема, наявність поліморфізму, який викликає функцію гена *ABCG2*, була пов'язана з недостатнім зниженням рівня СК у відповідь на алопуринол, імовірно, тому що ця мутація впливає не лише на транспорт уратів, а й на транспортування алопуринолу до клітини.

Пацієнти із ППП викликають цікавість в аспекті вивчення системних позасуглобових проявів подагри. Публікації, включені до огляду, показали, що хворі з ППП, порівняно з пацієнтами зі звичайним початком подагри, мали стабільно менше кардіометаболічної та ниркової супутньої патології (насамперед гіпертонії, діабету, ішемічної хвороби серця і ХХН). Відомо, що розпочата пероральна УЗТ за рекомендаціями ACR зумовлює покращення функції артеріального ендотелію, знижує рівень системного запалення, наявного в хворих на подагру навіть у періоди між загостреннями. З огляду на те що зазначені супутні захворювання мають запальний компонент у патогенезі та що напади подагри піддають пацієнтів ризику подальших серцево-судинних подій, а також те, що об'єм уратних відкладень корелює із серцево-судинним ризиком і загальною смертністю, системне запалення в хворих на подагру спричиняє значний інтерес, заслуговує на подальше вивчення.

Показники ожиріння були вищими в пацієнтів із ППП, ніж у хворих зі звичайним початком подагри в усіх обстежених популяціях із США та Китаю. Цей висновок корелює з результатами інших досліджень, які показують, що ожиріння – незалежний фактор ризику розвитку подагри, що асоціюється з молодшим віком початку. Натомість обидві французькі популяції обстежених пацієнтів мали схожу поширеність високого ІМТ/ожиріння в пацієнтів із ППП і звичайною подагрою. Ця невідповідність між французами та іншими популяціями може бути пов'язана з низьким загальним рівнем ожиріння у Франції на час збору даних: ≈15% у 2017 році [24].

У підсумку отримані результати свідчать про те, що ППП пов'язана з генетичними дефектами транспорту уратів, є більш стійкою до УЗТ і зумовлює важчий тягар хвороби. Тому раннє звернення до ревматолога та УЗТ за стратегією «до досягнення цілі» (тобто до рівня СК <6 мг/дл за сучасними рекомендаціями [3-5]) може принести користь пацієнтам із ППП. Ба більше, оскільки в пацієнтів із ППП спостерігається менше кардіометаболічних супутніх захворювань на момент встановлення діагнозу, це слід розцінювати як потенційне вікно терапевтичних можливостей для послаблення кардіометаболічних ризиків шляхом більш агресивної УЗТ і ретельного контролю рівня СК. Для проведення УЗТ доцільно обирати більш дієвий інгібітор ксантиноксидази фебуксостат, який продемонстрував переконливі переваги над алопуринолом за швидкістю досягнення й утриманням цільового рівня СК крові в контрольованих клінічних дослідженнях [25].

ВИСНОВКИ

- Діагноз подагри в ранньому віці (<40 років) часто передував виникненню серцево-метаболических та ниркових супутніх захворювань, котрі були менш поширеними на момент встановлення діагнозу, ніж у пацієнтів зі звичайним початком подагри.

- Хворі з ранньою подагрою мали важчий перебіг захворювання (більше загострень, багатосуглобове ураження), вищу концентрацію уратів у сироватці до терапії, гіршу відповідь на УЗТ, а також більшу частоту генетичних мутацій транспортера уратів, ніж у звичайних пацієнтів із подагрою.

- Раннє скерування до ревматолога для ретельного підбору лікування може бути корисним для пацієнтів із ППП завдяки потенційному «вікну можливостей», коли належний контроль над СК здатен запобігти стражданням, зменшити супутній тягар для здоров'я в молодих пацієнтів, які десятиліттями житимуть з подагрою та її наслідками.

Своєчасно розпочата інтенсивна УЗТ, зокрема з використанням фебуксостату, може запобігти прогресуванню подагри та подальшій кардіометаболічній коморбідності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

О.А. Голубовська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Противірусна терапія COVID-19

Продовження. Початок на стор. 3.

У результаті утворюються 16 зрілих неструктурних білків, у тому числі РНК-залежна РНК-полімераза (RdRp) – фермент, що копіює вірусний геном. 3CLpro – цистейнова протеаза з двома N-кінцевими доменами, між якими розташована активна ділянка з каталітичною парою амінокислотних залишків His-Cys. Паксловід зв'язується із залишком цистеїну (Cys145). До речі, прототип цього препарату було розроблено ще 2003 року як інгібітор головної протеази збудника атипової пневмонії SARS-CoV-1. У доклінічних дослідженнях нірматрелвір не продемонстрував ознак мутагенної дії [8].

Рандомізоване дослідження EPIC-HR продемонструвало, що початок лікування нірматрелвір/ритонавіром негоспіталізованих дорослих із легкою та середньотяжкою COVID-19 протягом 5 днів після появи симптомів знижує ризик госпіталізації або смерті від усіх причин протягом 28 днів від початку хвороби на 89% порівняно з плацебо. Паксловід також забезпечував полегшення м'язових болю, задишки та головного болю на 3 дні раніше, ніж плацебо. Одночасне застосування ритонавіру підвищує біодоступність нірматрелвіру шляхом уповільнення його метаболізму за допомогою CYP3A. У цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази 2/3 оцінювали ефективність, вірусне навантаження та безпеку препарату Паксловід серед негоспіталізованих дорослих із симптомами COVID-19, які мали високий ризик прогресування до тяжкого захворювання. Усього в дослідженні взяли участь 2246 пацієнтів, середній вік – 46 років, 51% – чоловіки, 47% пацієнтів мали негативний результат на антитіла до SARS-CoV-2, а 66% почали терапію протягом 3 днів після появи симптомів [9]. Установлено, що пацієнти мають отримати 5-денний курс лікування нірматрелвіром/ритонавіром, оскільки коротший курс може бути пов'язаний із виникненням мутацій, стійких до нірматрелвіру. У деяких звітах описано рецидиви симптомів COVID-19 у пацієнтів, які завершили лікування нірматрелвіром, підсиленням ритонавіром. Частота, механізм і клінічні наслідки цих подій поки що невідомі, але вони мають доброякісний характер.

22 грудня 2021 року FDA видало дозвіл на екстрене використання Паксловіду для лікування COVID-19. Цей препарат є також ефективним проти варіанта SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) і його субваріантів. За призначення необхідно враховувати численні лікарські взаємодії (<https://www.covid19-druginteractions.org>). Ці взаємодії зумовлені ритонавіром, який є сильним інгібітором CYP3A й інгібітором Р-глікопротеїну, що може підвищити концентрацію деяких ліків, які приймає хворий, і збільшити потенціал серйозних небажаних подій. Після припинення прийому ритонавіру від 70 до 90% інгібування CYP3A4 усувається протягом 2-3 днів. Тому нірматрелвір/ритонавір не варто призначати хворим, які впродовж 2 тиж до лікування COVID-19 приймали сильний індуктор CYP3A4 (звіробій, рифампіцин тощо), оскільки в такому випадку може знизитися концентрація Паксловіду, що може негативно вплинути на ефективність лікування.

Нірматрелвір 300 мг / ритонавір 100 мг перорально призначають двічі на добу протягом 5 днів у негоспіталізованих дорослих, які мають високий ризик прогресування захворювання. За розвитку дихальної недостатності препарат не застосовується. У стаціонарних умовах препарат застосовують у разі розвитку COVID-19 в осіб, що перебувають на лікуванні з інших причин і були інфіковані SARS-CoV-2, на ранній стадії захворювання.

Структурований підхід до клінічного фенотипування захворювання, щоб розрізнити різні його фази, є найважливішим у розумінні принципів лікування та лабораторного моніторингу. Слід зазначити, що підходи до терапії COVID-19 у світі ще вивчаються й аналізуються. Проте в умовах швидкого зростання захворюваності, в тому числі кількості хворих із тяжким перебігом, украй необхідними є своєчасна діагностика та терапевтична тактика відповідно до зазначених стадій хвороби; призначення деяких лікарських засобів зарано (як ГК) або запізно (як противірусні препарати) може не тільки бути неефективним, але й спровокувати тяжчі форми хвороби. На жаль, у більшості хворих, особливо з груп ризику, ми не можемо точно спрогнозувати перебіг захворювання. Тому лікування від самого початку має відповідати терміну хвороби й основному принципу медицини – «Не нашкодь».

Література

1. Therapeutics and COVID-19: living guideline – World Health Organization (WHO) 22.04.2022. Available at: https://files.magicapp.org/guideline/29b7d717-7bfd-415e-b642-cc70bf70ec1e/published_guideline_6141-10_0.pdf.
2. Gottlieb R.L. et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. N. Engl. J. Med. 2021 Dec 22.
3. COVID-19 Treatment Guidelines. Remdesivir. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/remdesivir>.
4. Наказ МОЗ України від 22.02.2022 № 358 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf.
5. Коронавірусна хвороба 2019 // За ред. О.А. Голубовської. – Професійні видання України, 2023. – 300 с.
6. Prevention of long COVID: progress and challenges. The Lancet. 2023 July; 23 (7): 776-777.
7. Dal-Ré R. et al. Availability of oral antivirals against SARS-CoV-2 infection and the requirement for an ethical prescribing approach. Lancet Infect. Dis. 2022 Aug; 22 (8): e231-e238.
8. Paxlovid for the treatment of COVID-19. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf.
9. Hammond J. et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19 (EPIC-HR). N. Engl. J. Med. 2022; 386: 1397-1408.

PP-C1D-UKR-0008

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві» в Україні.



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

мРНК-вакцина проти мавпячої віспи перевершує свою попередницю

Нещодавній глобальний спалах мавпячої віспи (тroph) пролив яскраве світло на потребу в безпечних та ефективних вакцинах проти ортопоксвірусу, особливо через зоонозні загрози, що постійно насуваються, і можливості швидкого поширення цих патогенів у всьому світі. Сьогодні група американських учених випробовує потенційну вакцину з наночастинок мРНК із надією розробити імунізацію, яка перевершить поточну вакцинацію від трох.

У дослідницьку групу здебільшого увійшли представники із приватних і федеральних установ, які виготовили одну з успішних COVID-вакцин мРНК: Moderna Inc., Кембридж, Массачусетс, Національний інститут алергії та інфекційних захворювань (NIAID) у Бетесді (штат Меріленд). Нова розвідка також включала співпрацю з Інститутом медичних досліджень інфекційних хвороб армії США (USAMRIID) у Форт-Детрік (штат Меріленд). У Science Translational Medicine розробники зазначають, що мета нової мРНК-вакцини проти трох полягає у тому, щоб отримати щеплення, готове до зберігання в разі майбутнього спалаху.

Вірус мавпячої віспи спричинив глобальний спалах у 2022 році. Хоча вакцини були швидко введені в дію, після повної імунізації помічено прорив захворювання. З огляду на загрозу додаткових зоонозних явищ і еволюцію здатності вірусу передаватися від людини до людини існує нагальна потреба у вакцині, специфічній для трох, яка забезпечить захист від еволюційованих штамів і споріднених ортопоксвірусів.

Вакцина, яку вводили під час спалаху віспи, – це модифікована вакцина коров'ячої віспи Анкага; вона виявилася ефективною в зниженні тяжкості захворювання та передачі, незважаючи на свої недоліки. Модифікована Анкага – це атенуйований (ослаблений) штам великого та складного вірусу з оболонкою з геномом дволанцюгової ДНК. З огляду на результати дослідження на тваринах учені випробували нову мРНК-вакцину, якою щепили мишей, котрим пізніше ввели смертельну дозу вірусу коров'ячої віспи. В результаті імунізовані тварини змогли протистояти смертельній інфекції. Було проведено декілька різних експериментів, аби перевірити ефективність вакцини, а також порівняти її з вакциною-попередником. Порівняно з модифікованим вірусом коров'ячої віспи Анкага, який є основою для поточної вакцини, імунізація на основі мРНК генерувала чудову нейтралізуючу активність проти трох і вірусу коров'ячої віспи, а також ефективніше пригнічувала поширення збудника між клітинами. мРНК-ліпідна вакцина з наночастинок, що кодує набір із 4 поверхневих білків трох, які беруть участь у прикріпленні, проникненні, передачі вірусу, може індукувати імунітет, специфічний для трох, а також гетерологічний захист від смертельного зараження вірусом.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adg3540>

Антибіотики для звичайних дитячих інфекцій більше неефективні в багатьох частинах світу

Дослідження під керівництвом Сіднейського університету показало, що багато антибіотиків, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ), мають <50% ефективності при лікуванні дитячих інфекцій, як-от пневмонія, сепсис і менінгіт. Результати випробування демонструють, що всесвітні рекомендації щодо використання антибіотиків застаріли та потребують суттєвого оновлення. Найбільше страждають регіони Південно-Східної Азії та Тихого океану, включаючи сусідні Індонезію і Філіппіни, де щороку спостерігаються тисячі невинуватих смертей дітей унаслідок стійкості до антибіотиків.

ВОЗ оголошено, що антибіотикорезистентність (АБР) – одна з 10 найглобальніших загроз громадському здоров'ю, з якими має справу людство. За оцінками, щороку в усьому світі трапляється 3 млн випадків сепсису в новонароджених, із них – 570 000 смертей. Багато з них пов'язані з відсутністю ефективних антибіотиків для лікування резистентних бактерій.

Наприклад, цефтріаксон, імовірно, буде ефективним у лікуванні лише одного із трьох випадків сепсису чи менінгіту в новонароджених. Препарат також широко використовується в Австралії для лікування багатьох захворювань у дітей, як-от пневмонія та інфекції сечовивідних шляхів. Виявилось, що інший антибіотик (гентаміцин) є ефективним у лікуванні менше ніж половини всіх випадків сепсису та менінгіту в дітей. Гентаміцин зазвичай призначають разом з амінопеніцилінами, що, як продемонструвало дослідження, також мають низьку ефективність у боротьбі з інфекціями кровотоку в немовлят і дітей.

АБР є проблематичнішою для дітей, ніж дорослих, оскільки нові антибіотики з меншою імовірністю будуть випробувані та доступні для пацієнтів віком <14 років. Доктор Фібі Вільямс, котра є головним автором, каже, що їхня робота має стати тривожним дзвіночком для всього світу. Під час проведення дослідження проаналізовано 6648 бактеріальних ізолятів з 11 країн у 86 публікаціях, щоб перевірити чутливість до антибіотиків звичайних бактерій, котрі спричиняють дитячі інфекції. На думку вчених, найкращий спосіб боротьби зі стійкістю до антибіотиків за дитячих інфекцій – зробити пріоритетом фінансування дослідження нових антибактеріальних препаратів і схем їх застосування для дітей та новонароджених.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772368223001518?via%3Dihub>

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»[©]

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, генеральний 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
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор
- 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
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень 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 спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»[©]

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами**В'ячеслав Килимчук**
Галина Теркун
Зоя МаймескулЛітературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Дизайн/верстка:
Юлія Фітисова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-ДігузоваРедакція zu@health-ua.com
Відділ реклами та маркетингу zoya@health-ua.com
..... artemenko@health-ua.comВідділ 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: листопад 2023 р.

Замовлення № 1112010 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Нове в офтальмології:

у полі зору – рефракційні виклики

Р.Л. Скрипник, І.Д. Скрипниченко, Л.В. Венгер та ін. 10-11

Сучасні можливості та перспективи

топічного лікування глаукоми

Л.В. Венгер, О.Г. Пархоменко, В.І. Шевчик..... 12-13

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Противірусна терапія COVID-19

О.А. Голубовська..... 3, 6

РЕВМАТОЛОГІЯ

Подагра з раннім початком:

клінічні особливості терапії..... 5

Діагностика та лікування

системного червоного вовчака

Є.Д. Єгудіна, С.А. Трипілка 43

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Маршрут пацієнта зі спадковим ангіонабряком..... 8

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини..... 6, 34

Новини МОЗ 9

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Діагностика та лікування захворювань,

що супроводжуються синдромом гострого нежитю

І.В. Кошель 16

Гострі захворювання ЛОР-органів та їхні ускладнення

Ю.В. Деєва 17

Оцінка ефективності застосування комбінованого лікування

синдрому постназального затікання у хворих

на хронічний риносинусит

В.В. Березнюк, О.А. Чернокур 23

Маршрут пацієнта зі спадковим ангіонабряком

Спадковий ангіонабряк (САН) – генетичне захворювання, яке характеризується рецидивувальними епізодами підшкірного чи підслизового набряку, обумовленими нерегульованим виробленням брадикініну. Ці набрякові напади порушують щоденне життя пацієнтів, спричиняють депресію, тривожність, зниження працездатності, часті госпіталізації та асоціюються з підвищеним ризиком смерті, особливо до встановлення діагнозу.

Незважаючи на підвищену увагу світової медичної спільноти щодо САН протягом останніх десятиліть, опитування медичних працівників свідчать, що не всі лікарі достатньо обізнані з цією проблемою, а це може відтермінувати встановлення діагнозу й надання належної допомоги.

Для подолання такої проблеми експертна група сформулювала основні етапи маршруту (рис. 1-3) пацієнта із САН, окреслила коло проблем і запропонувала варіанти їх усунення (Banerji A. et al., 2016).

Етап 1.

Виникнення симптомів та їхня первинна оцінка

Симптоматика САН є варіабельною і залежить від локалізації набряку. Підшкірний набряк спричиняє дисфігурацію ураженої ділянки, перешкоджає рутинній щоденній діяльності, набряк гортані може загрожувати життю, а набряк органів травного тракту супроводжується інтенсивним болем, блюванням та діареєю. Деякі напади можуть мати продромальний період, який характеризується слабкістю, нездужанням, висипом на шкірі чи локальним відчуттям дискомфорту.

Пацієнти зі специфічним профілем симптомів зазвичай звертаються до вузьких спеціалістів (алергологів, оториноларингологів, гастроентерологів), а хворі з набряком гортані чи болісним набряком органів травної системи – до відділень невідкладної допомоги.

Після виникнення симптомів пацієнт повинен не лише оцінити власний стан здоров'я, а й звернутися по медичну допомогу. Сімейний анамнез таких набряків може стати мотивувальним фактором щодо звернення до лікаря, а також, навпаки, зумовити в хворого ставлення на кшталт «я буду жити із цим», оскільки такі симптоми – частина рутинного життя члена (-ів) його родини. Ставлення «навчися жити із цим» також нерідко нав'язують батьки, адже неповнолітні діти залежать від них стосовно звернень по медичну допомогу.

Інші перешкоди на шляху звернення до лікаря – попередній негативний досвід (власний або членів сім'ї), заперечення хвороби та переконання у відсутності можливостей лікування. Через значну кількість перешкод пацієнтів слід заохочувати до проактивного підходу стосовно звернення до лікаря.

Дані міжнародного дослідження свідчать, що 43% хворих із САН звертаються до лікаря через >1 рік після першого набрякового нападу. В середньому до правильного встановлення діагнозу людина із САН відвідує 4,4 лікарів. 65% пацієнтам

із САН спочатку було встановлено неправильний діагноз, а 24% хворих із САН у Європі проведено зайві хірургічні втручання (Lunn M.L. et al., 2010).

Висновки експертів

1. Пацієнти із сімейним анамнезом САН мають розуміти підступність цього захворювання та звернутися до спеціалістів охорони здоров'я з питанням щодо обстеження на САН (кампанії з підвищення обізнаності щодо САН, співпраця спеціалістів щодо САН із товариствами пацієнтів, інформування хворих із САН про потребу в обстеженні членів їхньої сім'ї).

2. Пацієнти із САН потребують точної та корисної інформації щодо цієї хвороби, доступної в інтернеті.
3. Медичні працівники мають бути обізнані з ознаками та симптомами САН (це насамперед стосується лікарів первинної ланки, відділень невідкладної допомоги).
4. Надзвичайно важливе значення має рання діагностика. До стандарту діагностики САН відноситься визначення трьох показників: виявлення низького сироваткового рівня компонента комплементу С4 та функціональної активності С1-інгібітора, а також сироватковий рівень С1-інгібітора для встановлення типу САН.

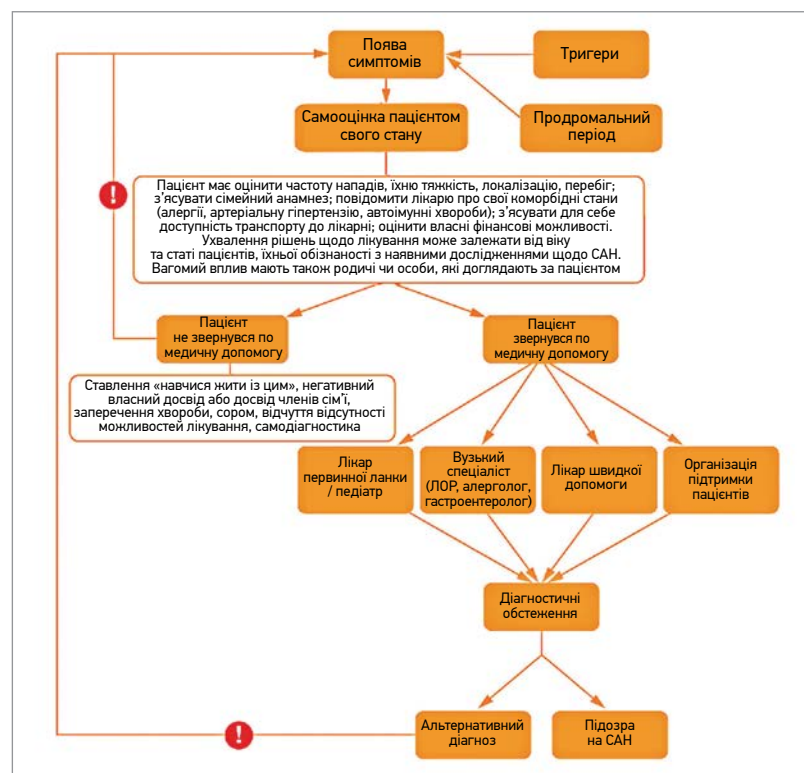


Рис. 1. Маршрут пацієнта із САН: виникнення симптомів та їхня первинна оцінка

Примітки: знаками оклику позначені перешкоди на шляху до отримання належного лікування; * за ангіонабряку верхніх дихальних шляхів може знадобитися невідкладна терапія.

Етап 2.

Скерування до вузького спеціаліста та встановлення діагнозу

Пацієнтів із підозрою на САН слід скерувати до лікаря з досвідом роботи щодо цієї хвороби не лише для підтвердження діагнозу, а й для того, щоб забезпечити необхідну підтримку та навчання. Але зазвичай лікарі, які першими контактують з такими хворими, не знають, до якого спеціаліста їх скерувати.

Спеціаліст із лікування САН, а в Україні це імунолог, може підтвердити такий діагноз за допомогою аналізу крові на С4 та кількість і функцію С1-інгібітора, а також клінічних ознак хвороби (симптомами, сімейним анамнезом, віком на момент появи симптомів тощо). В дітей віком <1 року генетичні тести можуть бути точнішими за серологічні (Caballero T. et al., 2011). Після підтвердження діагнозу лікар може надати хворому необхідну інформацію щодо хвороби та подальшого життя з нею. Спостереження за пацієнтами із САН має проводитися мультидисциплінарною командою фахівців, у т. ч. лікарів первинної ланки, стоматологів, гінекологів.

Висновки експертів

1. Лікарі повинні знати, куди скерувати таких пацієнтів (до лікарів із досвідом ведення пацієнтів із САН).
2. Усі медичні працівники, залучені до лікування хворих із САН, повинні мати доступ до навчання щодо цього стану.
3. Доцільним є створення національних центрів САН.

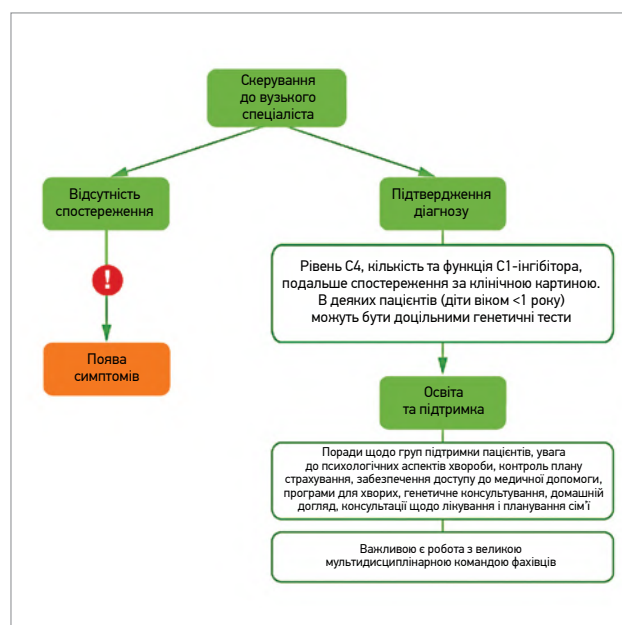


Рис. 2. Маршрут пацієнта із САН: скерування до вузького спеціаліста та встановлення діагнозу

Етап 3.

Лікування САН

Усім пацієнтам із нападом САН рекомендовано невідкладне лікування, яке має включати фармакотерапію, контроль прохідності дихальних шляхів і підтримувальне лікування. Хворим, які не мають швидкого доступу до лікування на вимогу, мають щонайменше 1 тяжкий напад на місяць або мали в анамнезі напади із залученням гор-тани, показана довгострокова профілактика.

Для лікування гострих нападів САН застосовуються людський інгібітор С1-естерази, інгібітор калікреїну (екалангид) та антагоніст рецепторів брадикініну (ікатибант). При цьому перелік засобів для лікування може різнитися залежно від країни та можливостей системи охорони здоров'я. Рекомендовано навчати хворих самостійно вводити собі препарати для невідкладної допомоги, щоб максимально прискорити цей

процес, збільшити впевненість пацієнтів у самоконтролі хвороби.

Оскільки напади САН можуть провокувати травми чи стреси, доцільною є короткострокова профілактика нападів перед хірургічними та стоматологічними втручаннями, потенційно стресовими подіями.

Висновки експертів

1. Важливим є активне залучення пацієнтів до ухвалення рішень щодо невідкладного та профілактичного лікування САН.
2. Усі хворі потребують доступу до препаратів, які застосовуються на вимогу.
3. Пацієнтів слід навчати самостійно вводити собі препарати (наприклад, за належного навчання хворі можуть освоїти техніку внутрішньовенного введення людського інгібітора С1-естерази).
4. Пацієнти потребують навчання щодо коротко- та довгострокової профілактики.

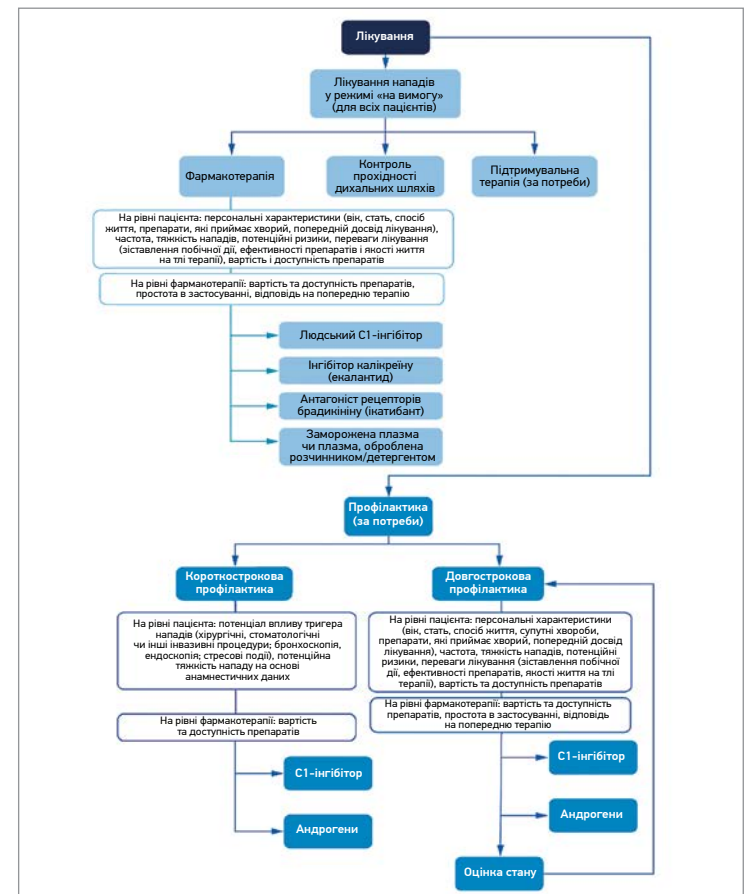


Рис. 3. Маршрут пацієнта із САН: лікування (підхід, який ґрунтується на міжнародних рекомендаціях; в Україні наразі доступні не всі опції)

Примітки: * якщо С1-інгібітор, інгібітор калікреїну чи антагоніст рецепторів брадикініну недоступні, можна розглянути застосування замороженої плазми або плазми, обробленої розчинником/детергентом; † для короткострокової профілактики можуть застосовуватися С1-інгібітор та андрогени; ‡ антифібринолітики не рекомендовані для довгострокової профілактики, хоча можуть застосовуватися в деяких випадках, коли інші можливості недоступні.

Висновки

1. Лікарі, і пацієнти потребують більше інформації щодо діагностики та лікування САН.
2. Існує потреба в подальшому дослідженні невідкладного та профілактичного лікування САН.
3. Стандартом діагностики САН нині є визначення трьох показників: виявлення низького сироваткового рівня компонента комплементу С4 та функціональної активності С1-інгібітора, а також сироватковий рівень С1-інгібітора для встановлення типу САН.
4. Для оптимального контролю хвороби доцільно навчати пацієнтів самостійно вводити собі препарати для невідкладної допомоги.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

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



Пацієнтів із САН та їхніх родичів об'єднує ГО «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» (<https://ua.haei.org>).

У разі підозри на САН проконсультуйте пацієнта в імунолога або алерголога. За підтримки ТОВ «Такеда Україна».

На правах реклами
VV-MEDMAT-95658

НОВИНИ МОЗ

**Віктор Ляшко: «Швеція посилить підтримку задля відновлення та розвитку медичної системи України»**

Про це повідомив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко за результатами конференції «Сприяння відродженню та розвитку системи охорони здоров'я України», яка відбулася в Стокгольмі за участю міністра соціальних справ та охорони здоров'я Швеції Якоба Форсмеда та міністра охорони здоров'я Швеції Ако Анкарберг Йоханссон.

«За понад 21 місяць війни у різних регіонах України ворог пошкодив 1474 об'єкти медзакладів та ще 194 об'єкти зруйнував ущент. Лікарні, поліклініки, пологові будинки часто стають мішенню для ворога. Наразі потреби у відновленні та розвитку медичної системи протягом наступного десятиліття загалом оцінюються у 16,4 млрд дол. США, – підкреслив Віктор Ляшко. – Підтримка міжнародних партнерів, постійний відвертий діалог і спільна робота дозволяють вистояти медичній системі та закласти фундамент для розвитку. Дякую Швеції за майданчик для напрацювання рішень та консолідації зусиль».

В. Ляшко наголосив на тому, що, окрім прямих збитків повномасштабної війни, є цілий спектр інших викликів. За приблизними оцінками, 20% українців наразі нехтують проблемами зі здоров'ям. Насамперед йдеться про тих, хто вимушено покинув свої домівки. Це неминуче призведе до помолодшання багатьох хвороб і збільшення навантаження на медичну систему в майбутньому. Крім цього, країна має реагувати на нові потреби громадян у медичній допомозі. Зокрема, це розвиток системи психологічної допомоги, адже її потребуватимуть близько 15 млн українців. Ще один виклик – реабілітаційна допомога. Кількість тих, хто втрачає кінцівки, постійно збільшується, тому держава має забезпечити належне лікування та реабілітацію.

Під час конференції присутні обговорили поточний стан і потреби української системи охорони здоров'я задля відновлення та подальшого розвитку. До дискусії були запрошені представники шведських компаній. Крім цього, учасники обговорили нову стратегію співпраці Швеції та України у сфері відновлення та реформ на 2023-2027 рр.

Швеція активно допомагає Україні від початку повномасштабної війни. Загальний обсяг допомоги становить близько 2,8 млрд дол. США без урахування значної частини допомоги в рамках ЄС, яка забезпечується із державного матеріального резерву Швеції. У 2023 р. Україна стала найбільшим реципієнтом шведської допомоги. На додаток до допомоги надзвичайного характеру Швеція значно розширила співпрацю з Україною в галузі технічної допомоги. Також на регулярній основі Швеція передає Україні необхідні медикаменти та медичне обладнання. У рамках програми медичної евакуації (MEDEVAC) українські пацієнти проходять лікування у Швеції. Загалом Швеція виділила для цього 108 лікарняних місць.

Сімейні лікарі вже рік надають психологічну підтримку пацієнтам – що зроблено за цей час

За рік роботи 85 425 пацієнтів звернулися по психологічну підтримку до лікарів первинної ланки (сімейного лікаря, терапевта чи педіатра). Наприкінці минулого року Національна служба здоров'я України (НСЗУ) запровадила новий пакет Програми медгарантій (ПМГ) «Супровід і лікування дорослих та дітей з психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги».

Актуальність впровадження пакета підтверджують такі факти.

- Нині понад 800 медзакладів надають послуги за відповідним договором з НСЗУ.
- Майже 85,5 тис. пацієнтів отримали послуги на первинному рівні меддопомоги за згаданим вище пакетом: 64 045 – у сімейного лікаря, 12 494 – у терапевта, 9 253 – у педіатра, 8 194 – в іншого фахівця.
- За отримані послуги НСЗУ сплатила медзакладам 12 797 556 гривень.

При цьому варто розуміти, що людей, які потребують допомоги, набагато більше. На жаль, попри потребу в психологічній підтримці лише 6% людей дійсно звертаються до фахівців (дослідження Gradus Research). Основною причиною такої мізерної кількості звернень 40% опитаних називають страх не отримати чи втратити роботу, а понад третина респондентів зазначають, що це вплинуло б на репутацію на роботі. Отже, стигма залишається основною завадою в турботі про своє ментальне здоров'я. Тому в рамках Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?» МОЗ продовжує комунікаційну кампанію щодо турботи про своє ментальне здоров'я та послуг, які безоплатно можна отримати в системі охорони здоров'я.

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

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Сьогодення та майбутнє бензидаміну:**експертна думка**

П. Боссі, К. Гурицзан, О. Гунтінас-Лічіус та ін.18-19

ПЕДІАТРІЯ

Альпекід ХЕПІ ДРІНК:**природне рішення для комфорту маленьких животиків**

Ю.В. Марушко.....24-25

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Сучасні аспекти менеджменту пацієнтів**із болем у суглобах та хребті**

Л.В. Деримедвідь, Т.О. Брюханова, Д.В. Литкін.....26-28

Флурбіпрофен: вибір оптимального НПЗП**за гострого болю та запалення в пацієнтів****із серцево-судинною патологією**

Г.О. Проценко38-39

КАРДІОЛОГІЯ

Інфекційний ендокардит у загальній практиці:**клінічні прояви та діагностика**

І.Л. Караванська29, 35

Раміприл: оптимальний інгібітор**ангіотензинперетворювального ферменту****завдяки органопротекції та збільшенню**

тривалості життя..... 30-31

Фармакотерапія артеріальної гіпертензії:**можливості посилення гіпотензивного ефекту****за рахунок L-аргініну**

Т.Л. Можина 33-34

Фіксована комбінація валсартану,**амлодипіну й гідрохлоротіазиду у веденні**

артеріальної гіпертензії..... 36-37

НЕВРОЛОГІЯ

Мелатонін у лікуванні розладів сну**після травматичного ушкодження**

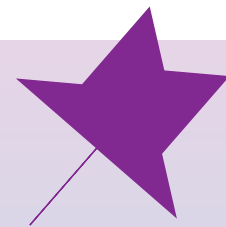
головного мозку.....44-45

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Гепарин-індукована тромбоцитопенія,**або Коли гепарин спричиняє тромбоз**

О.О. Мельник20-21

Нове в офтальмології: у полі зору — рефракційні виклики



У листопаді відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023», організована Асоціацією дитячих офтальмологів та оптометристів України. Під час заходу обговорювалися актуальні питання сучасної офтальмології: діагностика та лікування глаукоми, алергійних кон'юнктивітів (АК), злякисних новоутворень органа зору й інших захворювань.

Професор кафедри офтальмології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Римма Леонідівна Скрипник і доцент кафедри, кандидат медичних наук Інна Дмитрівна Скрипниченко виступили з доповіддю «Сучасний погляд на лікування АК».

– Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) назвала XXI ст. століттям алергії, а саму хворобу – епідемією. За прогнозами ВООЗ, до 2025 року 50% населення світу хворітиме на алергійні захворювання. 80-90% осіб, котрі страждають на алергію, мають ураження очей; це пов'язано з тим, що завдяки анатомічному розташуванню очі безпосередньо зазнають впливу навколишнього середовища та різноманітних зовнішніх алергенів. Особливості будови очної поверхні також сприяють розвитку алергійних захворювань очей.

Найпоширенішим алергійним захворюванням ока є АК, на який страждають 15-20% населення планети. За попередніми оцінками, в Україні кількість хворих на АК дорівнює ≈8 млн осіб. АК часто поєднується з іншими алергійними захворюваннями (ринітом, астмою, дерматитом).

АК – це запальна реакція кон'юнктиви на вплив алергенів. АК належить до алергійних реакцій гіперчутливості, які виникають у сенсibilізованих осіб у момент їхнього контакту зі специфічним антигеном. У пацієнта при контакті кон'юнктиви з антигеном виникає гіперпродукція антитіл із групи IgE. В результаті взаємодії антигена з IgE, розташованими на мембрані мастоцитів кон'юнктиви, відбувається дегрануляція останніх із вивільненням медіаторів запалення (гістаміну, брадикініну, триптази, лейкотрієнів, простагландинів), виникають симптоми алергії.

Найефективніший та найбезпечніший метод попередження і лікування АК – елімінація алергену. Також використовується медикаментозна симптоматична і специфічна терапія (імунотерапія).

У місцевій терапії АК необхідно за можливості уникати використання лікарських препаратів, що містять консерванти (бензалконію хлорид). Навіть у невеликих концентраціях консервант може накопичуватися в епітелії кон'юнктиви та рогівки й зумовлювати побічні ефекти, в т. ч. алергійні реакції.

До засобів, що застосовуються для місцевої терапії АК, належать антигістамінні препарати, стабілізатори (блокатори) мастоцитів, препарати подвійної дії (блокують гістамінові рецептори, стабілізують мембрану мастоцитів), судинозвужувальні засоби, нестероїдні та стероїдні протизапальні препарати, цитостатики, сльозозамінники.



Завідувачка кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету (ОНМУ), доктор медичних наук, професор Людмила Віленівна Венгер і кандидат медичних наук Сергій Ігорович Бурдейний представили спільну доповідь «Рефракційні виклики: без обмежень».

– Проблема аномалій рефракції є доволі поширеною; в Україні в структурі офтальмологічної патології вони посідають друге місце. Гіперметропія – переважальна клінічна рефракція в дитячому віці, проте провідне місце серед аномалій рефракції посідає саме міопія.

За прогнозами В. Holden і співавт. (2017), поширеність міопії у світовій популяції до 2050 року досягне 4758 млн (49,8%), серед яких 938 млн (9,8%) матимуть міопію високого ступеня. Це пов'язано як з урбанізацією та активною диджиталізацією суспільства, так і з покращенням діагностики на ранніх етапах скринінгу населення.

Аметропії високого ступеня мають професійні, медичні та соціальні наслідки для людини; в певних випадках наявність некоригованих аномалій рефракції значною мірою впливає на якість життя, професійну самореалізацію, самооцінку.

Для корекції аметропій застосовують різноманітні методики – від контактної корекції, окулярів до ексимерлазерної корекції, факічних інтраокулярних лінз

(ІОЛ) і рефракційної заміни кришталика. Прогнозувати рефракційний результат факохірургії при крайніх ступенях аметропії складно.

К. Hoffer сформулював рекомендації щодо вибору формули розрахунку ІОЛ залежно від довжини ока. Для очей <22 мм рекомендується використовувати формули Haigis і Hoffer Q, у діапазоні від 22 до 24,5 мм – оцінювати показання Haigis, Hoffer Q, Holladay I та SRK/T, на середньодовгих очах (24,5-26 мм) – Holladay I, на довгих очах (>26 мм) – SRK/T.

Для розрахунку ІОЛ на очах із довжиною ≥26 мм, використовуючи формули III покоління, L. Wang і D. Koch запропонували не оптимізацію А-константи, а внесення поправки до довжини ока, виміряного за допомогою оптичної або імерсійної біометрії.

Доволі часто основні помилки під час розрахунку оптичної сили ІОЛ пов'язані з проведеними раніше рефракційними втручаннями на рогівці, а також із тривалою історією носіння контактних лінз або зробленими перед розрахунком аплаційними дослідженнями.

Метою роботи дослідників кафедри офтальмології ОНМУ було отримання максимального рефракційного результату та цільової рефракції у пацієнтів із крайніми ступенями аметропії після факоемулсифікації. У дослідженні взяли участь 57 пацієнтів (102 ока) з аметропією. 1-ша група – 47 хворих (87 очей), аксіальна довжина – від 26,72 до 34,42 мм; 2-га група – 10 пацієнтів (15 очей), аксіальна довжина – від 18,46 до 22,28 мм.

Усім хворим провели стандартне офтальмологічне обстеження і факоемулсифікацію з імплантацією штучного кришталика згідно з розрахунком, який відповідав цільовій рефракції. Оперативне втручання з рефракційною метою проведено на 12 очах (13,8%) у 1-й групі та 2 (13,3%) очах у 2-й групі.

Гострота зору ≥0,3 була досягнута в 75,9% хворих 1-ї групи (до операції – 34,5%) і у 86,7% пацієнтів 2-ї групи (до операції – 66,7%). Гостроту зору ≥0,7 досягнуто в 49,4% хворих 1-ї групи (до операції – 6,9%) і в 60,0% пацієнтів 2-ї групи (до операції – 6,7%).

На підставі аналізу результатів дослідження зроблено такі висновки:

- підготовка пацієнтів із крайніми ступенями аметропії до оперативного втручання є важливим етапом для отримання максимального рефракційного та естетичного результату, а також покращення якості життя;
- передопераційна гігієна та санація повік, застосування безконсервантних препаратів, а саме сльозозамінників, антибіотиків, протизапальних стероїдних та гіпотензивних препаратів, вживання нутрицевтиків – це важливі складові для отримання оптимального стану поверхні ока в періопераційному періоді та для тривалого збереження отриманих зорових функцій у майбутньому;
- максимальні ступені аметропії не є вироком для покращення якості життя та зорових функцій пацієнтів;
- пацієнти з високою аксіальною міопією в результаті факохірургії можуть отримати високі зорові функції (клінічне одужання).



Член-кореспондент НАМН України, голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», завідувач кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков у своєму виступі зосередився на тлумаченні патології рогівки при хірургії катаракти.

– Близько 50% пацієнтів, яким виконано операцію щодо катаракти, повністю не задоволені результатом хірургії. 87% хворих, котрі мали хірургію катаракти чи рефракційну хірургію, отримали симптоми сухого ока після операції. 50% пацієнтів після хірургії

щодо катаракти мають ознаки ушкодження очної поверхні при забарвленні рогівки. Найпоширеніші причини невдоволення в пацієнтів із мультифокальними імплантатами – хвороба сухого ока та залишкова рефракційна помилка.

Слід зауважити, що не в усіх хворих, котрі мають набряк у післяопераційному періоді після факоемюльсифікації, спостерігається дистрофія Фукса. За наявності набряку рогівки після операції необхідно перевірити, чи не було ускладнень під час проведення операції, а також виключити вроджені аномалії рогівки. Також слід виключити можливі проблеми з ІОЛ (можливо, необхідно замінити ІОЛ) і з ендотелієм (слід провести конфокальну біомікроскопію на другому оці).

Пацієнти, які мали в анамнезі рефракційну хірургію, вимагатимуть високого рівня досконалості для проведення в них хірургії катаракти. На жаль, у деяких медичних центрах досягти цього складніше, а виконати досконалу факоемюльсифікацію неможливо. Проблемою є те, що біометри та формули для визначення ІОЛ не розроблені для «нефізіологічних» рогівок.

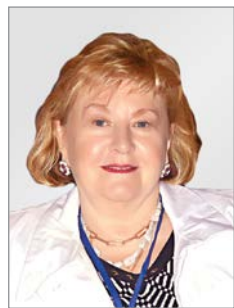
За хірургії катаракти важливим є стан поверхні ока. Значну роль у гостроті зору відіграє слізна плівка. Сльоза – це комплекс із ліпідів, білків, муцину й електролітів, який є основою заломлення променів світла. При захворюваннях поверхні ока визначається менша кількість антимікробних білків, факторів росту, перехід до прозапальних цитокінів, менш розчинний муцин, що впливає на в'язкість, активовані протеази, які руйнують матрицю.

На жаль, сухість очей усе ще не сприймається як проблема для хірургії катаракти. Проте вона може вплинути на вимірювання за межами 1 дптр. Проблема може бути помічена вже на операційному столі, тому оцінка сухого ока має бути складовою передопераційної підготовки.

Перед хірургією катаракти важливо вилікувати очну поверхню. Водночас не менш важливими є мінімізація контактної хірургії (необхідні та продумані дії на операційному столі) і захист рогівки під час операції. Слід застосовувати лише очні краплі без консервантів. Також необхідно визначитися, чи можна тимчасово замінити гіпотензивні краплі пероральним ацетазоламідом; можливо, пацієнт спочатку потребує хірургічного / лазерного лікування глаукоми, а потім – хірургії катаракти.

Якщо в пацієнта була операція на рогівці (трансплантат, кільця, факічна ІОЛ), не рекомендовано розглядати імплантацію торичної ІОЛ, а доцільніше імплантувати звичайну монофокальну лінзу.

Аналіз помилок і вивчення та впровадження новітніх технологій допомагають уникнути небажаних наслідків під час і після оперативного втручання, а також невдоволення пацієнтів результатом хірургії.



Завідувачка відділу офтальмопатології дитячого віку НДІ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса), член президії Європейської асоціації офтальмологів, доктор медичних наук, професор Надія Федорівна Боброва виступила з доповіддю «Вроджені катаракти та прогресуюча міопія: який взаємозв'язок?».

– Міопія – дефект (аномалія рефракції) зору, за якого зображення формується не на сітківці, а перед нею. Найрозповсюдженіша причина міопії – збільшення (відносно нормальній) довжини очного яблука, внаслідок чого сітківка розташовується за фокальною площиною.

Останнім десятиліттям спостерігається зростання кількості людей з міопією. В Європі виявляється 30-40% випадків, у Південно-Східній Азії – до 70%. Насамперед страждає молодь: у школярів міопія виявляється від 2,3 до 16%, у студентів – ще більше.

Зорова депривація сітківки зумовлює зниження різкості та контрасту, а також розвиток деприваційної міопії. При встановленні матового скла перед оком стан розвивався від декількох днів до тижнів. Проведені дослідження стали основою теорії змін ретинального дефокусу розвитку та прогресування міопії (Hung G.K., Ciuffreda K.J., 2003).

Рефрактогенез ока, тобто розвиток оптичної системи ока в процесі зростання дитини, має 2 періоди. Період раннього рефрактогенезу – ріст черепа, очниці, очного яблука відповідно до індивідуального генетичного коду. Період пізнього рефрактогенезу відбувається в 14-23 роки. В цей період спостерігається адаптаційна міопія – пристосувальна реакція на зорове середовище.

Проведено дослідження з метою вивчення розвитку дериваційної міопії на очах із вродженими частковими катарактами в дітей при зниженні гостроти залишкового зору <math><0,2</math>. Під час випробування встановлено факт збільшення передньозаднього розміру ока із формуванням деприваційної осьової міопії на очах дітей із вродженими катарактами при зниженні гостроти залишкового зору до 0,1-0,17. Проте ще належить з'ясувати, які механізми впливають на рефрактогенез катарактальних і псевдофакічних очей.

Для запобігання розвитку деприваційної міопії на очах із вродженими частковими катарактами необхідно здійснювати більш ранні операції з видалення катаракти за зниження гостроти залишкового зору <math><0,2</math>.

Підготував **Олександр Соловійов**

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,
електронною поштою: podpiska@health-ua.com
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – 35272
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
• на 1 місяць – 316,93 грн
• на 3 місяці – 948,29 грн
• на 6 місяців – 1890,58 грн
• на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 620,80 грн, на півріччя – 310,44 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com

Сучасні можливості та перспективи топічного лікування глаукоми

Добре відомо, що глаукома є провідною причиною незворотного погіршення зору, а також сліпоти. Її поширеність неухильно зростає у всьому світі; Україна не є винятком. За прогнозами експертів, кількість діагностованих випадків глаукоми до 2040 року зростає майже в 1,5 раза – з нинішніх 76 до 111 млн. Оскільки захворювання тривалий час може мати малосимптомний перебіг, його своєчасна діагностика продовжує залишатися на дуже низькому рівні. Навіть у розвинених європейських країнах щонайменше 50% випадків глаукоми залишаються недиагностованими. Існує також чимало невирішених питань, пов'язаних із лікуванням цього захворювання. В Україні через тривалу повномасштабну війну, масову міграцію наших громадян і зростання кількості внутрішньо переміщених осіб ситуація з діагностикою та лікуванням пацієнтів із глаукомою значно погіршилася, що потребує ухвалення дієвих і термінових заходів. Вирішенню проблемних питань у веденні хворих із глаукомою була присвячена науково-практична конференція з міжнародною участю «GLAUCOMA+2023», що відбулася в м. Києві 29-30 вересня. Жвавий відгук аудиторії мав сателітний симпозиум компанії «Сантен» щодо практичних аспектів лікування пацієнтів із глаукомою. З основними тезами доповідей, які прозвучали в рамках заходу, пропонуємо ознайомити наших читачів.



Доповіддю «Сльоза Фенікса» для пацієнта із глаукомою відкрила роботу симпозиуму професор кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету Людмила Віленівна Венгер.

На початку своєї промови спікерка звернула увагу, що під час обрання терапії глаукоми лікар повинен звертати увагу не лише на ефективність препаратів, а й на зручність їх прийому для пацієнта, ризик побічних ефектів, віддалених несприятливих наслідків. Застосування лікарських засобів, що містять у своєму складі консерванти, може супроводжуватися розвитком та/або загостренням уже наявних захворювань поверхні ока (сухість очей, дисфункція мейбомієвих залоз), які є досить поширеними серед дорослого населення.

Сьогодні пов'язані з глаукомою захворювання поверхні ока, зокрема хвороба сухого ока (ХСО), є дуже поширеним явищем. За даними низки досліджень, поширеність ХСО в популяції осіб із глаукомою варіює від 42 до 59%.

Утім, роль ХСО в розрізі ефективного та довготривалого лікування глаукоми лікарі часто недооцінюють з причини маскування глаукомою проявів ХСО. Пацієнти, в яких глаукома поєднується із ХСО, значно частіше страждають через побічні ефекти лікування, що може істотно знижувати прихильність до терапії, а також сприяти прогресуванню захворювання. Згідно з результатами масштабного дослідження C. Erb і співавт., частота несприятливих ефектів, як-от відчуття стороннього тіла, червоне око, свербіня в оці, світлобоязнь, затуманення погляду, біль в оці в осіб із глаукомою, в ≈ 12 разів перевищує відповідний показник пацієнтів без ХСО (рис. 1).

Отже, повноцінне лікування пацієнта з глаукомою має включати проактивне виявлення ознак ХСО з боку лікаря з адекватним впливом на ХСО.

Щоб добре розуміти підходи до лікування ХСО, слід детальніше розглянути патогенез цього захворювання та фактори ризику його розвитку.

Згідно з визначенням, ХСО – багатофакторне захворювання очної поверхні, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки, супроводжується очними симптомами. В розвитку захворювання провідну роль відіграють такі фактори, як нестабільність і втрата ліпідного шару слізної плівки, гіперосмолярність, запалення та ушкодження очної поверхні, нейросенсорні порушення.

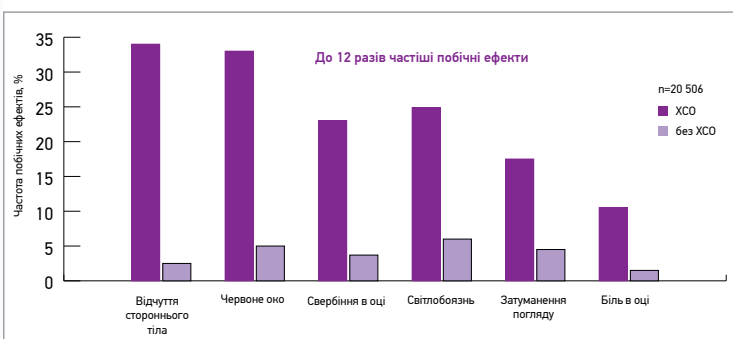


Рис. 1. Побічні ефекти в пацієнтів із глаукомою і супутньою ХСО та без неї

Розвитку ХСО сприяють спекотний клімат, кондиціонування повітря, тривале перебування за комп'ютером, прийом медикаментів, забруднення повітря, користування контактними лінзами, ін'єкції ботулотоксину поблизу повік, ендокринні захворювання, тривале застосування крапель з консервантами. Зазначені фактори здатні спричинити дисфункцію і навіть часткову втрату мейбомієвих залоз, що супроводжується відповідним зменшенням слезовиділення та розвитком відповідної симптоматики.

У прадавні часи, коли ніхто й гадки не мав про синтетичні лікарські засоби, люди вірили в цілющу силу міфічних істот. Ця віра допомагала хворим одужувати та повертатися до нормального життя. До нас дійшла стародавня легенда про чарівного птаха Фенікса, що є символом відродження та вічного життя. За давніми повір'ями, слези Фенікса здатні зцілювати рани й отруйні укуси, можуть повертати до життя навіть тяжкохворих. Сьогодні люди вірять не в міфічних істот, а в ефективні препарати. Чи маємо лікарський засіб, здатний, як слеза Фенікса, лікувати симптоми ХСО?

Добре відомо, що цілі лікування ХСО передбачають досягнення стабільності слізної плівки, покращення зволоження, збільшення продукції водяного шару слізної плівки, запобігання випаровуванню слези, зменшення запалення, створення сприятливого середовища для відновлення епітелію, поліпшення якості зору та життя. Зазначених умов дозволяє досягти застосування якісних замінників слези, які мають відповідати низці вимог, тобто не спричинити затуманення зору, дискомфорту під час інстиляції, швидко розподілятися поверхню ока, тривалий час фіксуватися на його поверхні, забезпечувати об'єктивне та суб'єктивне зменшення симптомів й ознак ХСО, підтримувати оптимальну якість зору протягом доби.

Сьогодні таким критерієм повною мірою відповідає Катіонорм, який цілком справедливо можна вважати «сльозою Фенікса» нашого сьогодення. Цей засіб, що виготовляється за технологією Novasorb, являє собою емульсією типу «олія у воді». На відміну від прямих емульсій, де крапелька неполярної рідини (олії) розподілені в полярному середовищі (воді), наноемульсія Novasorb містить полярні позитивно заряджені крапельки з масляним ядром, завдяки чому Катіонорм здатен комплексно впливати на всі три шари слізної плівки включно з ліпідним (зменшує випаровування слези), водяним (компенсує нестачу вологи в слезі), муциновим (утримує слезу на поверхні ока, сприяє відновленню та природній регенерації епітелію). Полярні ліпіди, що входять до складу Катіонорму, здатні вбудовуватися

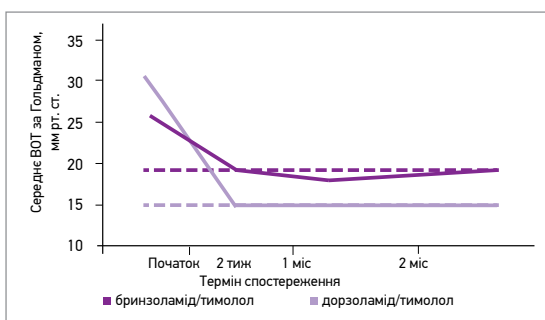


Рис. 2. Рівень зниження ВОТ на терапії препаратом Косопт порівняно із фіксованою комбінацією бринзоламід/тимолол

в ліпідний шар слізної плівки, притягуючи негативно заряджені розчинні білки водяного шару. Це вигідно відрізняє Катіонорм від слезозамінників із гіалуроновою кислотою, які не чинять жодного впливу на ліпідний шар. Катіонорм краще підійде хворим, у котрих симптоми ХСО переважно з'являються зранку.



Про додаткові можливості терапії первинної відкритокутової глаукоми розповів лікар-офтальмолог вищої категорії, кандидат медичних наук Олег Георгійович Пархоменко.

Доповідач нагадав, що метою лікування глаукоми є збереження полів зору пацієнта протягом життя та запобігання прогресуванню захворювання. Зазвичай лікування

розпочинають з монотерапії, за винятком випадків дуже високих показників внутрішньоочного тиску (ВОТ) і тяжких форм захворювання. Якщо початкова терапія є не ефективною (не дозволяє досягти необхідних показників ВОТ) або погано переноситься, слід перейти на іншу монотерапію перед тим, як додати інший лікарський засіб. Ще один варіант – лазерна трабекулопластика. За потреби одночасного лікування декількома лікарськими засобами рекомендується їх застосування у вигляді фіксованих комбінацій, поєднаних в одному препараті.

Основним критерієм ефективності лікування глаукоми вважається досягнення та утримання цільового ВОТ, показники якого можуть змінюватися залежно від стадії захворювання і характеристик пацієнта. Так, для глаукоми I та II стадій прийнятним вважають центральний венозний тиск (ЦВТ) на рівні 18 мм рт. ст., III стадії – < 14 мм рт. ст. За даними низки наукових робіт, утримання середньодобового ВОТ $< 13,6$ мм рт. ст. може зумовити зупинку прогресування глаукоми. ЦВТ слід регулярно переоцінювати, особливо у випадках швидкого прогресування захворювання або розвитку супутніх очних чи системних захворювань. На вибір цільового рівня ВОТ також впливає очікувана тривалість життя пацієнта, стан іншого ока, індивідуальні вподобання хворого, тому ЦВТ слід оцінювати індивідуально, а також окремо для кожного ока.

Доповідач зазначив, що рівень ВОТ вважається важливим, але не єдиним прогностичним критерієм перебігу глаукоми. За допомогою низки досліджень продемонстровано тісний взаємозв'язок між прогресуванням дефектів поля зору та зниженням показників лінійної швидкості кровотоку в ретробульбарних судинах (незалежно від ступеня глаукоматозного ушкодження та ВОТ).

Отже, за зниження швидкості кровотоку в сітківці можна очікувати на швидше прогресування глаукоми та навпаки – посилення внутрішньоочного кровотоку може позитивно впливати на стабілізацію глаукомного процесу (здебільшого за рахунок додаткового зниження ВОТ).

Можна припустити, що лікарські засоби, здатні краще стимулювати ретробульбарний кровоток, матимуть переваги в лікуванні глаукоми. Це підтверджують результати роботи Z.A. Martinez і співавт., у якій вивчали ефективність терапії глаукоми фіксованими комбінаціями, як-от дорзоламід/тимолол (оригінальний препарат Косопт) і бринзоламід/тимолол.

Оригінальна комбінація дорзоламід/тимолол (Косопт[®]) вираженіше поліпшувала ретробульбарний кровоток порівняно із комбінацією бринзоламід/тимолол. Статистично достовірні відмінності діастолічної швидкості кровотоку прослідковувалися із 6-го місяця лікування і зберігалися протягом усього періоду дослідження. В пацієнтів, які отримували комбінацію дорзоламід/тимолол, відзначали відсутність статистично значимих відмінностей показників ретробульбарної гемодинаміки всередині групи.

Дослідники пов'язали кращий гемодинамічний ефект комбінації дорзоламід/тимолол, з особливостями впливу дорзоламіду на ізоферменти карбоангідази (КА). Відомо, що дорзоламід і бринзоламід мають однакову спорідненість до рецептора КА II (ізофермент КА II бере участь в утворенні водянистої вологи), тоді як спорідненість дорзоламіду до рецептора КА IV (ізофермент КА IV бере участь в збереженні тонуусу хоріокапілярів) є у 6,5 раза вищою.

Така особливості дії пояснює вираженіше покращення гемодинаміки судин сітківки на тлі застосування дорзоламід/тимолол.

Крім поліпшення гемодинаміки, терапія фіксованою комбінацією дорзоламід/тимолол забезпечувала значиміше зниження ВОТ (за даними добового моніторингу), а також менш виражені добові коливання показників ВОТ порівняно з комбінацією бринзоламід/тимолол (рис. 2).

Частка пацієнтів, котрі досягли значимого зниження ВОТ при застосуванні комбінації дорзоламід/тимолол, виявилася в 1,9 раза вищою порівняно із групою, яка отримувала комбінацію бринзоламід/тимолол. Загалом терапія поєднанням дорзоламід/тимолол знижувала відносний ризик прогресування глаукоми та втрати полов зору на 48% порівняно з терапією комбінацією бринзоламід/тимолол.

За рахунок стимулювання гемодинаміки ока Косопт БК забезпечує краще збереження полов зору пацієнта із глаукомою, сповільнюючи в такий спосіб прогресування захворювання. Цьому сприяє також ефективніший та стабільніший контроль ВОТ.

Завдяки кращій проникності дорзоламід/тимолол до передньої та задньої камер ока (порівняно із бринзоламідом) Косопт БК забезпечує швидше зниження ВОТ. Водночас цей препарат забезпечує ліпший вечірній та нічний контроль ВОТ порівняно з комбінацією бринзоламід/тимолол.

Важливо пам'ятати, що комбінація дорзоламід/тимолол має накопичувальний ефект, тому контроль ВОТ на тлі лікування препаратом Косопт БК слід оцінювати не раніше ніж через 2 тиж із початку його прийому.

О.Г. Пархоменко ще раз нагадав про важливість застосування безконсервантних препаратів у лікуванні глаукоми. І справа не лише в добре відомих побічних ефектах, пов'язаних із несприятливою дією бензалконію хлориду на тканини поверхні ока. Було показано, що застосування очних крапель з бензалконію хлоридом перед оперативним втручанням асоціювалося з гіршими результатами хірургії глаукоми, збільшенням частоти післяопераційних ускладнень та необхідності проведення повторного втручання.

Оскільки Косопт БК – безконсервантний препарат, його застосування мінімізує кількість побічних ефектів і є запорукою кращих результатів хірургії глаукоми в майбутньому.



Директор клініки «Мікрохірургія ока Василя Шевчика» (м. Чернівці), кандидат медичних наук **Василь Іванович Шевчик** присвятив доповідь ролі медикаментозної терапії глаукоми після проведення її хірургічного лікування.

Сучасні мініінвазивні процедури дозволяють досягти зниження ВОТ у середньому на 30-40% від початкового рівня, що надає можливість

пацієнту припинити лікування гіпотензивними очними краплями. На жаль, отриманий ефект у більшості випадків не є стійким.

Навіть у разі застосування селективної лазерної трабекулопластики, яка на сьогодні вважається одним із найефективніших методів втручання, 26% пацієнтів усе одно потребують контролю та додаткового гіпотензивного лікування. У реальній практиці через рік після цього втручання у ~60% пацієнтів ВОТ починає перевищувати цільові показники. Через 2 роки частка таких хворих збільшується в середньому до 70% і продовжує поступово зростати. Це стосується і звичайних хірургічних втручання, що застосовуються для лікування глаукоми. Отже, із часом більшість пацієнтів потребуватиме відновлення застосування очних крапель з гіпотензивною дією.

Сьогодні препаратами вибору в лікуванні глаукоми є аналоги простагландинів (АГП), β -блокатори, α -агоністи, інгібітори КА, що мають зіставний гіпотензивний ефект. У такій ситуації на перший план виходить прихильність пацієнта до лікування. За даними В.L. Nordstrom, найвищий показник комплаєнсу характерний для АГП. Після 3 років застосування очних крапель з АГП $\approx 30\%$ пацієнтів перестають дотримуватися режиму їх прийому. В разі лікування препаратами інших класів 70-80% хворих не дотримуються необхідного дозування.

Чому так відбувається? Добре відомо, що на комплаєнс впливають насамперед кратність застосування очних крапель, а також наявність консервантів у їхньому складі. Так, у випадку одноразового прийому очних крапель на добу показник прихильності до лікування складає $\approx 80\%$, зменшуючись до 69 та 65% за дво- та триразового прийому відповідно.

Під час користування краплями з консервантами хворі на глаукому майже вдвічі частіше роблять перерви в лікуванні

через розвиток несприятливих ефектів. Звісно, це не може не позначитися на ефективності терапії. На тлі застосування крапель з консервантами швидкість прогресування глаукоми є у 2,6 раза вищою порівняно із використанням таких самих діючих речовин, але без консервантів.

Отже, найраціональнішою консервативною стратегією лікування глаукоми можна вважати застосування безконсервантних очних крапель з АГП, оскільки вони потребують прийому 1 р/добу.

Крім вираженої гіпотензивної дії, простагландини покращують кровообіг диска зорового нерва, а також чинять пряму нейропротекторну дію.

Із класу простагландинів на особливу увагу заслуговують похідні тафлупростової кислоти (тафлупрост). За рахунок високої спорідненості до FP-рецепторів, що в 12 разів перевищує латанопрост, тафлупрост забезпечує аналогічне зниження ВОТ за значно меншої концентрації діючої речовини.

Безконсервантну форму тафлупросту на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено очними краплями Тафлотан® Мульти. Препарат забезпечує ефективне та надійне зниження ВОТ протягом доби, високу прихильність пацієнта до терапії, а також має оптимальний профіль переносимості.

Ще одна перевага тафлупросту – це здатність забезпечувати додаткове зниження ВОТ на 1 мм рт. ст. і більше під час переходу з гіпотензивних препаратів інших класів і навіть інших аналогів простагландинів. Наявність такого

терапевтичного резерву має дуже важливе значення з огляду на те, що кожне понаднормове збільшення ВОТ на 1 мм рт. ст. збільшує ризик прогресування глаукоми на 19%.

Переведення на Тафлотан® Мульти з інших консервантних аналогів простагландинів зумовлює додаткове зниження ВОТ на 1 мм рт. ст., а також забезпечує кращу переносимість у разі довготривалої терапії глаукоми.

Важливе значення в лікуванні глаукоми має не лише середнє зниження ВОТ, а й контроль його добових коливань. Так, добові зміни ВОТ на рівні $\geq 5,4$ мм рт. ст. спричиняють підвищення ризику прогресування глаукоми в 5 разів. На тлі зіставної ефективності та переносимості Тафлотан® Мульти забезпечує істотно менший діапазон коливань ВОТ, аніж латанопрост (3,2 проти 3,8 мм рт. ст.), що дозволяє ефективно заповігати прогресуванню глаукоматозних змін.

Тафлотан® Мульти не містить консерванта, що в разі зменшує ризик побічних ефектів із боку ока, порівняно з очними краплями, які містять латанопрост. Цей препарат є терапією вибору при заміщенні консервантних форм аналогів простагландинів і гіпотензивних засобів інших класів як доповнення до хірургічного лікування в разі недостатнього контролю ВОТ. Тафлотан Мульти мінімізує ризик прогресування глаукоми як за рахунок значущого зниження ВОТ, так і завдяки високій прихильності пацієнтів до терапії.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

3

Santen 130th ANNIVERSARY

ЕКСПЕРТ В ЛІКУВАННІ ГЛАУКОМИ

Лінійка безконсервантних антиглаукомних препаратів

Для монотерапіїФіксовані комбінації

Тафлотан®
тафлупрост 15 мкг/мл

Безконсервантний аналог простагландину

ТАПТИКОМ®
Тафлупрост 15 мкг/мл
Тимолол 5 мкг/мл

Безконсервантна фіксована комбінація аналога простагландину та бета-блокатора

КОСОПТ
Дорзоламід 20 мкг/мл
Тимолол 5 мкг/мл

Перша безконсервантна фіксована комбінація інгібітора карбоангідрази та бета-блокатора

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тафлотан® Мульти (Taflostan®)
Склад: містить 15 мкг тафлупросту в 1 мл; допоміжні речовини. Без консерванту. **Показання.** Зменшення підвищеного ВОТ при відкритокутій глаукомі та очній гіпертензії у дорослих. Як монотерапія пацієнтам: з недостатньою реакцією на лікування препаратами першої лінії; з непереносимістю чи протипоказаннями до лікування препаратами першої лінії. Як додаткове лікування у комбінації з бета-блокаторами. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини тафлупросту чи будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні дії.** З боку очей. Кон'юнктивальна/очна гіперемія, свербіж, подразнення, біль, зміни вій, ССО, відчуття чужорідного тіла, СПК, фотофобія, підвищене сльозовиділення, нечіткість зору, знижена гострота зору та підвищена пігментація райдужної оболонки. Системні реакції (див. повну інструкцію). **Дозування.** По 1 краплі в кон'юнктивальний мішок ураженого ока двічі на добу. **Термін придатності.** 3 роки. Використати протягом 4 тижнів після відкриття флакона. **Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8°С. Затверджено. Наказ МОЗ України від №318 від 17.02.2022. РП № UA/18212/01/01

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Таптиком® (Taptiqom®)
Склад: 0,015 мг тафлупросту та 5 мг тимололу в 1 мл; допоміжні речовини. **Показання.** Зниження ВОТ у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очальною гіпертензією, які недостатньо реагують на місцеву монотерапію бета-блокаторами або аналогами простагландинів і потребують комбінованої терапії та яким показане застосування очних крапель, що не містять консервантів. **Протипоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-який із допоміжних компонентів препарату. **Побічні дії.** Часті: кон'юнктивальна/очна гіперемія, свербіж в очах, біль в очах, зміни вій, знебарвлення вій, подразнення очей, відчуття чужорідного тіла в очах, нечіткість зору, фотофобія. **Дозування.** 1 краплі в кон'юнктивальний мішок ураженого ока 1 раз на день. **Термін придатності.** 3 роки. Після відкриття пакета з фольги зберігати 28 дб. **Умови зберігання.** При температурі 2-8 °С. Після відкриття пакета з фольги зберігати при температурі не вище 25 °С в захищеному від світла місці. Затверджено. Наказ МОЗ України №492 від 16.03.2022. РП № UA/15538/01/01

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Косопт БК (Cosopt®)
Склад: 20 мг дорзоламід, 5 мг тимололу в 1 мл; допоміжні речовини. Без консерванту. **Показання.** Лікування підвищеного внутрішньочного тиску (ІОП) у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою або псевдоексfolіативною глаукомою, коли місцеве застосування одних лише бета-блокаторів є недостатнім. **Протипоказання.** Реактивні захворювання дихальних шляхів, синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, синоатріальний блок, АВ-блокада II або III ступеня, СН, кардіогенний шок; тяжка ниркова недостатність, підвищена чутливість до однієї або обох діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні дії.** Часті: кон'юнктивальна/очна гіперемія, свербіж в очах, біль в очах, зміни вій, знебарвлення вій, подразнення очей, відчуття чужорідного тіла в очах, нечіткість зору, фотофобія. **Дозування.** 1 краплі в кон'юнктивальний мішок ураженого ока двічі на добу. **Термін придатності.** 2 роки. Використати протягом 2 місяців після відкриття флакона. **Умови зберігання.** При температурі не вище 25°С. Затверджено. Наказ МОЗ України № 1082 від 22.06.2022 р. РП № UA/18106/01/01

Уповноважений представник виробника в Україні: Представництво «Сантен Ой» в Україні: 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7, вхід В, офіс 12; телефон: 044 2006885; e-mail: ua.santen@santen.com. Інформація наведена у скороченому вигляді. Перед призначенням і застосуванням препарату, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції Таптиком®, Тафлотан® Мульти, Косопт БК. Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях і персонального використання співробітниками охорони здоров'я. Повідомити про небажане явище, що виникло в період лікування, або пошкодитися на якість препарату ви можете за адресою або телефоном Представництва, або на e-mail: ru.ua@bioparas. Дата виготовлення: квітень 2021. Строк придатності: квітень 2023.

PP-GLAU-CIS-0013

Діагностика та лікування захворювань, що супроводжуються синдромом гострого нежитю



I.V. Кошель, д.м.н., професор,
завідувачка кафедри
оториноларингології з курсом
хірургії голови та шиї Івано-
Франківського національного
медичного університету

У квітні відбувся V українсько-польський конгрес «Інноваційні технології в оториноларингології» – міжнародний захід за участю провідних оториноларингологів з України, Польщі та Великої Британії. Завідувачка кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іванна Василівна Кошель мала слово з доповіддю «Гострий нежить. Диференційно-діагностичні складнощі поширеного синдрому».

– Нежить – клінічний синдром, що відображає запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів (порожнина носа та пазух, носоглотка). Включає симптомокомплекс, який складається з набряку слизової оболонки (в результаті виникає відчуття закладеності, утруднюється носове дихання) і гіперсекреції (наявність патологічних виділень). Нежить – симптом ≈20 захворювань.

У дитячому віці найчастішою причиною гострого нежитю є назофарингіт (ринофарингіт, епіфарингіт, аденоїдит). Це запалення слизової оболонки та лімфоїдної тканини носоглотки понад її фізіологічну норму.

Гострий назофарингіт (ГНФ) здебільшого має вірусну етіологію (аденовіруси, риновіруси, коронавірус, вірус грипу та парагрипу, вірус Епштейна – Барр, вірус Коксаки А тощо). За тенденції до хронічного перебігу приєднуються бактеріальні збудники, рідше – грибкові. Також назофарингіт може мати алергічну природу.

В дорослих основна причина гострого нежитю – гострий риносинусит (ГРС). Згідно із клінічним визначенням EPOS (2020), ГРС визначається як раптова поява ≥2 симптомів, 1 з яких характеризується закладеністю

носа / утрудненим носовим диханням або виділенням із носа (передня або задня ринорея), а також болем / тиском у ділянці обличчя та/або зниженням чи втратою нюху.

Перед призначенням лікування ГРС необхідно встановити етіопатогенетичну форму захворювання: гострий вірусний риносинусит (ГВРС) / гострий поствірусний риносинусит (ГПВРС). Перший триває до 10 днів за відсутності погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання – є умовно зівставним зі звичайною застудою; для нього характерні закладеність / обструкція носа, виділення з носа (передня чи задня ринорея), біль та/або відчуття тиску в проекції приносних пазух, зниження або втрата нюху, кашель (у дітей); при другому після 5-го дня від початку захворювання відбувається погіршення симптомів або стійкість симптомів після 10-го дня від початку захворювання; симптоми є такими самими.

Діагноз гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС) установлюється за наявності щонайменше 3 із таких симптомів/ознак: температура ≥38 °С, друга «хвиля» захворювання, одностороння локалізація, гострий біль, підвищення показників ШОЕ/СРБ (за використання

методики кількісного визначення). Важливо пам'ятати, що прийом антибіотиків не надає жодної переваги в профілактиці виникнення ГВРС, тому вони застосовуються лише у випадках значної тяжкості перебігу захворювання.

Під час ведення пацієнтів із гострим нежитем важливою задачею є проведення диференційної діагностики ГРС і ГНФ, які мають спільну симптоматику. В обох випадках уражається респіраторний епітелій, проте кожне із цих захворювань має специфічну симптоматику, обумовлену ураженням тканин, що лежать під слизовою оболонкою (підслизовий шар при ГРС і лімфоїдна тканина за ГНФ). Для ГРС характерні дискомфорт, тиск і біль у ділянці приносних пазух, для ГНФ – реакція лімфоїдної тканини глотки, регіонарних лімфовузлів (збільшення лімфоїдних гранул глотки, задньошийних лімфовузлів), а також постназальне затікання, неприємні відчуття в носоглотці.

В EPOS (2020) як результат співпраці професійних і пацієнтських організацій уперше представлено систему інтегрованого ведення, орієнтовану на особистість, яка передбачає 3 компоненти – впровадження участі фармацевта, участь хворого у форматі відповідального самолікування та консультації лікарів усіх рівнів медичної допомоги. Отже, в EPOS (2020) уперше набув практичного втілення сучасний підхід до лікування та профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів: надання правильного лікування людині, котра його потребує, щоразу та в необхідний час.

Слід зауважити, що, за даними досліджень, антибіотики спричиняють значні несприятливі наслідки в дорослих, коли їх призначають у разі застуди, а також у будь-якому віці, коли призначають при гострому гнійному риніті, тому використання антибіотиків за цих станів є недоцільним.

При ГВРС деконгестанти можуть чинити незначний позитивний вплив на суб'єктивні відчуття закладеності носа в дорослих. У разі нетривалого (до 10 днів) використання деконгестантів не збільшують ризику побічних явищ у дорослих.

З огляду на відсутність клінічно важливих даних керівна група EPOS (2020) не може надати рекомендацій щодо застосування деконгестантів у дорослих і дітей за ГПВРС.

Іригаційна терапія надає користь для полегшення симптомів ГРС (здебільшого в дітей); керівна група EPOS вважає можливим її призначення як альтернативу деконгестантам.

Парацетамол при ГВРС може допомогти зменшити закладеність носа та ринорею, але не покращує інших симптомів запалення (включаючи біль у горлі, загальне нездужання, чхання та кашель).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) не знижують показника симптомів або тривалість ГВРС. Однак для знеболення (головний біль, біль у вухах, біль у м'язах і суглобах) НПЗП надають значну користь. Показники кашлю та виділень з носа не поліпшуються, але показник чхання значно покращується.

Топічні ендоназальні кортикостероїди керівна група EPOS (2020) радить призначати лише за ГПВРС у дорослих, коли зменшення симптомів вважається необхідним, тобто як додатковий до базового метод лікування.

Певних змін зазнали рекомендації щодо фітотерапії. Дослідження останніх років

показали, що деякі рослинні засоби мають істотний вплив на симптоми ГРС без значимих побічних явищ:

- при ГВРС: BNO 1016 (препарат Синупрет), цинеол та *Andrographis paniculata*;
- в разі ГПВРС: BNO 1016 (Синупрет), *Pelargonium sidoides* та миртол.

Лікування ГНФ згідно із протоколом складається із проведення іригаційної терапії, призначення НПЗП і парацетамолу, а також місцевих НПЗП за супутнього болю в горлі.

Незважаючи на переважно легкий доброякісний перебіг, назофарингіт часто призводить до гіпертрофії глоткового мигдалика, що спричиняє порушення носового дихання, розвиток отитів, тривале зниження слуху тощо, потребу вирішення питання щодо проведення оперативного лікування.

На сайті Американської академії оториноларингології / хірургії голови та шиї надано інформацію про такі показання до аденотомії:

- ≥4 епізоди рекурентного гнійного нежитю протягом останніх 12 міс у дітей віком <12 років;
- персистувальні симптоми назофарингіту після двох курсів антибактеріальної терапії.

Аденомотомія залишається найчастішою операцією в дитячому віці; її пік припадає на вік 3-6 років. У США виконується 687/100 000 операцій на рік, у Швеції – 740/100 000 на рік, у Фінляндії 1270/100 000 на рік. Повторні аденотомії проводяться в 1,9% випадків (Alexander J. et al., 2018).

Під час обрання лікування ГРІ, які мають легкий перебіг із тенденцією до самоодужання, слід обирати препарати, ризик від використання яких є меншим за такий від легкого перебігу захворювання.

Ефективний та безпечний препарат – Імупрет, який підвищує ефективність фагоцитозу (хемотаксис фагоцитів, поглинання патогенів фагоцитами) завдяки впливу полісахаридів алтею та ромашки (Wagner H., 1983). Імупрет активує «кисневий вибух» в імунних клітинах і в такий спосіб підвищує ефективність реакції клітинного імунітету (Pahl A., 2000). У клінічних дослідженнях Імупрет продемонстрував свій вплив на регресію клінічних проявів назофарингіту: пацієнти, котрі приймали цей препарат, одужають у середньому на 3 дні раніше.

Висновки

- Нежить – поширений синдром, що привносить значну кількість гетерогенних захворювань, найпоширенішими з яких є ГРС і ГНФ.

- Лікування ГРС залежить від конкретного етіопатогенетичного варіанта, але іригаційна терапія та препарат BNO 1016 (Синупрет) показані за всіх форм захворювання.

- Проблема лікування ГНФ залишається невирішеною з огляду на наслідки, що часто зумовлюють потребу в проведенні повторних курсів антибактеріальної терапії, а також хірургічного втручання.

- Препарат Імупрет підвищує ефективність реакції клітинного імунітету, прискорює регресію клінічної симптоматики, скорочує тривалість захворювання і є безпечним, що принципово важливо в контексті лікування гострих респіраторних захворювань.

Підготував **Олександр Соловій**



НЕЖИТЬ? СИНУСИТ?

Синупрет® екстракт

- усуває нежить¹
- полегшує носове дихання²
- запобігає ускладненням³

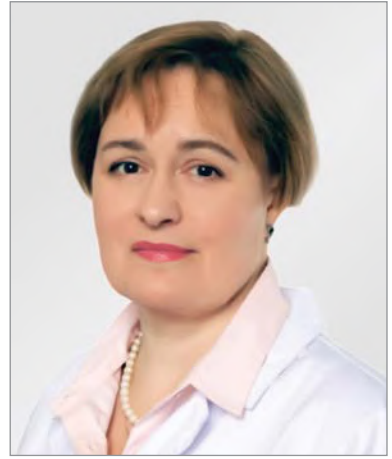
20 таблеток, вкритих оболонкою

ЛІКУЄ НЕЖИТЬ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

СИНУПРЕТ® ЕКСТРАКТ таблетки, вкриті оболонкою № 20, Р. П. № UA/15267/01/01. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). Спосіб застосування та дози: Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день.
Противопоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакція підвищеної чутливості шкіри та алергія.
1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітин, Л.Криновичко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітин, Л.Криновичко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23;
Додільність застосування фітотрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключник), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 24-26.
Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Гострі захворювання ЛОР-органів та їхні ускладнення

24-25 листопада відбулася науково-практична конференція «Сепсис: виклики сьогодення». Професор Юлія Валеріївна Дєєва представила доповідь «Гострі захворювання ЛОР-органів та їхні ускладнення. Сепсис. Що змінилося?», під час якої висвітлила найпоширеніші стани, з якими має справу лікар-оториноларинголог та котрі можуть зумовити сепсис.



Ю.В. Дєєва

Риногенні ускладнення

Захворювання, з яким пацієнти найчастіше звертаються до отоларинголога, – це гострий риносинусит, котрий у 80% осіб лікується доволі успішно. Незважаючи на свою «простоту», риносинусит може бути ускладнений поширенням інфекції за межі пазух різними шляхами. Загальна частота ускладнень цього захворювання в Нідерландах становить 1:12 000 випадків/рік для гострого бактеріального риносинуситу в дітей і 1:32 000 випадків/рік у дорослих. Смертність від ускладнень гострого бактеріального риносинуситу може сягати до 60%.

Риносинусит – це запалення слизової оболонки носа та приносинних пазух із наявністю ≥ 2 нижчезазначених симптомів упродовж 12 (гострий риносинусит) або >12 тиж (хронічний риносинусит). Основні симптоми: закладеність носа, виділення з носа, тиск або біль в обличчі, гіпо- чи аносмія. Основними збудниками виникнення риносинуситу є вірусні респіраторні інфекції (95% випадків). Найчастіше це риновірусна інфекція. Але в деяких випадках захворювання може ускладнюватися бактеріальною інфекцією, яка виникає на тлі вірусної. Найчастіші збудники бактеріальної інфекції – *S. pneumoniae* (20-43%), *H. influenzae* (22-35%), *M. catarrhalis* (2-10%).

Згідно із класифікацією риносинусит розподіляють на декілька груп:

- 1) гострий вірусний риносинусит: тривалість симптомів становить <10 днів;
- 2) гострий поствірусний риносинусит: посилення симптомів із 5-го дня, тривалість захворювання складає >10 днів, але <12 тиж;
- 3) гострий бактеріальний риносинусит: за появи ≥ 3 таких симптомів: виділення з носа, біль у проекції приносинних пазух, гарячка >38 °C, підвищення показників С-реактивного білка та ШОЕ, друга хвиля захворювання.

Наразі в усьому світі лікарі задля убезпечення від бактеріальної інфекції з першого дня додають до лікування антибактеріальні засоби. Проте часто це є невиправдано, оскільки вірусна інфекція не потребує застосування антибактеріальних засобів. Саме тому рекомендації двох міжнародних клінічних консенсусів щодо критеріїв гострого бактеріального риносинуситу були спрямовані на полегшення діагностики цього захворювання для лікарів з метою уникнення гіперлікування.

Отже, критерії для дорослих: відсутність динаміки симптомів протягом 7 днів; погіршення (друга хвиля загострення); тяжкий перебіг (гарячка >39 °C, біль в обличчі або гнійні виділення, які продовжуються >4 дні); ускладнення. Критерії для дітей дещо відрізняються: тривалість захворювання з постійною ринореєю та кашлем складає >10 днів; погіршення (друга хвиля загострення); тяжкий перебіг (гарячка >39 °C, гнійні виділення, які тривають >4 дні), ускладнення.

Під час лікування гострого неускладненого риносинуситу на першому етапі застосовуються нестероїдні протизапальні засоби, деконгестанти (до 7 днів), фітотерапія, сольові розчини; на другому – додаються топичні стероїди за тривалого перебігу захворювання. Антибіотикотерапія з'являється лише на третьому етапі лікування за наявності бактеріального збудника. Першою лінією у використанні антибіотиків є амінопеніциліни тривалістю 7 днів. За неефективності лікування через 48 год рекомендується розглянути можливість призначення макролідів або фторхінолонів.

Ще одну проблему в лікуванні риносинуситу становить рецидивувальний риносинусит. Згідно з даними опитування 150 лікарів-оториноларингологів (США, 2019), діагноз рецидивувального риносинуситу встановлюють на підставі ≥ 4 випадків гострого риносинуситу на рік. Для початкового лікування більшість опитаних лікарів обирає консервативну тактику лікування, проте за відсутності позитивної динаміки протягом 3 міс рекомендується хірургічний підхід.

Існують певні механізми поширення риносинуситів:

- ✓ синусит – слухова труба – середнє вуха – гострий середній отит;

- ✓ синусит – тромбоз флегмоїдальних вен – орбіта – флегмона орбіти – втрата зору;
- ✓ синусит – кістки черепа – остеомієліт;
- ✓ бактеріальне запалення передніх чи задніх комірок решітчастої пазухи – кавернозний синус – тромбоз кавернозного синуса, сепсис;
- ✓ фронтит або сфеноїдит – головний мозок чи мозкові оболонки – менінгіт, субдуральна емпієма, абсцес головного мозку.

До трьох головних категорій ускладнень належать орбітальні (60-75%), внутрішньочерепні (15-20%), кісткові та системні (5-10%). Часте виникнення орбітальних ускладнень пов'язане з анатомічними особливостями, а саме із близькістю до решітчастих пазух, наявністю безклапанних верхньої та нижньої очних вен, а також єдиного тканинного бар'єра у вигляді періорбітальної переділки. Орбітальні ускладнення окремо класифікують за ступенем ураження: реактивний набряк повік, набряк клітковини орбіти, субперіостальний абсцес, ретробульбарний абсцес, флегмона орбіти / тромбоз кавернозного синуса. В дітей найчастіше виникають ізолюваний орбітальний абсцес (субперіостальний абсцес) і внутрішньочерепні ускладнення. В разі виникнення орбітальних ускладнень застосовуються крім консервативних методів лікування й хірургічні. Найпоширеніші хірургічні доступи – ендоскопічний, який є менш інвазивним. Однак у деяких випадках застосовуються зовнішні хірургічні доступи до орбіти: доступ Лінча, транскарунккулярний, боковий доступ, транскон'юнктивальний.

Внутрішньочерепні риногенні ускладнення зустрічаються не так часто; до них належать субдуральний абсцес, менінгіт, абсцес мозку, тромбоз кавернозного та верхнього сагітального синусів, риногенний сепсис.

Тяжким ускладненням є саме тромбоз кавернозного синуса, який проявляється різким одностороннім періорбітальним набряком, головним болем, фотофобією, орбітальним набряком. Неврологічно тромбоз кавернозного синуса проявляється ураженням черепних нервів. Найчастіше це параліч 6-ї (хворий не може відвести око, а очне яблуко повернуто медіально) та 3-ї пари черепних нервів, що проявляється птозом, мідріазом, а очне яблуко повернуто догори і латерально. Крім моторних симптомів можуть бути наявні чутливі розлади: втрата чутливості періорбітальної ділянки, зниження або впадіння корнеального рефлексу, втрата чутливості в ділянці обличчя. Також за тромбозу кавернозного синуса часто зустрічаються підвищення внутрішньочерепного тиску, набряк диска зорового нерва, крововилив у сітківку. Інфекція може поширюватися до контралатерального кавернозного синуса за 24-48 год.

Тонзилогенні ускладнення

Найчастіше сепсис у практиці лікаря-оториноларинголога виникає не як риногенне, а як тонзилогенне ускладнення. Потрібно пам'ятати про поширене ускладнення у вигляді флегмони ший, оскільки часто пацієнти звертаються по медичну допомогу вже в тяжкому стані, що значно ускладнює лікування. Частіше причиною виникнення флегмони ший тонзилогенного походження є паратонзилярні (25,2%) і парафарингеальні абсцеси (24%). Значно рідше флегмона ший розвивається при ураженні ретрофарингеального, паротидного та підщелепного просторів. Комбінація парафарингеального та паратонзилярного абсцесів зустрічається теж доволі часто (в $\approx 32\%$). У відсотковому значенні на інші причини виникнення абсцесів ший припадає 15%, з яких флегмонозний ларингіт становить 12%, сторонні тіла стравоходу – 2%, а гострий тиреоїдит – 1%. Основним фактором виникнення абсцесів ший є гнійні запалення глотки, які становлять до 81,2%.

У більшості пацієнтів запальний процес за флегмони ший має обмежений характер процесу; лише в 39% виявляється поширена флегмона ший. У 8% випадків у разі поширеної флегмони ший діагностуються медіастиніт і сепсис. Флегмона ший є загрозливою не лише тому, що

поширюється на фасції; також вона здатна спричинити порушення дихання. Саме тому вчасне проведення трахеостомії відіграє важливу роль у лікуванні. Для успішної тактики лікування необхідно дреновати та видалити мигдалик, який став причиною запального процесу, із широким дрениванням парафарингеального простору і розтином флегмони ший назовні. Найзручнішим і найшвидшим методом визначення локалізації гнійного процесу є ультразвукове дослідження тканин ший. Однак найінформативнішим методом залишається комп'ютерна томографія ший.

Професор Дєєва наголосила, що в лікуванні риногенних і тонзилогенних ускладнень на першому етапі необхідно провести хірургічну елімінацію гнійного вогнища, а на другому етапі варто продовжити потужну медикаментозну терапію.

Сепсис

Потрібно пам'ятати, що сепсис – тяжке ускладнення, оскільки кожні 20 с на Землі госпіталізують 1 людину із сепсисом, а кожні 2 хв помирає 1 особа. Сепсис є однією з головних причин смертності госпіталізованих пацієнтів. Кількість смертей становить таку саму кількість, як при отруєннях опіоїдами, злоякісних новоутвореннях молочної залози та простати разом. Понад 87% епізодів сепсису виникають поза лікувальним закладом.

Сепсис – це патологічний процес дисфункції органів, в основі якого лежить реакція організму у вигляді системної запальної відповіді, яке спричиняють різні інфекційні чинники за наявності бактеріємії. Типовими причинами сепсису серед дорослого населення є інфекційні захворювання легень (35%), сечостатевої системи (25%), шлунково-кишкового тракту (21%), шкіри (11%), органів голови та ший (10%).

Діагноз сепсису ґрунтується на таких ознаках:

- клінічні прояви інфекційного захворювання або виділення збудника із крові;
- наявність синдрому системної запальної відповіді з виникненням синдрому поліорганної недостатності;
- ознаки порушення тканинної перфузії;
- лабораторні маркери системного запалення.

Є певні аспекти, яких дотримуються в лікуванні сепсису. Для початкового лікування рекомендовано використовувати кристалоїди 30 мл/кг у перші 3 год. За підозри на сепсис або септичний шок необхідно ввести антибіотики в першу годину від діагностування. Не рекомендується додатково застосовувати вітамін С. При тривалому використанні кристалоїдів необхідно додавати альбумін. Як вазопресор краще застосовувати норепінефрин, використовуючи периферичний венозний доступ. Якщо гемодинамічні показники хворого стабілізувалися, введення глюкокортикоїдів вважається недоцільним. Під час вибору антибіотика необхідно надавати перевагу β -лактамам, фторхінолонам, аміноглікозидам.

Отже, Ю.В. Дєєва зазначила, що більшість випадків риносинуситів мають вірусну етіологію, тому для лікування таких станів рекомендовано застосовувати лише симптоматичне лікування. Ускладнення риносинуситів мають досить низьку частоту виникнення, однак вони можуть бути небезпечними для життя та зумовлювати інвалідизацію хворого. За виникнення риногенного ускладнення в будь-якому випадку необхідно санувати первинне джерело, а також одночасно застосовувати потужне медикаментозне лікування. Потрібно пам'ятати, що сепсис – надзвичайно тяжкий стан, який може виникнути на тлі прогресування орбітальних і внутрішньочерепних ускладнень. Лікування сепсису полягає у хірургічній елімінації осередку інфекції та одночасній медикаментозній підтримці.

Підготувала **Олександра Гуменюк**

Съогодення та майбутнє бензидаміну: експертна думка

Метою цього експертного огляду є узагальнення актуальних застосувань бензидаміну та виявлення подальших, які необхідно вивчити. Розглядаються докази, що ґрунтуються на механізмі дії та клінічному досвіді використання бензидаміну. Також надається інформація про можливі нові клінічні аспекти препарату та нові перспективні рецептури.

Бензидамін – похідне індазолу, нестероїдний протизапальний засіб із місцевою анестезуючими властивостями, показаний для лікування симптомів подразнення та запалення порожнини ротоглотки (включно з болям). Послідовні та надійні доклінічні, а також клінічні дані демонструють його безпеку й ефективність.

Основне показання до застосування бензидаміну – симптоми, пов'язані з запальними станами ротової порожнини та горла. Відповідно до клінічних показань у різних країнах, він також показаний для симптоматичного лікування гінгівіту й стоматиту, орального мукозиту (ОМ), спричиненого хіміотерапією та/або променевою терапією (ПТ), у пацієнтів із раком голови і шиї (РГШ), а також у разі післяопераційного болю в горлі після орофарингеально-ларингеальних операцій, включаючи ендотрахеальну інтубацію за будь-яких втручань.

Протизапальний ефект бензидаміну здебільшого зумовлений його інгібіторним впливом на продукцію прозапальних цитокінів, як-от TNF, IL-1 β , MCP-1. Дослідження продемонстрували, що бензидамін здатний як *in vitro*, так і *in vivo* пригнічувати продукцію запальних цитокінів у мононуклеарних фагоцитах, що зазнають впливу різних тригерів. Зокрема, бензидамін ефективний у зниженні продукції прозапальних цитокінів без впливу на протизапальні фактори (зменшення TNF та IL-1 β без впливу на рівні IL-6, IL-8). Разом зі зниженням запальних цитокінів бензидамін також здійснює модуляцію запального статусу за допомогою різних дій: зменшення проникності судин, зумовлене вивільненням гістаміну, ацетилхоліну, серотоніну, адреналіну; пригнічення агрегації тромбоцитів і утворення тромбів; пригнічення дегрануляції поліморфноядерних лейкоцитів людини; інгібування міграції моноцитів людини.

На додаток до цієї комплексної модуляції запального статусу існує ще одна менш вивчена, але цікава дія бензидаміну. Він послаблює ноцицепторну збудливість і локальну передачу больового стимулу через блок натрієвих каналів. Під час щорічної зустрічі Біофізичного товариства (2022) Ferrer-Montiel і співавт. повідомили, що бензидамін полегшує біль не лише шляхом зменшення каскаду запалення, а й зменшення опосередкованої запаленням нейронної сигналізації, зникаючи локальне коло запалення та болю.

Бензидамін продемонстрував *in vitro* антимікробну активність. Fanaki та співавт. показали, що бензидамін має неспецифічну антибактеріальну дію, є активним проти штамів, стійких до антибіотиків широкого спектра дії. У поєднанні з тетрациклінами та хлорамфеніколом бензидамін чинить синергійний антибактеріальний ефект, збільшуючи поглинання антибіотиків бактеріями.

Під час національного конгресу Італійської асоціації з вивчення болю були представлені попередні результати нещодавно завершеного дослідження IV фази BePaiR (NCT04941976). Це випробування розроблено для оцінки ефективності двох різних композицій бензидаміну гідрохлориду (0,3% спрею для слизової оболонки рота чи таблетки для розсмоктування 3 мг) щодо полегшення болю за неускладненого болю

в горлі через 2 хв після введення одноразової дози. Спрей бензидамін 0,3% виявився не гіршим у зменшенні болю в горлі порівняно з льодяниками для розсмоктування 3 мг бензидаміну із 2 хв після одноразового прийому і до 4 год. Також було продемонстровано клінічну ефективність після 7 днів лікування.

Бензидамін відіграє важливу роль у профілактиці та лікуванні ОМ, спричиненого хіміопроменевою терапією, в хворих на РГШ. Відповідно до нещодавно опублікованих рекомендацій Міжнародної асоціації підтримки онкологічних хворих (MASCC) щодо лікування мукозиту, спричиненого терапією раку, полоскання рота бензидаміном рекомендовано для профілактики ОМ під час застосування помірної дози ПТ (<50 Гр) та в разі супутньої хіміопроменевої терапії.

В таблиці узагальнено основні показання для різних форм бензидаміну при запальних захворюваннях ротової порожнини.

Нові можливості в застосуванні бензидаміну **Плоский лишай ротової порожнини (ПЛРП)**

Це хронічне запальне захворювання слизової оболонки ротової порожнини, в основі якого лежить Т-клітинний аутоімунний процес. Поширеність ПЛРП у загальній популяції – 3,6%. Захворювання включає такі типи: папульозний, ретикулярний, атрофічний, пухирчастий, ерозивний та бляшковий. Лікування ПЛРП здебільшого пов'язано з усуненням провокувальних факторів і полегшенням симптомів. Місцеві стероїди залишаються першою лінією лікування ПЛРП, системні стероїди – препарати резерву для загострення та за відсутності відповіді на місцеві форми. Цей клас препаратів чинить протизапальну дію, спричиняючи зниження прозапальних цитокінів та імунних клітин у місці запалення. Однак вони мають побічні ефекти (ПЕ). Найпоширенішим є кандидоз ротової порожнини, який спостерігається в \approx 25-55% пацієнтів. Інші місцеві ПЕ включають печіння рота, гіпогевзію, оральну волосисту лейкоплакію та реакції гіперчутливості до препарату. Системні ПЕ зустрічаються рідко і пов'язані із системною абсорбцією препарату, подальшим пригніченням гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та вторинною наднирковою недостатністю.

Застосування бензидаміну за ПЛРП може мати цікаву нову стратегію, яка використовується в мультиmodalному підході для зменшення симптомів. З огляду на його роль у зниженні виробництва протизапальних цитокінів і модулюванні запального статусу різні форми бензидаміну можуть відігравати допоміжну роль у лікуванні ПЛРП. Зменшення місцевої передачі больових імпульсів може допомогти полегшити біль через ураження порожнини рота. Крім того, завдяки своїм антимікробним і протигрибковим властивостям бензидамін здатен зменшити тягар орального кандидозу, спричиненого місцевими пероральними кортикостероїдами, тому дизайн нових клінічних випробувань, спрямованих на оцінку допоміжної та ад'ювантної ролі бензидаміну в лікуванні ПЛРП, може бути дуже цікавим.

Таблиця. Показання до застосування різних форм бензидаміну за ангіни та інших запальних захворювань ротової порожнини

Лікарська форма	Клінічні показання	Дозування*
Спрей форте 0,3%	• знеболювання при подразненні горла та ротової порожнини; • симптоматичне лікування в післяопераційному періоді, в отоларингології, після інтубації	Дорослі: 2-4 розпилення 2-6 р/день. 1 розпилення еквівалентно 0,510 мг бензидаміну гідрохлориду, тобто перша доза буде еквівалентна 1,02 мг, загальна добова доза – від 2,04 до 12,24 мг бензидаміну гідрохлориду (максимум для дорослих)
Спрей 0,15%	• зняття болю і подразнення горла та ротової порожнини	Дорослі: 4-8 розпиль 2-6 р/день. Діти віком 6-12 років: 4 розпилення 2-6 р/день. Діти віком <6 років: 1 розпилення на кожні 4 кг маси тіла, щонайбільше 4 розпилення 2-6 р/день. 1 розпилення еквівалентне 0,255 мг бензидаміну гідрохлориду, тобто перша доза еквівалентна 1,02 мг, загальна добова доза – від 2,04 до 6,12 мг бензидаміну гідрохлориду (максимум для дітей) та до 12,24 у дорослих
Розчин для ротової порожнини 1,5 мг/мл	• полегшення болю і подразнення горла та ротової порожнини; • симптоматичне лікування запалення слизової оболонки рота, включаючи вторинні стани, пов'язані з ПТ, наприклад мукозит	По 15 мл 3 р/день
Льодяники 3 мг	• зняття болю і подразнення горла та ротової порожнини	Дорослим і дітям віком >6 років по 1 льодянику 3 р/добу

Примітки: * наведені в таблиці дозування базуються на інструкціях до застосування препаратів бензидаміну в Італії.

Синдром печіння ротової порожнини (СПРП)

Це внутрішньоротове печіння або відчуття дизестезії, що повторюється >2 год/день і >3 міс, без явних причин ураження під час клінічного обстеження. Хоча етіологія залишається невідомою, з'являється все більше доказів невропатичного генезу болю за СПРП, зумовленого змінами периферичної та центральної нервової систем. Досі не досягнуто консенсусу щодо найкращого лікування СПРП. Найпоширеніший терапевтичний підхід включає трициклічні антидепресанти, α -ліпоєву кислоту, клоназепам і когнітивно-поведінкову терапію.

Є вагоме обґрунтування для використання бензидаміну в цій ситуації. Відомо, що бензидамін блокує Na⁺-канали, експресовані в сенсорних нейронах, отже, послаблює збудливість ноцицепторів, запобігаючи генерації та поширенню потенціалів дії через блок Na⁺-каналів. У світлі цих даних і невропатичного генезу болю при СПРП нові випробування, спрямовані на оцінку ефективності бензидаміну як потенційного додаткового засобу для полегшення болю в пацієнтів із СПРП, можуть надати актуальні дані щодо інших клінічних показань, крім запальних станів горла та ротової порожнини.

Постінтубаційний біль у горлі

Післяопераційний біль у горлі (ПОБГ) – один із найпоширеніших ПЕ після ендотрахеальної інтубації за будь-яких хірургічних втручань. За оцінками, захворюваність складає 22-62% у дорослих і 24-44% у педіатричній популяції. Пік захворюваності на ПОБГ спостерігається між 2 та 4 год після екстубації. ПОБГ зумовлюється прямим запаленням слизової оболонки, спричиненим механічною ендотрахеальною травмою внаслідок інтубації. Фактори ризику ПОБГ: наявність інфекції верхніх дихальних шляхів, тривалість анестезії, інтубація без нейром'язових блокаторів, кількість спроб інтубації, високий тиск у манжеті та досвід анестезіолога.

Роль бензидаміну в цьому контексті є добре вивченою. У 1987 році Mazzarella та співавт. оцінювали ефективність 0,3% спрею бензидаміну порівняно із плацебо для полегшення ПОБГ при застосуванні

безпосередньо перед інтубацією, а потім кожні 3 год протягом 3 днів після хірургічної процедури. Разом із клінічною оцінкою об'єктивних ознак і суб'єктивних симптомів цитологічні відмінності також підтвердили результати. Два цитологічні зразки були отримані від кожного пацієнта шляхом змиву з голосової щілини (до інтубації та після екстубації); при мікроскопічному дослідженні хворі, котрі отримували бензидамін, мали статистично значущу цитологію з меншими ознаками запалення.

Chang і співавт. продемонстрували профілактичну роль бензидамінового спрею на ПОБГ після інтубації двоприсвітною ендобронхіальною трубкою. Нанесений на порожнину ротоглотки перед інтубацією бензидамін порівняно із плацебо зменшував інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою.

Роль бензидаміну в зниженні частоти і тяжкості болю в горлі через 24 год після операції / екстубації підтверджено в систематичному огляді та метааналізі 13 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1842 пацієнтів. Застосування бензидаміну було пов'язано з меншою частотою ПОБГ, ніж у пацієнтів, які не отримували анальгезію. Водночас він пов'язувався з нижчою частотою виникнення ПОБГ порівняно з лідокаїном. Було підтверджено його хороший профіль безпеки.

Навіть з огляду на те що ПОБГ здебільшого вивчено, деякі проблеми все ще потребують вирішення. У разі профілактичної ПОБГ-терапії бензидамін розпилюється на манжету ендотрахеальної трубки; однак добре відомо, що джерелом болю після інтубації є травматичне запалення ділянок гортані, які безпосередньо контактують із внутрішньотрахеальною трубкою, тобто надгортанника, задньої спайки, голосових зв'язок, тому застосування препарату за допомогою ларингоскопії безпосередньо до цільових ділянок може забезпечити додаткову користь. Крім того, за тонзилектомії (надзвичайно болуча процедура з ризиком післяопераційної кровотечі) є можливість розробки нових сполук, здатних зменшити запалення та кровотечу без полоскання горла. Потенційна допоміжна роль нової комбінації бензидаміну із фібриновим клеєм може зумовити значний інтерес у мультиmodalному підході до вирішення цих проблем.

Противірикова дія

Ardizzoni та співавт. у своїй роботі продемонстрували *in vitro* здатність рідин для полоскання рота з бензидаміном пригнічувати адгезію *Candida albicans*, утворення, ріст і персистенцію біоплівки. Як стверджують автори, протидія колонізації *Candida* може сприяти здоров'ю ротової порожнини, зменшуючи ріст і персистенцію патогенних мікроорганізмів, як-от *Streptococcus mutans*.

Ці дані підкреслюють можливість використання бензидаміну для профілактики кандидозу порожнини рота, а також з метою лікування інфекцій *Candida*, пов'язаних із біоплівкою. Це може спричинити особливий інтерес для виснажених літніх пацієнтів і хворих з ослабленим імунітетом. Клінічні випробування для зменшення орального кандидозу у вищезазначеній популяції потенційно здатні сприяти розширенню сфери застосування бензидаміну як допоміжного противірикового засобу.

Визначення кінцевих точок випробувань бензидаміну та способи їх вимірювання

Найважливішим моментом при розробці клінічного дослідження болю є визначення його кінцевих точок і способів їх вимірювання. Серед найприйнятніших кінцевих точок для оцінки ефективності різних композицій бензидаміну, призначених для полегшення болю, є частота болю, його тривалість і тяжкість. Біль зазвичай оцінюють за такими шкалами, як числова шкала оцінки (Numerical Rating Scale, NRS), візуальна аналогова шкала (Visual Analogue Scale, VAS), вербальна шкала оцінки (Verbal Rating Scale, VRS) і шкала болю обличчя – переглянута (Faces Pain Scale-Revised, FPS-R); однак на рівень цих показників можуть впливати фактори, не пов'язані з болем. Thong і співавт. оцінили асоціації між шкалами інтенсивності болю та факторами, не пов'язаними з ним (симптоми депресії, неприємні больові відчуття, катастрофізація та втручання). Вони показали, що VAS і NRS є найбільш схожими та менш залежними від факторів, не пов'язаних із болем, ніж VRS або FPS-R. З огляду на це полегшення болю як кінцеву точку ефективності необхідно точно вимірювати, щоб отримати надійні та послідовні результати для використання бензидаміну.

Під час оцінки бензидаміну слід урахувати й інші кінцеві точки. Наприклад, зменшення застосування анагетиків і протизапальних препаратів може знизити рівень ПЕ, пов'язаних з їхнім використанням.

За даними ClinicalTrials.gov, проводилося лише 1 дослідження, спрямоване на оцінку тяжкості та тривалості післяопераційного болю в горлі при полосканні бензидаміном (NCT05343429), тому зростає потреба в розробці нових випробувань можливого застосування бензидаміну в клінічній практиці.

Міжнародне клінічне дослідження IV фази в педіатричній популяції (6-12 років) буде проведено в Польщі, Угорщині, Румунії (номер EudraCT: 2022-003285-20). Мета цього дослідження – оновлення клінічних даних і доступної інформації про ефективність та безпеку двох різних форм бензидаміну гідрохлориду (0,15% спрею і 3 мг ледяники) у дітей з болем у горлі. Планується проведення ще одного міжнародного клінічного дослідження IV фази, щоб зрозуміти роль бензидаміну в лікуванні ПОВГ у дорослих, які проходять загальну анестезію.

Висновки та перспективи

Наразі бензидамін є універсальною сполукою; його різні форми можуть відігравати роль ад'ювантів і допоміжних засобів для профілактики та лікування захворювань ротової порожнини, ротоглотки. Однак існують інші цікаві напрями для дослідження бензидаміну, зокрема можливі комбінації з полівітамінним комплексом або α-ліпоевою кислотою за СПРП.

Зростає потреба продовжувати трансляційні дослідження, щоб розкрити нові

потенційні біомаркери та предиктори. У випадку бензидаміну його роль у зміні прозапального балансу шляхом зниження одних цитокінів (TNF та IL-1β) на користь інших (IL-8) також можна досліджувати в слині, тому аналізи рівня цитокінів у слині слід розглядати в різних дослідженнях.

Отже, експерти погоджуються вважати бензидамін сполукою, яку слід розглядати в рамках мультимодального підходу для лікування симптомів різних розладів ротової порожнини та ротоглотки. Водночас існує потреба в розробці нових досліджень для подальшого вивчення його застосування.

Матеріал є адаптованим перекладом публікації: Bossi P, Gurizzan C, Guntinas-Lichius O, Hainarosie R, Lancini D. The present and the future of benzydamine: expert opinion paper. *Front Oral Health*. 2023 Jun 16;4:1191319.

Підготувала Олена Костюк

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні представлений бензидаміну гідрохлорид під торговою назвою Зіпелор® (АТ «Фармак»); доступний у вигляді різних лікарських форм: ледяники для розсмоктування (вік >6 років; в 1 ледянику міститься 3 мг бензидаміну гідрохлориду), розчин для ротової порожнини (вік >12 років; 1 мл – 1,5 мг бензидаміну гідрохлориду), спрей для ротової порожнини – два різновиди (Зіпелор спрей – вік >4 роки, 1 мл = 1,5 мг, а також Зіпелор Форте – вік >18 років, 1 мл = 3 мг бензидаміну гідрохлориду). Ці препарати рекомендовані для полегшення симптомів, якими супроводжуються локалізовані подразнювальні патологічні процеси в ротовій порожнині та глотці.

Зіпелор® застосовують згідно з інструкцією:

- ✓ ледяники слід повільно розсмоктувати в роті. Дорослі та діти віком >6 років: по 1 ледянику 3 р/день. Не слід ковтати та розжовувати;
- ✓ розчин для полоскання – вживати 15 мл розчину (дозувати мірним посудом), прополоскати ротову порожнину нерозведеним або розведеним (15 мл розчину можна розвести в 15 мл води) препаратом. Полоскання слід проводити 2-3 р/добу;
- ✓ встановити розпилювач у робоче положення. Зіпелор спрей – дорослим: 4-8 розпилення 2-6 р/добу; дітям віком 6-12 років: 4 розпилення 2-6 р/добу; дітям віком 4-6 років: 1 розпилення на кожні 4 кг маси тіла. Максимальна доза є еквівалентною 4 розпилюванням 2-6 р/добу. Зіпелор Форте – дорослим: 2-4 розпилення 2-6 р/добу.

Тривалість застосування препарату залежить від показань та ефективності лікування. Рекомендований курс терапії – до 7 днів.

Зіпелор®

Спрей для горла¹
Бензидамін 1,5 мг¹

Спрей для горла²
Бензидамін 3,0 мг²

Розчин для горла³
Бензидамін 1,5 мг³

Ледяники для розсмоктування⁴
Бензидамін 3,0 мг²



Від 4 років¹

З 18 років²

Від 12 років³

Від 6 років⁴



протизапальна дія^{1,2,3,4}



знеболювальна дія^{1,2,3,4}



протиексудативна дія^{1,2,3,4}

¹ - Інструкція до медичного застосування Зіпелор спрей ² - Інструкція до медичного застосування Зіпелор спрей форте ³ - Інструкція до медичного застосування Зіпелор розчин ⁴ - Інструкція до медичного застосування Зіпелор ледяники
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/16107/01/01 (наказ МОЗ України №2268 від 15.12.2022), Р.П. № UA/16107/01/02 (наказ МОЗ України №2198 від 05.12.2022), Р.П.№ UA/16107/02/01 (наказ МОЗ України №2268 від 15.12.2022). 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 Р.П. № UA/18556/01/01, від «24» лютого 2021 р. (наказ МОЗ України від «22» лютого 2021 р. № 301.), Виробник. Лоїс Фармасьютикалз С.Л., Іспанія / Lozy's Pharmaceuticals S.L., Spain, Кампус Емпресаріал, Лекарос, Наварра, 31795, Іспанія / Campus Empresarial, Lekaroz, Navarra, 31795, Spain для АТ «Фармак», УКР/ПРОМО/06/2023/31Г/31Г_Ф/ГЛКТ/001

Гепарин-індукована тромбоцитопенія, або Коли гепарин спричиняє тромбоз

Нефракціоновані (НФГ) і низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами, що широко використовуються та запобігають артеріальним і венозним тромбозам. Однак їхнє застосування також пов'язано з парадоксальною реакцією, що зумовлює потенційно небезпечний для життя протромботичний стан, результатом чого є серйозні ускладнення (гангрена, ампутація кінцівок) або фатальні наслідки. Гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) – це імуніопосередкована відповідь на введення гепарину, який спричиняє небезпечний для життя тромбоз і є клінічно значущим негеморагічним ускладненням. ГІТ вважається потенційно загрозливим для життя станом за терапії гепарином, що спричиняє утворення нових згустків крові, а не сприяє запобіганню утворення нових тромбів. Хоча при введенні гепарину імунна реакція зустрічається досить часто (від 8 до 50%), клінічні ускладнення у разі ГІТ виникають у $\approx 0,2-3\%$ пацієнтів, які приймають гепарин протягом >4 дні; частіше спостерігаються в жінок [1-3]. У цьому стані тромбоцити різко знижуються до рівня $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$. Смертність становить 10-20%.

Стисла історія вивчення ГІТ

Уперше гостра тромбоцитопенія, яка виникла протягом декількох хвилин після терапії гепарином, була описана в тварин у 1942 р. [4], а пізніше спостерігалася в людей як нетривале неімунне ускладнення за терапії гепарином [5]. Цей фармакологічний ефект гепарину (ГІТ, тип I) обумовлювався його аглютинувальною дією на тромбоцити [6, 7]. Про серйозніше імунне ускладнення (ГІТ, тип II) повідомили в 1958 р. хірурги R. Weismann і R. Tobin [8], котрі узагальнили серію випадків у 10 пацієнтів у їхній установі, в яких розвинувся парадоксальний тромбоз під час гепаринової терапії. Схожі результати отримано через декілька років В. Roberts і співавт. у 1964 р. [9], котрі описали ще одну серію випадків в 11 хворих і припустили, що цей клінічний синдром може бути «результатом механізму антиген – антитіло». В 1973 р. G. Rhodes і співавт. [10] представили характерні клінічні особливості цього захворювання шляхом систематичного обстеження 2 пацієнтів із ГІТ, відзначивши таке:

- 1 супутні прояви тромбоцитопенії на додаток до тромбозу під час терапії гепарином;
- 2 нормалізація рівня тромбоцитів після припинення терапії гепарином;
- 3 наявність гепарин-залежних антитіл із використанням аналізу агрегації тромбоцитів у гострій фазі;
- 4 рецидивна тромбоцитопенія за повторного застосування гепарину під час гострої фази захворювання.

Патогенез і патофізіологія ГІТ

Побічний ефект, відомий як ГІТ, багато в чому схожий на механізм бактеріального захисту. Тромбоцитарний фактор 4 (PF4), що вивільняється з α -гранул тромбоцитів, зв'язується з поліаніонами, як-от гепарин, або поліаніонами на поверхні бактерій, зазнає конформаційних змін, що зумовлює утворення імунологічного комплексу PF4-поліаніон (гепарин) або PF4-поліаніон (бактерії). Після активації В-лімфоцити (ймовірно, В-клітини маргінальної зони) генерують анти-PF4-поліаніонні IgG. Ці антитіла можуть зв'язуватися з різними бактеріями, вкритими PF4, та опсонізувати їх. Однак ці антитіла також зв'язуються з комплексами PF4-гепарин, утворюючи імуніокомплекс. Fc-ділянка IgG зв'язується з рецепторами Fc γ RIIa тромбоцитів, що спричиняє кластеризацію рецепторів Fc γ , отже, сильну активацію та агрегацію тромбоцитів. Це внутрішньосудинне споживання тромбоцитів зумовлює зменшення їхньої кількості та продукування мікрочастинок тромбоцитарного походження, які прискорюють утворення тромбину. Крім того, антитіла ГІТ активують моноцити (за допомогою Fc γ RI) та (прямо чи опосередковано) ендотеліальні клітини.

В нормальних умовах PF4 зберігається в гранулах тромбоцитів і вивільняється після активації. Він заряджений позитивно і тому може зв'язуватися з негативно зарядженим гепаран-сульфатом (речовиною на поверхні ендотеліальних клітин). PF4 також може зв'язуватися з екзогенним гепарином із набагато вищою спорідненістю, ніж гепаран-сульфат, який може ініціювати імунну відповідь. ГІТ індукується антитілами типу IgG (IgA або IgM), що продукуються плазматичними клітинами, які розпізнають неопітопи комплексу гепарин/PF4. Гепарин взаємодіє з PF4, утворюючи неоантиген в оптимальному стехіометричному співвідношенні (1:1). Результуючий комплекс зв'язується з Fc-рецепторами тромбоцитів і моноцитів, індукуючи їхню активацію та утворення прокоагулянтних мікрочастинок. Активовані тромбоцити виробляють протромботичні речовини (як-от тромбін) і PF4, створюючи стан тяжкої гіперкоагуляції та хибного кола, яке можна розірвати тільки шляхом відміни гепарину й початком відповідного лікування. Отже, імунні комплекси активують нейтрофіли, сприяючи утворенню позаклітинних нейтрофільних пасток, забезпечуючи ще один прокоагулянтний стимул. Кількість тромбоцитів знижується, оскільки покриті IgG тромбоцити видаляються макрофагами й одночасно активуються тромбоцити (вони витрачаються всередині судинного русла). В результаті утворюється значна кількість тромбину, що спричиняє тромбоз (рис.).

Розрізняють 2 типи ГІТ за механізмами розвитку, швидкістю зниження кількості тромбоцитів, принципами лікування (табл. 1).

Характеристика	ГІТ-1	ГІТ-2
Механізм	Неімунний	Імунний
Кількість тромбоцитів	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ / $\geq 50\%$ від початкового рівня	$\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ / $\leq 50\%$ від початкового рівня
Маніфестація	протягом перших 4 днів	протягом 5-15 днів
Тромбози	рідко	часто
Лікування	відміна гепарину	скасування гепарину, призначення альтернативних антикоагулянтів

Перший тип (ГІТ-1) – це гепарин-асоційована неімунна тромбоцитопенія, що виникає після застосування гепарину в 10-30% хворих. Механізм ГІТ-1 полягає у прямій активації тромбоцитів через специфічні рецептори P2Y₁₂ та P α /P β , що зумовлює їхню агрегацію. ГІТ-1 не потребує додаткового лікування, крім відміни препарату. Тромбози за цього типу ГІТ розвиваються рідко.

Другий тип ГІТ (ГІТ-2) являє собою імуноспецифічну реакцію, пов'язану з утворенням аутоантитіл до комплексу гепарину та тромбоцитарного фактора [4]. Установлено, що застосування гепарину при ГІТ-2 спричиняє формування гепарин-залежних антитіл, що розпізнають «власний» протеїн PF4 в тромбоцитарних гранулах [11]. Коли полімолекулярні комплекси гепарину, PF4 та антитіла класу IgG опиняються на поверхні тромбоцитів, антитіла ГІТ взаємодіють із тромбоцитарними рецепторами Fc (FcIIa), що зумовлює активацію тромбоцитів [12, 13]. Крім активації тромбоцитів, антитіла ГІТ викликають гіперкоагуляцію (доведено *in vivo* підвищенням рівня тромбину) [14]. У 5-10% хворих на ГІТ спостерігається зниження фібриногену. Зокрема,

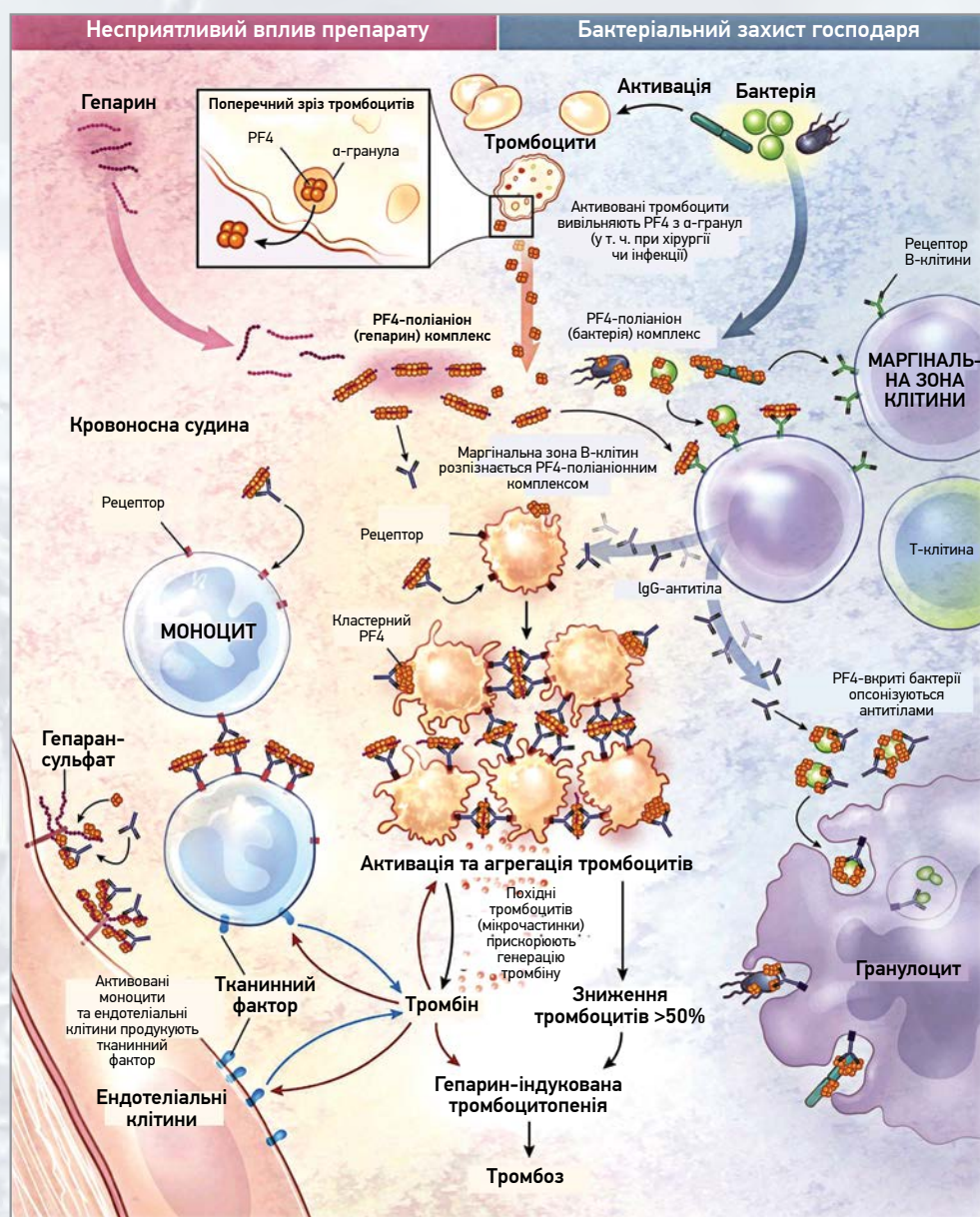


Рис. Патогенез ГІТ

це свідчить про розвиток ДВЗ-синдрому [15]. Активація коагуляції при ГІТ-2 відбувається також у результаті прокоагулянтних змін мембрани тромбоцитів [16]. Дослідження *in vitro* демонструють, що антитіла ГІТ спричиняють ушкодження ендотелію та вироблення тканинного фактора ендотеліоцитами [17] та моноцитами [18]. Якщо ці механізми вже запущені, ризик тромбозу зберігається від декількох днів до тижнів навіть після припинення застосування гепарину [19, 20]. ГІТ-2 є серйозним ускладненням, що посилює перебіг основного захворювання в терапевтичних і хірургічних пацієнтів. Вона може перебігати приховано; клініцисти її клінічні прояви нерідко асоціюють з тяжкістю перебігу основного захворювання або післяопераційного періоду.

Діагностика ГІТ

ГІТ слід запідозрити, якщо кількість тромбоцитів знижується на $>50\%$. Це може бути підтверджено наявністю тромбозу через 5-10 днів після введення гепарину та наявністю PF4/антитіл до гепарину. Кількість тромбоцитів зазвичай не менше $20 \times 10^9/\text{л}$, що пов'язано з їхньою сильною агрегацією, а не руйнуванням [21-24].

Діагностика ГІТ ґрунтується на 3 критеріях:

- 1 пацієнт отримує чи зазнавав впливу НФГ або НМГ;
- 2 наявний щонайменше один клінічний або лабораторний результат (значний), пов'язаний зі зниженням кількості тромбоцитів, а також венозний чи артеріальний тромбоз, що вперше виник;
- 3 є лабораторні дані про наявність специфічних антитіл до ГІТ.

Клінічна діагностика

До ознак і симптомів ГІТ належать ті, які дозволяють припустити тромботичні ускладнення. Крім того, в разі підшкірного введення гепарину можуть виникнути еритема, біль або некроз шкіри. В пацієнтів, котрі отримують гепарин внутрішньовенно, можливий прояв лихоманки, гіпертонії, тахікардії, задишки та болю в грудях, а також висипу на шкірі.

За підозри ГІТ насамперед варто оцінити ймовірність виникнення з використанням шкали 4Т на основі 4 параметрів:

СПАРКЛІН та ЄСИНУДАФЕН

взаємодоповнююча комбінація у складі комплексного лікування клінічних проявів постназального синдрому у хворих на хронічний риносинусит!^{1*}



Від 12 років
1-2 капсули
на добу після їжі³



6 екстрактів
лікарських рослин³



З додаванням 0,4 % CO₂,
що створює шипучий
сольовий розчин²



Руйнує біоплівки,
гальмує їх ріст та
дозрівання²



Від 2 років²



* - мається на увазі комбінація медичного виробу «Спарклін» та дитячої добавки «Синудафен»

¹ - «Оцінка ефективності застосування комбінованого лікування синдрому постназального затікання у хворих на хронічний риносинусит» Березнюк В.В., Чорнокур О.А., Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 20 (557), 2023 р

² - Інструкція із застосування медичного виробу спрею назального з морською водою «СПАРКЛІН»

³ - Інструкція з використання дитячої добавки «Синудафен»

В.В. Березнюк, д.м.н., професор, **О.А. Чернокур**, к.м.н.,
 кафедра оториноларингології Дніпровського державного медичного університету

Оцінка ефективності застосування комбінованого лікування синдрому постназального затікання у хворих на хронічний риносинусит

У клінічній практиці під терміном «синдром постназального затікання» розуміють клінічні ситуації, які характеризуються запальним процесом верхніх дихальних шляхів, у разі якого виділення стікають задньою стінкою глотки в бік гортані та трахеобронхіального дерева. Водночас використовують терміни «синдром постназального затікання», «ретроназальні виділення» та «постназальний синдром» (ПНС).

Стан, що зумовлює скарги, як-от відчуття скупчення слизу в задніх відділах порожнини носа, дискомфортні відчуття, а також (нерідко) появу кашлю, – поширена причина звернення до отоларинголога. Найчастіше ПНС є проявом різних отоларингологічних захворювань. Диференційний діагноз у такому разі потрібно проводити між алергічним, вазомоторним, медикаментозним ринітом, бактеріальним, грибковим синуситом, ринітом вагітних, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою [2].

У патогенезі ПНС найважливіший механізм – порушення мукоциліарного кліренсу. Хронічна гіперсекреція слизу може виникати за хронічних захворювань носа та навколосинових пазух.

Класичні прояви ПНС:

- відчуття скупчення в'язкого слизу в задніх відділах порожнини носа, стікання його задньою стінкою глотки. Симптоми посилюються вранці: хворі прокидаються з дискомфортом у горлі, однак під час огляду глотки ознак запалення не виявляють;
- покашлювання (особливо вночі та вранці), проте аускультативно й рентгенологічно патологічних змін не виявляють;
- часте відходження слизових згустків, які іноді бувають оранжево-коричневого кольору. Під час огляду глотки можна побачити слизові тяжі, які тягнуться з носоглотки за м'яким піднебінням [2].

Головним фактором для усунення проявів ПНС є лікування основного захворювання. Для лікування ПНС традиційно застосовують зрошення порожнини носа та глотки сольовими розчинами; застосування їх у комплексі з іншими лікувальними методиками – постійний компонент лікування ПНС.

Одним із засобів, який нормалізує мукоциліарний транспорт та активно застосовується в лікуванні хворих із хронічним риносинуситом, є назальний спрей з морською водою Спарклін. На ринку України Спарклін – єдиний спрей з морською водою, що містить CO₂, який створює шипучий спрей та порівняно зі звичайними сольовими розчинами ефективніше очищує носову порожнину.

Також привертають увагу сучасні фітопрепарати, що містять у своєму складі андрографіс волотистий (*Andrographis paniculata*), який входить до складу фітокомпозицій і є компонентом дієтичної добавки на рослинній основі Синудафен [1]. Варто зауважити, що *Andrographis paniculata* рекомендований EPOS-2020 та має рівень доказовості Ib. Синудафен містить композицію із 6 екстрактів лікарських рослин. Біологічно активні речовини Синудафену підтримують нормальний функціональний стан придаткових пазух носа та сприяють належному функціонуванню синусів і слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Мета дослідження – оцінити вплив медичного виробу спрею назального з морською водою Спарклін і дієтичної добавки Синудафен на клінічні прояви ПНС у хворих на хронічний риносинусит.

Було проведено лікування 53 пацієнтів віком від 20 до 65 років із клінічними проявами ПНС на тлі хронічного риносинуситу (з них: чоловіків – 24, жінок – 29).

Усім пацієнтам протягом курсу лікування на 3-тій, 6-тій, 9-тій та 12-тій добу проводився комплекс обстежень, який включав оцінку скарг хворого, отоларингологічний огляд, динаміку змін симптомів ПНС.

Під час оцінки скарг хворих звертали увагу на такі показники: необхідність застосовувати деконгестанти, утруднення носового дихання, кашель, стійкий біль у ділянках перенісся,

кута ока, щоки та скроні на боці найбільшої закладеності носа.

При фарингоскопії проводилася оцінка таких змін: збільшення та почервоніння фолікулів на задній стінці глотки, затікання слизу задньою стінкою глотки.

Всі хворі під час лікування застосовували спрей назальний з морською водою Спарклін 3 р/день. Також усі пацієнти вживали Синудафен по 2 капсули/добу.

Результати та обговорення

На рисунках 1, 2 представлено результати фарингоскопії у пацієнтів за комбінованого лікування ПНС.

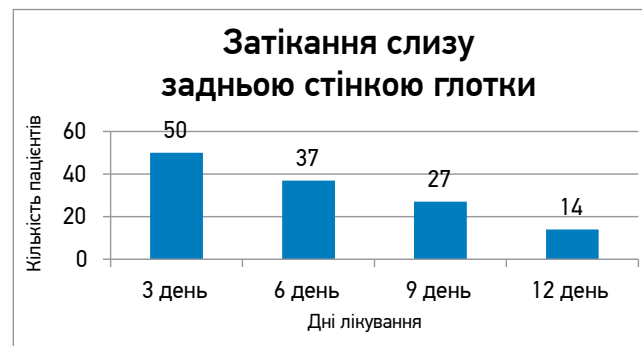


Рис. 1. Затікання слизу задньою стінкою глотки

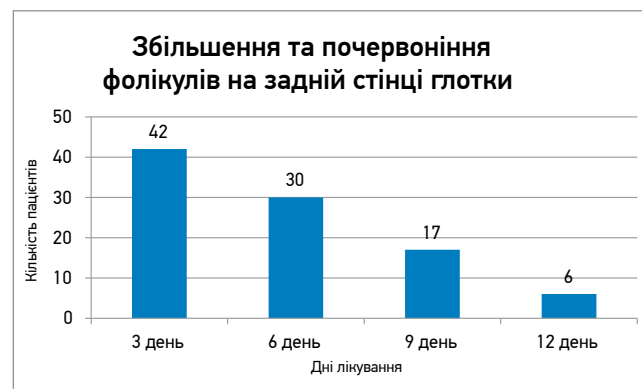


Рис. 2. Збільшення та почервоніння фолікулів на задній стінці глотки

Під час оцінки результатів обстеження виявлено, що виражене клінічне покращення спостерігалася на 9-й день лікування: відсутність затікання слизу задньою стінкою глотки в 46% хворих, відсутність збільшених та почервонілих фолікулів на задній стінці глотки в 58,6% хворих.

На рисунках 3-6 представлена динаміка клінічних проявів у пацієнтів у разі комбінованого лікування ПНС.

При оцінці отриманих результатів виявилось, що в 54,7% хворих на 9-й день лікування вже не було потреби застосовувати деконгестанти.

Також на 9-й лікування кашель був відсутній у 64,9% хворих, утруднення носового дихання – у 45,3%.

Під час оцінки больових відчуттів відсутність стійкого болю у 85,7% пацієнтів спостерігалася на 9-й день лікування.

Переносимість спрею назального з морською водою Спарклін і Синудафену в усіх хворих була оцінена як «дуже добре» та «добре». Побічних небажаних явищ і алергічних реакцій, пов'язаних із застосуванням цих засобів, не відзначалося.

Висновки

Під час комбінованого лікування пацієнтів із клінічними проявами ПНС на тлі хронічного риносинуситу, які застосовували спрей назальний з морською водою



В.В. Березнюк



О.А. Чернокур

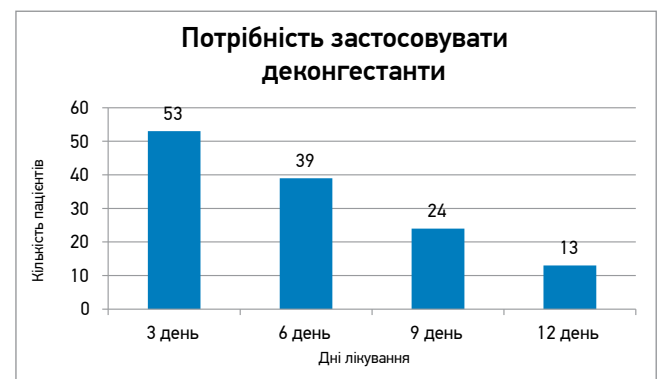


Рис. 3. Необхідність застосовувати деконгестанти

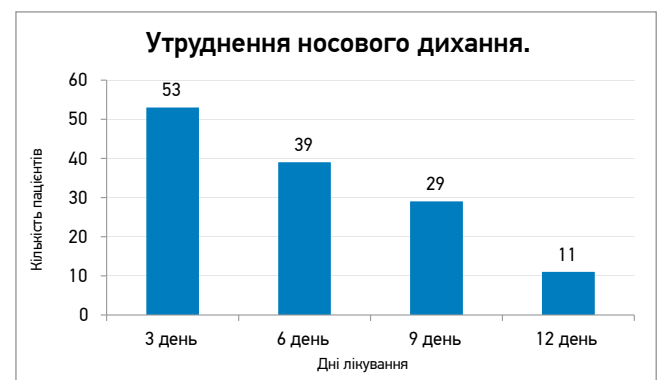


Рис. 4. Утруднення носового дихання

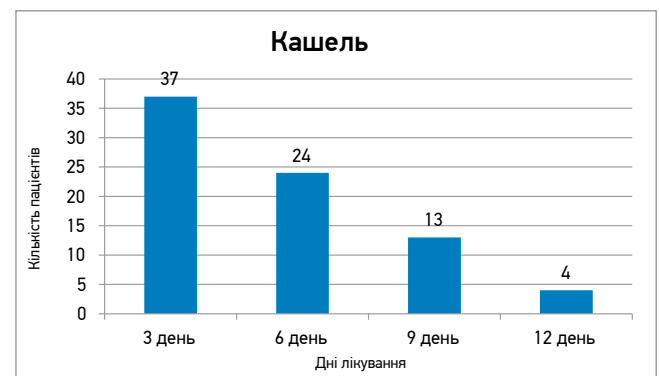


Рис. 5. Кашель



Рис. 6. Стійкий біль у ділянках перенісся, кута ока, щоки, скроні на боці найбільшої закладеності носа

Спарклін і вживали Синудафен, вже на 9-ту добу лікування спостерігали відсутність стійкого болю у 85,7% пацієнтів, у 54,7% хворих уже не було потреби застосовувати деконгестанти, відсутність кашлю спостерігалася в 64,9% хворих, повноцінне носове дихання відновилося в 45,3% хворих.

На підставі отриманих результатів можна дійти висновку, що спрей назальний з морською водою Спарклін і Синудафен на рослинній основі є взаємодоповнювальною комбінацією, яка може бути рекомендованою для зменшення клінічних проявів ПНС у хворих на хронічний риносинусит.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

АльпеКіг ХЕПІ ДРІНК: природне рішення для комфорту маленьких животиків



Ю.В. Марушко

Дитячі кольки (ДК) – одна з найпоширеніших проблем, яку мають новонароджені, діти раннього віку та їхні батьки: залежно від використаних діагностичних критеріїв через них страждають 10-40% малюків [22, 28]. Саме тому «правило трійок» нині добре відоме майже всім: відзначаючи появу в малечі епізодів сильного плачу / надмірної метушливості протягом 3 год/день щонайменше 3 дні/тиж упродовж 3 тиж поспіль [31], не тільки лікарі, а й батьки впевнено констатують виникнення ДК.

Зазвичай кольки виникають у новонароджених віком 2-3 тиж, досягаючи піку в немовлят 6-8 тиж життя, з подальшим розрешенням у 3-4 міс [11]. Незважаючи на те що ДК – самообмежувальний стан, вони не лише погіршують самопочуття дитини, а й спричиняють утому, відчуття неадекватності та серйозний стрес у батьків, знижуючи в них рівень терпіння й утруднюючи взаємовідношення в сім'ї. Такі негативні особливості ДК шкодять стосункам батьків і дітей, збільшують ймовірність жорстокого поведіння з малюком, підвищують ризик виникнення черепно-мозкової травми та синдрому стресу дитини [17]. Кольки асоційовані з раннім припиненням грудного вигодовування, а також частою зміною сумішей у дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні [1]. Доведено, що рівень тривожності, стресу, поширеність післяпологової депресії є значно вищими в матерів, діти яких страждають через кольки [30]. ДК визнано однією з головних причин раннього та частого звернення батьків по медичну допомогу [22], що зумовлює значний соціально-економічний тягар [29].

Сучасні погляди на патофізіологію та лікування ДК

Незважаючи на багаторічні дослідження, етіологія ДК досі залишається остаточно не з'ясованою. Нині існує декілька теорій їхнього виникнення: в одній припускається, що ДК – прояв дистресу немовлят із появою шлунково-кишкових, неврологічних або психосоціальних ознак. Згідно з іншою гіпотезою, потенційна причина ДК – дисбіотичні зміни кишкової мікробіоти [28], зростання внутрішньочеревного тиску, вісцеральний біль та гіперперистальтика кишечника [11], зменшення вмісту жовчних кислот у порожнині кишечника, порушення функції слизового бар'єра (рис. 1) [34].

Сучасні підходи до корекції цього розладу передбачають немедикаментозні втручання (навчання батьків, корекція вигодовування, масаж живота) та фармакологічні заходи. Нині не існує жодного фармакологічного засобу, який би переконливо довів свою ефективність у лікуванні ДК: у систематичному огляді результативність призначення піногасника симетикону оцінено як «відсутність ефекту або

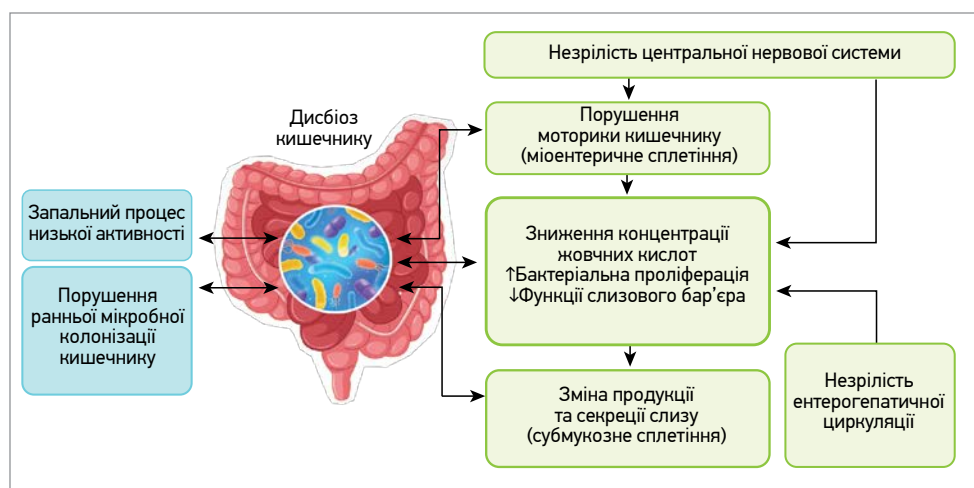


Рис. 1. Імовірні механізми виникнення ДК [34]

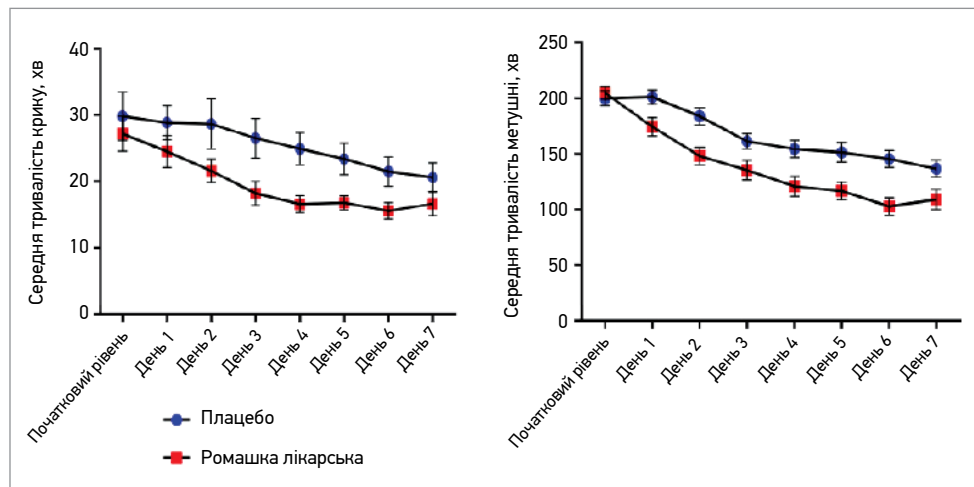


Рис. 2. Динаміка епізодів крику (А) та метушливості (В) у немовлят на тлі прийому ромашки лікарської та плацебо [22]

чинить негативний вплив» [8], спазмолітик дицикломін не рекомендований до застосування в дітей віком <6 міс [25], циметропію бромід не зареєстровано в нашій країні. Численні дослідження, проведені в цій сфері, підкреслюють доцільність пошуку ефективного та безпечного способу лікування кольок. Багатообіцяльні результати отримано під час застосування фітотерапевтичних засобів: експерти Кокранівської співпраці відзначають, що прийом фітопрепаратів дозволяє зменшити тривалість епізодів крику (середня різниця 1,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,71-1,96; дані 3 досліджень; n=279; докази низької якості) порівняно із плацебо, а загальна ефективність фітозасобів у терапії ДК перевищує таку плацебо (відносний ризик 2,05; 95% ДІ 1,56-12,70; дані 3 досліджень; n=277; докази помірної якості) [6]. Наведені дані підтримують щоразу більший інтерес до натуральних засобів, за допомогою яких можна сприяти підтриманню здоров'я шлунково-кишкового тракту дітей.

Фітотерапія ДК: доказова база

З огляду на патофізіологічні особливості виникнення ДК у вигляді підвищення внутрішньочеревного тиску, появи вісцерального болю, посилення перистальтики кишечника, виникнення надлишкового психоемоційного збудження доцільним вважається застосування лікарських трав, яким притаманний гастропротекторний ефект, спазмолітична, протимікробна, протизапальна й анальгетична активність, а також здатність нормалізувати настрій. Найдоцільнішими для лікування ДК вважають ромашку лікарську (*Matricaria chamomilla*), мелісу звичайну (*Melissa officinalis*), фенхель та аніс. Ці лікарські рослини широко використовуються в офіційній медицині, завдяки чому їхні активні речовини добре вивчено, а механізми впливу на людський організм добре досліджено.

Ромашка лікарська

Доведено, що ромашка лікарська містить >120 фітохімічних складових, серед яких переважають терпеноїди,

фенольні сполуки, в т. ч. фенольні кислоти, флавоноїди та кумарини [7]. Завдяки такому складу ромашки властива протибактеріальна активність щодо грампозитивних (*B. cereus*, *L. innocua*, *S. aureus*, *S. camorum*, *S. pyogenes*) і грамнегативних (*E. faecalis*, *E. coli*, *S. enterica*, *S. dysenteriae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) бактерій, у т. ч. *H. pylori* та мікроорганізмів, що утворюють біоплівки, а також протифунгальна дія (*C. albicans*, штамів *Aspergillus*, *F. culmorum*) [7]. Протизапальна дія ромашки доведена на підставі її здатності інгібувати синтез протизапальних цитокінів (зокрема інтерлейкіну-10), а також відновлювати баланс Th1/Th2 [7]. Завдяки антиоксидантним, спазмолітичним та анальгетичним властивостям ромашка значно зменшує абдомінальний біль, усуває спазм із гладкої мускулатури органів шлунково-кишкового тракту. В систематичних оглядах та експериментальних дослідженнях доведено, що застосування ромашки значно поліпшує стан хворих із діареєю [3] та гострим болем у животі [20]. Притаманні ромашці анксиолітичні та антидепресивні властивості [23] широко використовуються для нівелювання тривожності, нормалізації психоемоційного стану та лікування депресії [3, 14]. Протиблювальна дія дозволяє ефективно використовувати ромашку для нівелювання нудоти вагітних [15] та зменшення інтенсивності нудоти, асоційованої з хіміотерапією [24].

Завдяки здатності ромашки нормалізувати стан кишкової мікробіоти, зменшувати біль / спазм гладкої мускулатури, інгібувати активність запального процесу, а також наявності протиблювальної, антиоксидантної та антидепресивної дій ця лікарська рослина широко використовується для лікування ДК. В одному з рандомізованих клінічних досліджень доведено, що застосування ромашки (n=90) дозволяє достовірно (p<0,001) знизити кількість епізодів плачу та метушливості в немовлят, які перебували на грудному вигодовуванні (рис. 2), порівняно із плацебо (n=47) [22]. Безпечність клінічного використання ромашки лікарської підтверджено в багатьох роботах [3, 14, 15, 22].

Меліса звичайна

Терапевтичну дію меліси звичайної пов'язують з наявністю в її листі флавоноїдів, поліфенольних сполук, у т. ч. розмаринової кислоти, монотерпеноїдних глікозидів та альдегідів,

тритерпенів, сесквітерпенів, дубильних речовин, ефірної олії [21]. Ці компоненти надають мелісі спазмолітичні, протизапальні, седативні, безпечні властивості [21]. Локальна спазмолітична та протизапальна дія проявляється у вигляді зменшення надлишкового скорочення гладких м'язів [33], інгібування вивільнення фактора некрозу пухлини- α й інтерлейкіну- β_1 [16], визначених гарантом дбайливого сприятливого впливу цієї рослини на кишечник людини [4]. Особливу увагу приділяють антиноцицептивній та нейропротекторній активності меліси, завдяки чому вона зменшує відчуття болю, нормалізує сон, знижує тривожність, депресію [32]. Такі особливості меліси обумовлюють доцільність її використання в лікуванні функціональної патології шлунково-кишкового тракту, в т. ч. ДК [32].

Транс-анетол: основний компонент фенхелю та анісу

Протягом десятиліть для нівелювання метеоризму, болю / спазмів у шлунку та кишечнику використовували насіння фенхелю (*F. vulgare*) й анісу зірчастого (*I. verum*). Доведено, що фенхель та аніс чинять протибактеріальну, спазмолітичну, знеболювальну, протинудотну дії [5, 27], крім того, фенхель покращує відходження жовчі, а також демонструє гепатопротекторну активність [5], впливаючи на ключові механізми виникнення ДК. Нещодавно було з'ясовано, що фенхель та аніс містять однаковий діючий компонент, відомий під назвою транс-анетол. Ця речовина забезпечує спазмолітичну, протизапальну, анальгетичну активність разом зі зменшенням газоутворення та покращенням відведення кишкових газів [35]. В експериментальних дослідженнях доведено гастропротекторну здатність транс-анетолу: його антиоксидантну та антиульцерову дію порівнюють з такою фамотидину; седативну активність транс-анетолу вважають зіставною з такою пентобарбіталу [18].

Ромашка, меліса та транс-анетол: переваги комбінованого застосування

Ромашка, меліса, фенхель, аніс внесено до Європейської фармакопеї та схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для застосування за показаннями, наведеними в таблиці.

Таблиця. Рекомендації ЕМА щодо використання ромашки, меліси, фенхелю, анісу	
Ромашка лікарська	Традиційна лікарська рослина, яка використовується для симптоматичного лікування незначних шлунково-кишкових захворювань, у т. ч. здуття живота, неінтенсивних спазмів [10]
Меліса звичайна	Традиційна лікарська рослина для полегшення легких ознак психічного стресу та покращення сну, а також симптоматичного лікування легких шлунково-кишкових порушень, включаючи здуття живота і метеоризм [9]
Фенхель звичайний, аніс зірчастий	Традиційні лікарські рослини, що застосовуються для симптоматичного лікування шлунково-кишкових захворювань, перебіг яких супроводжується легким спазмом, здуттям живота, метеоризмом [12, 13]

Одночасне застосування всіх вищезазначених лікарських рослин сприяє швидкому нівелюванню ДК. Згідно



Рис. 3. Комплексна дія фітозасобу АльпеКід ХЕПІ ДРІНК при ДК [36]

з даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, використання стандартизованого екстракту ромашки, меліси та фенхелю в дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні та страждали від кольок (n=93), сприяло достовірному зниженню тривалості крику (на початку дослідження 201,2±18,3 хв/добу vs 76,9±23,5 хв/добу через 7 днів лікування), а також перевищувало результативність плацебо (початкова тривалість крику 198,7±16,9 хв/добу, після 7 днів лікування: 169,9±23,1 хв/добу; в обох випадках p<0,005) [26]. В іншому багатоцентровому рандомізованому порівняльному дослідженні доведено, що комбіноване застосування ромашки, меліси з одним пробіотичним штамом перевищує ефективність симетикону в нівелюванні ДК: прийом лікарських рослин достовірно зменшував середню тривалість крику на 44% (95% ДІ від -58 до -30; p<0,001) [19]. У кожному з наведених досліджень констатовано високу безпечність та хорошу переносимість фітозасобів.

АльпеКід ХЕПІ ДРІНК – природне рішення проблеми ДК

Нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явився комбінований фітозасіб, який презентує компанія Alpen Pharma під торговою назвою АльпеКід ХЕПІ ДРІНК (у формі дієтичної добавки). Кожне саше АльпеКід ХЕПІ ДРІНК містить 87,5 мг **сухого екстракту квіток ромашки**, стандартизованої в апігеніні, 20,0 мг **сухого екстракту листя меліси**, стандартизованої у розмариновій кислоті, а також 1,5 мг транс-анетолу [36]. Зазначена комбінація характеризується синергізмом дії усіх ключових компонентів, завдяки чому фітозасобу АльпеКід ХЕПІ ДРІНК притаманний багатогранний спектр активності з наявністю спазмолітичної, антисептичної, безпечної, протизапальної, жовчогінної, седативної, антидепресивної дії разом зі здатністю зменшувати бродильні процеси й утворення газів у кишечнику (рис. 3) [36].

Такий широкий спектр впливає на основні патогенетичні ланки розвитку ДК, зокрема сприяє: зменшенню активності запального процесу, відновленню кишкового мікробіому завдяки інгібуванню умовно-патогенних / патогенних бактерій, грибів, а також нівелюванню явища кишкового дисбіозу, нормалізації моторики кишечника завдяки збільшенню вмісту жовчних кислот у його порожнині. Кожен із компонентів АльпеКід ХЕПІ ДРІНК внесено до Європейської

фармакопеї та рекомендовано ЕМА для лікування функціональної патології шлунково-кишкового тракту, в т. ч. ДК, завдяки доведеній ефективності та добрій переносимості [9, 10, 12, 13].

Спосіб застосування фітозасобу АльпеКід ХЕПІ ДРІНК надзвичайно простий: перед використанням уміст

саше розчиняють у 50 мл кип'яченої води кімнатної температури та розподіляють на декілька прийомів протягом доби, призначаючи новонародженим 1 саше/добу, немовлятам віком 1-3 міс – 1-3 саше/добу протягом 3 міс [36]. АльпеКід ХЕПІ ДРІНК добре смакує завдяки наявності фруктози, що робить його прийом приємним як для малюків, так і батьків: немовлята охоче приймають фітозасіб між прийомами їжі, замість чаю, компотів, соків. Додатковою перевагою АльпеКід ХЕПІ ДРІНК є відсутність в його складі консервантів, штучних ароматизаторів, барвників, що дозволяє призначати фітозасіб немовлятам від самого народження. Крім корекції ДК АльпеКід ХЕПІ ДРІНК за рекомендацією лікаря можна застосовувати для корекції збудження та дискомфорту, асоційованих із прорізуванням зубів / вакцинацією, а також із метою регуляції відходження калових мас, полегшення відлучення від грудного вигодовування [36].

Висновки

Лікарські рослини протягом багатьох століть використовуються для корекції різноманітних гастроінтестинальних захворювань. **Натуральні складові комбінованого фітозасобу АльпеКід ХЕПІ ДРІНК – ромашка, меліса, транс-анетол – надають йому комплексної спазмолітичної, антисептичної, протизапальної, анальгетичної, антифлатулентної, седативної та антидепресивної активності, завдяки чому АльпеКід ХЕПІ ДРІНК може застосовуватися при ДК для зменшення тривалості епізодів крику, поліпшення самопочуття немовлят і покращення психоемоційного стану батьків.**

Список літератури знаходиться в редакції.



АльпеКід ХЕПІ ДРІНК

Відчуй смак життя з дитинства

- При дитячих коликах
- При зміні раціону або режиму харчування
- При регуляції дефекації (випорожнення)

Компоненти АльпеКід ХЕПІ ДРІНК:

- Усувають спазм кишечника
- Покращують апетит та травлення
- Підвищують секреторну діяльність травних залоз
- Зменшують бродильні процеси та утворення газів

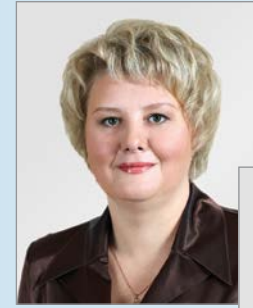
1 Інгредиенты АльпеКід ХЕПІ ДРІНК згідно листка-вкладишу по застосуванню дієтичної добавки АльпеКід ХЕПІ ДРІНК (AlpeKid® HAPPY DRINK)
АльпеКід ХЕПІ ДРІНК саше. Інформація про дієтичну добавку для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. АльпеКід ХЕПІ ДРІНК, саше №12 по 3 г. Не є лікарським засобом. Має застереження щодо застосування. Висновок СЕС 3/28-A-57-23-297 від 07 березня 2023 р. Дієтичні добавки не замінюють різноманітне і збалансоване харчування, яке є дуже важливим разом зі здоровим способом життя. Виробник: Фіттерман Фарма С.Р.Л., Румунія. Вироблено для: Альпен Фарма АГ, Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПраТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Луша-Возиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03



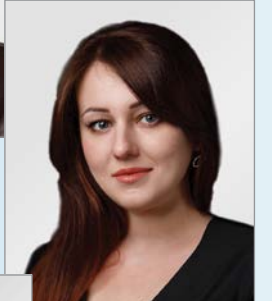
Л.В. Деримедвідь, д.м.н., професор кафедри фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету;
Т.О. Брюханова, к.б.н., доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету;
Д.В. Литкін, к.б.н., заступник директора з наукової роботи Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Сучасні аспекти менеджменту пацієнтів із болем у суглобах та хребті

У сучасній медичній практиці однією з актуальних проблем залишається менеджмент пацієнтів із болем у суглобах та хребті. Відповідно до сучасних клініко-епідеміологічних даних, захворювання хребта та суглобів належать до 5 основних причин звернень до лікаря щодо хронічних захворювань, а також залишаються однією з найпоширеніших причин госпіталізації пацієнтів [1-3].



Л.В. Деримедвідь



Т.О. Брюханова



Д.В. Литкін

Важливо зазначити, що біль у спині – переважна скарга пацієнтів працездатного віку (окремі джерела свідчать, що до 75% звернень припадає на вікову категорію 30-59 років), тоді як біль у суглобах у більшості випадків асоційований з остеоартритом (ОА), котрий є поширенішим серед осіб старшої вікової групи [2, 4]. Отже, больовий синдром охоплює практично всі вікові групи пацієнтів, обмежує функціональну активність та працездатність, суттєво знижує якість життя, що й опосередковує значну медико-соціальну значущість.

Як зазначалося вище, основною причиною суглобового болю залишається ОА – гетерогенне деструктивно-дегенеративне хронічне захворювання із запальним компонентом, що характеризується ураженням практично всіх структурних компонентів суглоба (хряща, субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули та навколосуглобових м'язів) [2-4]. На сьогодні поширеність ОА, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, складає ≈7% населення та має тенденцію до зростання. Особливість патології – постійне прогресування хондродеструкції, що обтяжує виразність больового синдрому та потребує ескалації терапії [2].

Оскільки біль у разі ОА має переважно механічний характер (виникає та/або посилюється за фізичного навантаження на уражений суглоб і зменшується в стані спокою), в пацієнтів постійно існує потреба в прийомі лікарських засобів для усунення больового синдрому, адже від цього залежить їхня фізична активність [2, 4]. Водночас актуальним питанням залишається вибір раціональної фармакотерапії, що має бути розпочата на якнайранішому етапі захворювання для запобігання незворотним змінам у суглобових структурах, які потребують хірургічного лікування. З огляду на особливості патогенезу ОА фармакологічна корекція має бути спрямована на усунення запалення за допомогою нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), а також пригнічення хондродеструкції хондропротекторами на основі складових компонентів хряща (глюкозаміну та хондроїтинсульфату) [2, 5, 6].

На відміну від ОА пік захворюваності на дорсалгію переважно припадає на працездатний вік (поширеність складає 60-90%) та є однією з найчастіших причин звернення по медичну допомогу і госпіталізації серед пацієнтів молодого й середнього віку [7-9].

За походженням дорсалгію класифікують на вертеброгенну та невертеброгенну (залежно від ключових факторів, що сприяють її виникненню). Одна з найпоширеніших причин вертеброгенного болю – остеохондроз хребта, наслідком якого є рефлекторний м'язово-тонічний або корінцевий больовий синдром. Сучасні уявлення про патогенез дорсалгії базуються на тому, що основними причинами болю є м'язовий спазм і функціональне блокування фасеточних суглобів або ОА цих суглобів [10-13]. Отже, до розвитку больового синдрому залучається не лише деструктивно-дегенеративний компонент, а і прозапальний стан, який потребує призначення відповідної терапії. У клінічних рекомендаціях і настановах із лікування дорсалгії передбачено застосування НПЗП як засобів патогенетичної терапії, що забезпечують ефективне нівелювання больового синдрому – провідної скарги пацієнтів, котра найбільшою мірою обмежує функціональну активність [11, 12].

Отже, комплексна терапія больового синдрому на тлі захворювань суглобів і хребта має містити препарати, що чинять потужний протизапальний вплив, зокрема здатні гасити біль, який є провідною скаргою пацієнтів та основною причиною звернення по медичну допомогу через суттєве зниження якості життя [10-12].

Не викликає сумніву, що в сучасній клінічній практиці фармакотерапевтична стратегія базується винятково на засадах доказової медицини. В оглядах настанов і клінічних рекомендацій / настанов із лікування ОА та болю в спині НПЗП розглянуто як ключову групу препаратів із найвищим рівнем доказовості для усунення запалення та больового синдрому, який його супроводжує. Слід зазначити, що у випадку лікування ОА препаратами першої лінії є хондропротектори, оскільки саме вони гальмують прогресування хондродеструкції, але їх застосування може бути найефективнішим саме на ранніх етапах патології, коли до лікаря звертається лише незначний відсоток пацієнтів [11, 13]. Водночас більшість хворих звертаються до спеціаліста за наявності больового синдрому, який і є лідером скарг серед пацієнтів з ОА. На цьому етапі перебігу захворювання доцільним є включення до схем терапії саме НПЗП із метою реалізації їхньої протизапальної дії та гасування болю [3-6].

За болем у спині в переважній більшості настанов рекомендовано застосовувати НПЗП як терапію першої лінії, оскільки вони, за даними численних клінічних досліджень, мають найвищий клас доказовості щодо усунення больового синдрому. Крім того, НПЗП – єдина група лікарських засобів, показаних для терапії як гострого, так і хронічного больового синдрому в пацієнтів із захворюваннями хребта [8-10, 13].

НПЗП можуть розглядатися як універсальна група препаратів, здатних чинити позитивний лікувальний вплив щодо основних складових патогенезу больового синдрому на тлі захворювань ревматологічного профілю, зокрема на тлі патологій хребта та суглобів. Важливим також є можливість їх комбінованого застосування з іншими групами лікарських засобів для забезпечення комплексної фармакологічної корекції.

На сучасному фармацевтичному ринку представлено доволі широкий арсенал лікарських засобів групи НПЗП, які мають відмінності, обумовлені зокрема, але не винятково:

- особливостями їхнього молекулярного механізму дії (селективність відносно інгібування ізоформ ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2);
- впливом на біосинтез компонентів хряща (хондротоксичні, хондронейтральні НПЗП);
- фізико-хімічними та фармакокінетичними властивостями молекули (кислотні властивості молекули, особливості біотрансформації – проліки чи активний метаболіт, період напіввиведення та кратність прийому тощо) [3-5, 11, 13].

Розуміння цих відмінностей – ключ до раціонального вибору препарату серед НПЗП з урахуванням класу доказовості для кожної клінічної ситуації задля досягнення максимальної ефективності терапії та врахування профілю безпеки лікарського засобу для пацієнта.

Відповідно до даних наукової літератури, одна з найчастіших причин відміни терапії НПЗП – розвиток небажаних побічних ефектів, спектр і виразність яких дуже суттєво відрізняються не лише всередині групи НПЗП, а й залежать від індивідуальних особливостей пацієнта (віку, наявності супутніх патологій, фармакогенетичних факторів, індивідуальної непереносимості препаратів тощо). З огляду на те що прийом

НПЗП зазвичай не є епізодичним і передбачає курсове лікування (в окремих випадках – тривале), важливий фактор безпеки фармакотерапії – урахування зазначених особливостей [14].

НПЗП – група препаратів, яка застосовується в клінічній практиці вже досить тривалий час; за цей період уявлення щодо їхнього профілю безпеки постійно доповнюються новими даними й оновлюються, результатом чого є безперервний перегляд схем фармакотерапії, які включають ці засоби [3-6].

Після відкриття молекулярного механізму дії НПЗП та їхнього активного впровадження в практику сформовано стійке уявлення, що безпека НПЗП визначається винятково селективністю їхнього інгібувального впливу щодо ізоформ ЦОГ. Останнє базувалося на тому, що ізоформа ЦОГ-1 вважалася винятково фізіологічним, конституційним ферментом, інгібування якого супроводжується розвитком небажаних побічних ефектів терапії (гастротоксичності, нефротоксичності, порушень з боку системи зсідання крові тощо). Ізоформа ЦОГ-2 вважалася винятково патологічним ферментом, який синтезується в організмі у відповідь на ушкодження фосфоліпідів клітинних мембран за дії різних факторів та обумовлює формування запального стану внаслідок деградації арахідонової кислоти до простагландинів, простагландинів і тромбоксанів. Така концепція стала підґрунтям для створення нового класу НПЗП – селективних інгібіторів ЦОГ-2, які вважалися безпечнішими засобами, оскільки набагато рідше викликали «типові» побічні реакції: НПЗП-гастро- та нефропатію [15, 16].

Однак подальші постмаркетингові дослідження селективних інгібіторів ЦОГ-2 виявили наявність високого кардіоваскулярного ризику для цієї групи препаратів. Одним із перших широкомасштабних досліджень, яке поклато початок «кризі коксібів», стало випробування VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, 2000-2001), під час проведення якого виявлено, що терапія ревматоїдного артриту рофекоксибом (доза 50 мг) супроводжувалася зростанням частоти інфаркту міокарда в 5 разів порівняно з напроксеном, а частота церебральних тромбоемболій від рофекоксibu (0,48%), цефексоксibu (0,39%) проти мелоксикаму (0,27%) також була вищою в 1,23-1,77 раза, причому ці ускладнення проявлялися після 8-12 міс терапії. Наслідком стало відкликання із фармацевтичного ринку в 2004 р. рофекоксibu,



який достовірно збільшував ризик інсультів, серцевих нападів та інших фатальних кардіоваскулярних подій у пацієнтів за тривалого використання [17, 18].

Отримані дані послугували обґрунтуванням для подальшого дослідження молекулярних механізмів, що лежать в основі кардіотоксичності селективних інгібіторів ЦОГ-2. Зокрема, сучасна концепція ізоформ ЦОГ передбачає, що ЦОГ-2 не є винятково патологічною ізоформою ферменту та синтезується за фізіологічних умов у судинах у відповідь на механічну дію току крові. Крім того, в низці випробувань виявлено, що селективне інгібування ЦОГ-2 опосередкованого синтезу вазодилатувального простагліцину (P_gI₂) в ендотелії судин супроводжується активацією тромбоцитарного синтезу, що спричиняє подальший дисбаланс P_gI₂/TxA₂, наслідком чого є активація тромбоутворення (оскільки в тромбоцитах переважає ЦОГ-1, яка за цих умов не інгібується). Фізіологічна роль P_gI₂ полягає не лише в реалізації антиагрегантного впливу; він чинить також антикоагулянтну дію та розчиняє уже утворені тромби. Порушення балансу P_gI₂/TxA₂ зумовлює підвищений ризик тромбоутворення та спазм судин, наслідком чого і є кардіоваскулярні ускладнення. З огляду на те що селективні інгібітори ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота) чинять виразний антиагрегантний вплив, а селективні інгібітори ЦОГ-2 – проагрегантний, оптимальною є помірна селективність препаратів щодо інгібування ізоформ ЦОГ (у цьому випадку встановлюватиметься динамічна рівновага P_gI₂/TxA₂, що забезпечує кращий профіль безпеки препарату) [19-21]. Отже, наразі концепція вибору оптимального НПЗП включає виразність його протизапальної дії (вона є вираженішою в препаратів із переважним впливом на ЦОГ-2) за сприятливого профілю безпеки (відсутність гастро-, нефро-, кардіо-, хондротоксичності), в т. ч. за тривалого застосування, оскільки більшість захворювань ревматологічного профілю мають хронічний характер. Найбезпечнішими на сьогодні вважають НПЗП із переважним впливом на ЦОГ-2, але не високоселективні (через ризик кардіотоксичності), зокрема набуметон [22].

Фізіологічна роль ЦОГ-2 не обмежується лише регуляцією судинного тону та системи зсідання крові; ензим теж відіграє важливу роль у модуляції функціонального стану юкстагломерулярного апарату нирок, а також необхідний для регуляції ендокринної системи (особливо гонад, епіфізу, синтезу тиреоїдних гормонів, інсуліну та глюкагону) [19, 20].

ЦОГ-2 через продукцію ейкозаноїдів, зокрема P_gE₂, впливає на метаболізм остеобластів, що свідчить про її роль у нормальному функціонуванні кісткової системи. В низці досліджень виявлено стимулювальний вплив на ангиогенез і метаболізм есенціальних жирних кислот, зокрема лінолевої та ліноленової [19, 20].

З огляду на виявлені механізми кардіотоксичного впливу селективних інгібіторів ЦОГ-2 наступним кроком була оцінка переважних ризиків при зіставленні гастро- та кардіотоксичності препаратів. Із цією метою реалізовано програму MEDAL (2007), у якій оцінка частоти серйозних побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (виразки, перфорація, кровотечі) та кардіоваскулярної системи проводилася в пацієнтів із ревматоїдним артритом та ОА (терапія тривала 18 міс; n=34 701 пацієнт). Виявлено, що на тлі еторикоксибу (60-90 мг/добу) частота гастротоксичних побічних ефектів складала до 1%, на тлі диклофенаку (150 мг/добу) – до 1,4% (p<0,001); частота

кардіоваскулярних ускладнень та цереброваскулярних патологій не відрізнялася та складала 1,9/1,9% та 0,53/0,48% відповідно. Кількість кишкових кровотеч незалежно від корекції інгібіторами протонної помпи була однаковою, і це дозволило дійти висновку, що проблема гастротоксичності НПЗП не вирішується селективністю щодо ЦОГ [23, 24].

У низці метааналізів підтверджено, що кардіотоксичні ефекти селективних інгібіторів ЦОГ-2 посилюються за наявності в анамнезі серцево-судинних патологій, зокрема артеріальної гіпертензії. Питання взаємодії коксибів з антигіпертензивними засобами залишається відкритим, оскільки результати для різних препаратів є дуже суперечливими, отже, целекоксиб не змінював

рівня артеріального тиску на тлі застосування інгібіторів АПФ, β-блокаторів, антагоністів кальцію, але не вальдекоксиб, який кардіологами рекомендується призначати лише за нагальної потреби [21, 23, 24].

Слід зауважити, що еторикоксиб чинив негативний вплив на артеріальний тиск. Порівняння проводилося між еторикоксибом і диклофенаком – середнє підвищення систолічного артеріального тиску складало 3,4-3,6/1,0-1,5 та 0,9-1,9/0,0-0,5 мм рт. ст. відповідно. Терапію було перервано через розвиток дестабілізації артеріального тиску в 2,2-2,5% пацієнтів, які отримували еторикоксиб, а також в 0,7-1,6% хворих, котрі отримували диклофенак [24]. Водночас на сьогодні еторикоксиб не схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування

та лікарських засобів (FDA) для застосування в США внаслідок недостатньої доказової бази щодо безпеки [25].

В епідеміологічному дослідженні, присвяченому проблемі порівняльної серцево-судинної безпеки, проаналізовано частоту кардіоваскулярних катастроф у 1 028 427 умовно здорових жителів Данії, які за 5 років до включення до аналізу не госпіталізувалися щодо будь-якого захворювання. З 1997 по 2005 р. майже половині з них хоча б один раз призначали НПЗП: 301 001 обстежений отримували ібупрофен, 172 362 – диклофенак, 40 904 – напроксен, 16 079 – рофекоксиб і 15 599 – целекоксиб. Серед цих пацієнтів від

Продовження на стор. 28.

СІНМЕТОН

НАБУМЕТОН 750 мг, 500 мг

ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ СЕРЕД НПЗП**

НАБУМЕТОН:

- ✓ Є НЕКИСЛОТНИМ НПЗП*
- ✓ НЕ МАЄ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА МЕТАБОЛІЗМ ХРЯЩА*



КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАБУМЕТОНУ ЩОДО АРТРОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ:*

- на **59%** ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ (ЗА ШКАЛОЮ ВАШ)
- на **55,7%** БОЛЬОВОГО ІНДЕКСУ РІЧІ
- на **77%** СУГЛОВОВОГО ІНДЕКСУ
- на **78,6%** ЗАПАЛЬНОГО ІНДЕКСУ
- на **29,2%** ТЯЖКОСТІ ГОНАРТРОЗУ (ЗА ІНДЕКСОМ М. LEQUESNE)
- у **91,6%** хворих ЗМЕНШЕННЯ РАНКОВОЇ СКУТОСТІ

* Дермедвідь Л.В., Брюханова Т.О., Литкін Д.В. Сучасні аспекти менеджменту пацієнтів із болем у суглобах та хребті. Здоров'я України, №20 (2023)

** Інструкція для медичного застосування ЛЗ Сінметон.

СІНМЕТОН: РП №UA/10667/01/01, №UA/10667/01/02; термін дії: необмежений з 31.10.2019.

Інформація для розповсюдження серед медичних працівників на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ORGANOSYN

Раміприл: оптимальний інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту завдяки органопротекції та збільшенню тривалості життя

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) є часто призначуваними препаратами для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та інших хронічних хвороб, включаючи серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок. ІАПФ пригнічують фермент, який перетворює ангіотензин на ангіотензин II (рис. 1). Своєю чергою, інгібування утворення ангіотензину II зумовлює артеріальну та венозну вазодилатацію, натрійурез, зменшення симпатичної активності, отже, зниження артеріального тиску (АТ) (Cutrell S. et al., 2023).

Як відомо, ангіотензинперетворювальний фермент каталізує руйнування брадикініну. Отже, всі ІАПФ блокують це руйнування, в результаті чого накопичується брадикінін. Цей потужний вазодилатувальний пептид чинить позитивний вплив, а саме стимулює продукцію оксиду азоту (NO), покращуючи функцію ендотелію та зменшуючи периферійний опір судин (Boyle S. et al., 2013).

За хімічною природою ІАПФ розподіляють на 3 підкласи: засоби із сульфгідрильною групою (каптоприл), фосфоровмісні засоби (фозиноприл) і засоби з дикарбоксильною групою (беназеприл, еналаприл, лізиноприл, моексиприл, периндоприл, квінаприл, трандолаприл, раміприл) (Guang C. et al., 2012). У сучасній медичній практиці переважно застосовується останній підклас.

Один із найчастіше використовуваних ІАПФ – раміприл; його призначення є доцільним у тому числі за високого кардіо-васкулярного ризику, обумовленого віком, ураженням судин, цукровим діабетом (ЦД), іншими факторами, оскільки в таких випадках цей препарат дозволяє достовірно зменшити смертність та серцево-судинну захворюваність. Лікування раміприлом забезпечує покращення виживаності в пацієнтів із серцевою недостатністю після інфаркту міокарда, із хронічною стабільною стенокардією, після ревазуляризації. Цей ефект зумовлений здатністю раміприлу зменшувати товщину стінки лівого шлуночка, а також підвищувати його фракцію викиду. В пацієнтів із ЦД раміприл зменшує екскрецію альбуміну із сечею, покращує функцію ендотелію ниркових судин (Boyle S. et al., 2013). Раміприл також здатен зменшувати ризик інфаркту міокарда та інсульту в пацієнтів віком >55 років із високим ризиком атеросклеротичних серцево-судинних хвороб (Chauhan M. et al., 2023).

Після прийому таблетки раміприлу активна речовина починає досягати максимальної концентрації у плазмі крові вже через 2 год. Біодоступність раміприлу сягає 50-60%. Препарат метаболізується до активної форми – раміприлату, що (як і сам раміприл) потужно зв'язується з білками плазми (Chauhan M. et al., 2023). Слід зауважити, що раміприл не є ні субстратом, ні інгібітором, ні індуктором системи цитохрому Р450, тобто має низький потенціал лікарських взаємодій (Hermann R. et al., 2021).

Раміприл – представник ІАПФ, чий фармакологічні властивості вигідно відрізняються порівняно з іншими лікарськими засобами цього класу. Під час проходження через печінку раміприл відносно швидко гідролізується в активний метаболіт раміприлат. Завдяки вираженій ліпофільності, що визначає здатність препарату розчинятися в жирах, раміприл входить до лідерів серед усіх ІАПФ (Brown, Vaughan, 1998). Саме тому він легко проникає в тканини і, відповідно, має високу здатність зв'язувати тканинний АПФ (Unger et al., 1996). Відомо, що активація саме тканинної ренін-ангіотензинової системи відіграє провідну роль у формуванні ураження органів-мішеней, як-от: судини, міокард, нирки (Kwakernaak et al., 2017).

Порівняння раміприлу з іншими ІАПФ у пацієнтів після інфаркту міокарда виявило, що терапія раміприлом незалежно асоціювалася з нижчою госпітальною

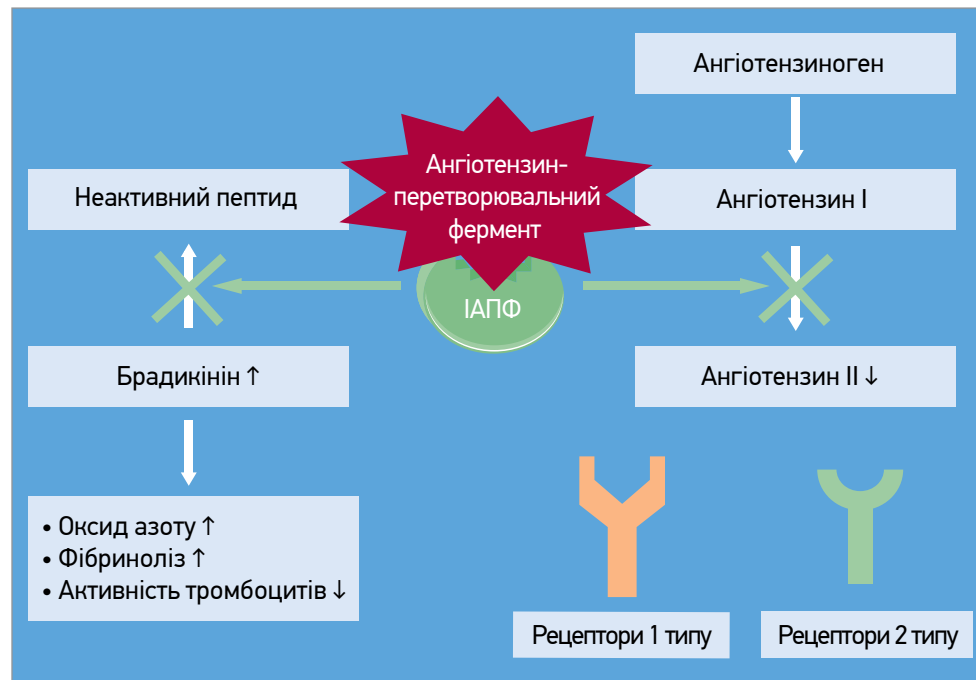


Рис. 1. Механізм дії ІАПФ

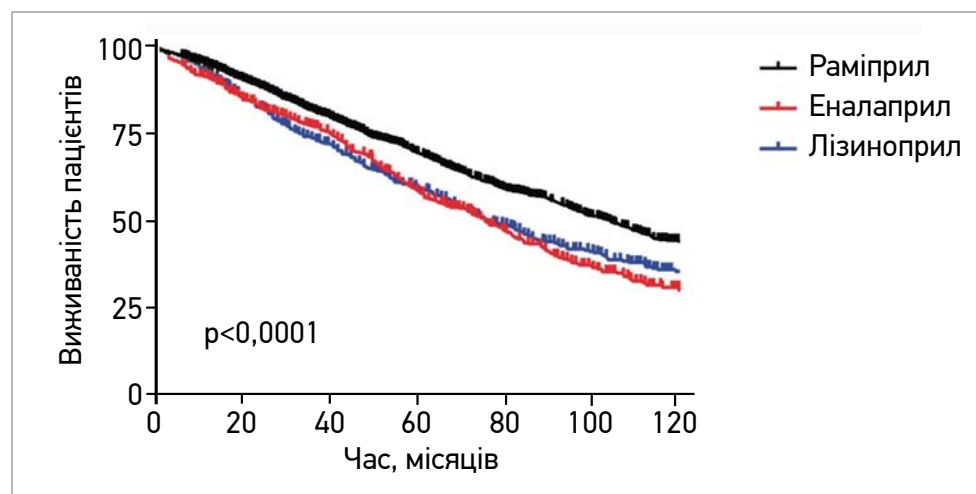


Рис. 2. Переваги раміприлу над еналаприлом і лізиноприлом в аспекті 10-річної виживаності

смертністю (відношення ризиків 0,54) та меншою частотою нефатальних несприятливих коронарних і кардіоваскулярних подій порівняно із застосуванням інших препаратів того самого класу (Wienbergen H. et al., 2002). Аналогічно, в дослідженні за участю 4723 пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду застосування раміприлу забезпечувало меншу смертність за період спостереження (від 28 до 90 міс), ніж використання еналаприлу, лізиноприлу (33,4; 49,5 та 52,4% відповідно) (рис. 2) (Frohlich H. et al., 2017).

Органопротекторний ефект раміприлу

В дослідженні SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in patients treated with ramipril and vitamin E) застосування раміприлу достовірно сповільнювало прогресування атеросклерозу та потовщення комплексу інтима-медія каротидних артерій (за даними ультразвукового обстеження). Ця перевага не залежала від ступеня зниження АТ, що свідчить про безпосередній вазопротекторний вплив раміприлу (Lonn E.M. et al., 2001).

Раміприлу притаманний сприятливий вплив на структуру та функцію серця. Порівняно із фелодипіном (5 мг), раміприл (5 мг) був ефективніший у запобіганні

гіпертрофії та збільшення маси міокарда лівого шлуночка в пацієнтів із незначною АТ (Cacciaruotti F. et al., 1998).

Під час проведення дослідження AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) порівнювали вплив раміприлу, метопрололу й амлодипіну на швидкість клубочкової фільтрації у 1094 пацієнтів із гіпертензивним ураженням нирок. Застосування раміприлу асоціювалося зі зменшенням ризику досягнення кінцевої точки (зниження швидкості клубочкової фільтрації на $\geq 50\%$ порівняно з початковим рівнем, розвиток термінальних стадій хронічної хвороби нирок і смерть) на 22% порівняно з метопрололом та на 38% порівняно з амлодипіном (Sica D.A. et al., 2003).

Отже, раміприлу властива багатогранна органопротекція: здатність покращувати функцію і структуру серця, судин, нирок.

Місце раміприлу в лікуванні пацієнтів із супутньою патологією

Як відомо, ЦД є потужним фактором ризику кардіоваскулярних та ниркових захворювань. Дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, n=3577) включало осіб з анамнезом кардіоваскулярних подій та щонайменше одним іншим фактором

кардіоваскулярного ризику, що раніше не приймали ІАПФ. Цих пацієнтів було рандомізовано до груп раміприлу (10 мг/добу) та плацебо. Комбінованою кінцевою точкою були інфаркт міокарда, інсульт або кардіоваскулярна смерть. Через 4,5 року незалежна моніторингова група передчасно (за 6 міс до планованого завершення) зупинила це дослідження, оскільки раміприл продемонстрував достовірну перевагу над плацебо, знижуючи ризик досягнення комбінованої кінцевої точки на 22% ($p=0,0004$), інфаркту міокарда – на 20%, інсульту – на 32%, кардіоваскулярної смерті – на 26%, загальної смертності – на 16%, розвитку серцевої недостатності – на 23%, потреби в ревазуляризації – на 15%, нових випадків ЦД – на 34% та клінічно вираженої нефропатії на 24% (рис. 3).

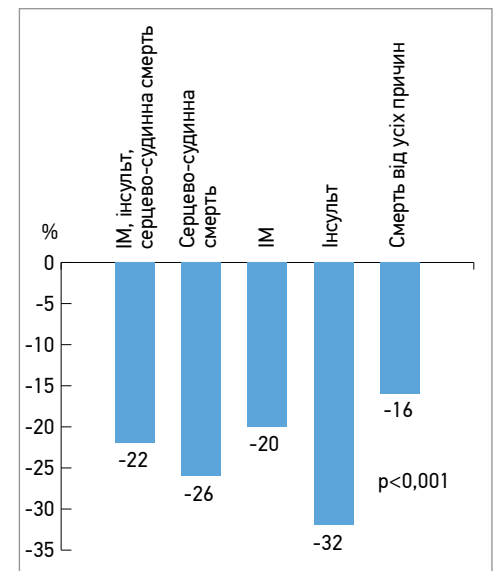


Рис. 3. Покращення серцево-судинних наслідків у пацієнтів, які отримували раміприл у дослідженні HOPE

Після стандартизації груп за рівнем систолічного та діастолічного АТ зменшення ризику комбінованою кінцевою точкою серед 3577 хворих на діабет було ще більш вражаючим – 25%, а це свідчить про те, що сприятливий вплив раміприлу на кардіоваскулярне здоров'я опосередкований не тільки антигіпертензивним ефектом, а й іншими механізмами дії, зокрема вазо- та нефропротекцією (HOPE Investigators, 2000). У цьому самому дослідженні продемонстровано, що застосування раміприлу асоціюється з меншою частотою випадків ЦД, що з'явилися вперше, порівняно із плацебо (3,6 проти 5,4%) (рис. 4).

У пацієнтів, які отримували раміприл, відносний ризик підвищення рівня глікованого гемоглобіну до $>110\%$ норми зменшувався на 40%, а ймовірність потреби в глюкознижувальній терапії – на 44% (Yusuf S. et al., 2001). На думку авторів дослідження HOPE/HOPE-TOO, те, що частка осіб із ЦД, який з'явився вперше, після завершення дослідження була вищою в групі раміприлу, свідчить про здатність цього препарату «перезавантажувати» порушений метаболізм глюкози й атерогенез (HOPE/HOPE-TOO Study Investigators, 2005).

Нещодавнє проспективне відкрите рандомізоване дослідження продемонструвало, що включення раміприлу в дозі 2,5 мг/добу до комплексного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу й автономною дисфункцією на 12 міс відновлювало симпатовагальний баланс,

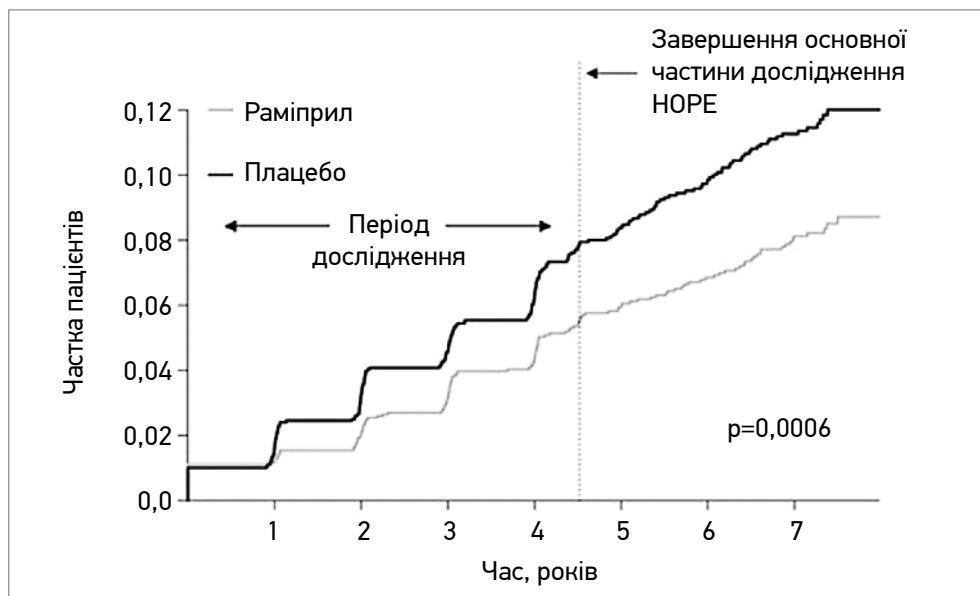


Рис. 4. Частка пацієнтів, у яких розвивався ЦД під час дослідження HOPE та після його завершення (HOPE/HOPE-TOO Study Investigators, 2005)

сприяючи зменшенню вираженості автономної нейропатії серця. Після лікування раміприлом відмінність між максимальною та мінімальною частотою серцевих скорочень на вдиху та на видиху відповідно зросла з $9,77 \pm 1,71$ до $21,44 \pm 8,44$, а співвідношення найдовшого та найкоротшого інтервалу R-R – з $1,23 \pm 0,35$ до $1,29 \pm 0,23$, що свідчить про підвищення парасимпатичного тону і, відповідно, протидію симпатичному овердрайву, який зумовлює розвиток гіпертрофії серця та судин, ремоделювання артерій, ендотеліальної дисфункції та збільшення загального серцево-судинного ризику (Grassi G., 2006). Було зафіксовано також нормалізацію симпатично-вагусного балансу за шкалою Евінга й підвищення варіабельності серцевого ритму, що є сприятливим для перебігу серцево-судинних захворювань. Оскільки автономна кардіонейропатія є чинником ризику німих інфарктів міокарда, злоякісних аритмій і раптової серцевої смерті, протидія її розвитку може покращувати прогноз для пацієнтів. На думку авторів, раміприл може покращувати довгострокові наслідки в пацієнтів із ЦД, особливо при початку лікування на субклінічній стадії (Chindhalore S.A. et al., 2023).

У дослідженні AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), яке розпочалося в 1993 р., взяли участь пацієнти з гострим інфарктом міокарда та клінічно вираженою серцевою недостатністю, рандомізовані до груп раміприлу чи плацебо. Тривалість лікування становила в межах 12,4-13,4 міс, а тривалість подальшого спостереження – 0-29,6 року. Порівняно із плацебо, раміприл сприяв продовженню життя на 14,5 міс (95% ДІ 13,2-15,8), зменшував відносний ризик смерті від усіх причин на 27%. Продовженням цього дослідження є дослідження AIREX. У ньому взяли участь 603 пацієнти, які погодилися продовжити прийом раміприлу в дозуванні 5 мг двічі на добу. Як відомо, до 59-го місяця в групі застосування раміприлу виживаність була на 11,4% вищою, що відповідало достовірному зниженню відносного ризику смерті на 36%. При подальшому спостереженні за пацієнтами дослідники дійшли висновку, що середнє збільшення продовження життя в групі раміприлу становило 1,45 року. Найвираженішим подовження життя на тлі прийому раміприлу було в пацієнтів із ЦД, гострим інфарктом міокарда в анамнезі, АГ, стенокардією, анамнезом серцевої недостатності та віком >65 років. Вважається, що через методологічні особливості дослідження істинний сприятливий ефект раміприлу щодо виживаності може бути недооцінений на $\approx 1/3$ (28%) (Wu J. et al., 2021).

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю дітей та підлітків на гемодіалізі виявило, що застосування 2,5 мг раміприлу 1 р/добу протягом 16 тиж достовірно зменшувало вміст асиметричного диметиларгініну (маркера ендотеліальної дисфункції) та С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини (маркерів та ефекторів запалення). Зниження систолічного та діастолічного АТ також було вираженішим у групі раміприлу.

Тяжких випадків гіперкаліємії чи інших тяжких побічних ефектів не спостерігалось (Ateya A.M. et al., 2022).

Отже, лікування раміприлом забезпечує пацієнтам не лише антигіпертензивний ефект, а й низку органопротекторних і метаболических переваг, а також збільшення очікуваної тривалості життя. Довготривала терапія раміприлом є доцільною в усіх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями незалежно від початкового рівня ризику. Із клінічного погляду раміприл слід призначати більшості хворих із кардіоаскулярною патологією або діабетом і додатковими кардіоаскулярними факторами ризику (HOPE/HOPE-TOO Study Investigators, 2005).

Препарат Хартил® (ЗАТ «Фармацевтичний завод «ЕГІС», Угорщина) являє собою добре відомий українським лікарям європейський раміприл. Хартил® – раміприл, яким користуються лікарі в Україні вже понад 15 років.

Важлива перевага Хартилу – зручність для пацієнтів. Хартил® можна приймати до, під час та після вживання їжі, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність діючої речовини. Для забезпечення належної дози таблетки можна розділити на рівні дози вздовж ділильної риски. Наявні на фармацевтичному ринку України дозування 5 та 10 мг надають можливість забезпечити належну терапію раміприлом у дозовому діапазоні від 2,5 до 10 мг (при застосуванні 0,5-1 таблетки).

За потреби фіксованої комбінації раміприлу з іншим антигіпертензивним засобом першої лінії доцільно призначати Хартил®-АМ (раміприл/амлодіпін), який має широку лінійку доз: 5/5; 5/10; 10/5 та 10/10 мг. Наявність чотирьох варіантів дозування дозволяє оптимально пристосувати лікування до особливостей і потреб кожного пацієнта.

Підготувала Лариса Стрільчук



Лікування артеріальної гіпертензії та профілактика серцево – судинних захворювань*

Хартил®. Показання: Артеріальна гіпертензія, профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності, лікування серцевої недостатності, вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда, лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична нефропатія). **Спосіб застосування та дози.** Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки слід ковтати цілими. Максимальна доза 10 мг на добу. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами та ін.** **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія та ін.** **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04. **Хартил® АМ. Показання:** Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Максимальна добова доза – 10 мг раміприлу та 10 мг амлодіпину. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, або до будь-якої допоміжної речовини; одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, сакубітрилом/валсартаном; виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки; артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани та ін.** **Побічні реакції.** Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03.

* Інструкція для медичного застосування.

** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

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

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



ТІВОРТІН®

аспартат

**ЗДОРОВІ СУДИНИ –
КРАЩИЙ КОНТРОЛЬ
АРТЕРІАЛЬНОГО
ТИСКУ!**



**По 2 мірні
ложки**

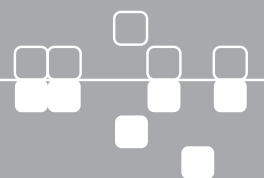
**2р/добу під час їди
15 днів**



- **усуває спазм судини**
- **збільшує ефективність базової АГ-терапії**
- **знижує артеріальний тиск**
- **протидіє тромбоутворенню**
- **підвищує чутливість тканин до інсуліну**

ІНСТРУКЦІЯ ТІВОРТІН АСПАРТАТ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тивортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Показання для застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності; атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесення гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамонемією. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко – алергічні реакції. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. Спосіб застосування й дози. Тивортін® аспартат вживають усередину під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії – по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних та астенічних станах – по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу терапії – 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. Р. п. МОЗ України No UA/9941/01/01, No UA/8954/01/01. Інформація наведена в скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед призначенням, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції. ТОВ «ЮРІЯ·ФАРМ» не рекомендує використовувати вище описані препарати в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкціях.



Фармакотерапія артеріальної гіпертензії: можливості посилення гіпотензивного ефекту за рахунок L-аргініну

Продовження. Початок на стор. 33.

L-аргінін – це не лише вазодилатація, а й органопротекція

Клінічно доведено, що застосування L-аргініну сприяє не лише зменшенню АД та ЕД, а й дозволяє забезпечити комплексну органопротекцію органів-мішеней, які уражаються при АГ. Так, перелік додаткових переваг L-аргініну очолює його здатність покращувати кровопостачання головного мозку, сприяти поліпшенню когнітивної функції та показників Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій [15], що особливо важливо для хворих на АГ із гіпертензивною енцефалопатією [6], а також осіб літнього віку [15].

В експериментальній роботі продемонстровано, що введення L-аргініну та лізиноприлу щурам із гіпертензією супроводжувалося не лише нормалізацією АТ, зменшенням оксидативного стресу, посиленням продукції NO, а й зниженням рівня експресії ниркового ангіотензинперетворювального ферменту, що, як вважають учені, може бути основою ренопротекторної активності аргініну, відновлення / збереження функції нирок [2]. На підставі отриманих даних учені висловили думку щодо доцільності призначення L-аргініну хворим на АГ (особливо пацієнтам із супутнім ураженням нирок) [2].

Окремо слід наголосити на безпеці L-аргініну та можливості його застосування у вагітних із гіпертонією. Спочатку можливість його призначення вагітним вивчалася в експериментах: доведено, що L-аргінін достовірно ($p < 0,05$) знижує САТ, ДАТ і нормалізує вміст ліпопротеїнів низької щільності, креатиніну в плазмі крові, а також сечі, сприяє підвищенню рівнів ліпопротеїнів

високої щільності, збільшенню діурезу без виникнення будь-яких тератогенних ефектів [3]. Згодом ефективність та безпеку L-аргініну в лікуванні АГ вагітних було доведено в клінічних випробуваннях. В одному з них L-аргінін призначали жінкам із преєклампсією та патологією плаценти ($n=79$). Залежно від стану вагітних їх рандомізували для прийому L-аргініну ($n=30$) з аспірином або монотерапії аспірином ($n=49$) [14]. У групі додаткового застосування L-аргініну не відзначали достовірного підвищення ні САТ ($127,22 \pm 12,02$ vs $132,75 \pm 7,51$ мм рт. ст. відповідно; $p=0,002$), ні ДАТ ($75,85 \pm 8,53$ vs $83,63 \pm 6,05$ мм рт. ст. відповідно; $p=0,00001$) у вагітних із терміном гестації 24-26 тиж порівняно із групою монотерапії аспірином [14]. Показники доплерометрії маткової артерії у вагітних, які приймали L-аргінін, достовірно перевищували аналогічні параметри у вагітних із групи аспірину ($p=0,04$). Застосування L-аргініну надало змогу значно скоротити необхідність призначення антигіпертензивних препаратів порівняно із групою аспірину ($6,7$ vs $24,5\%$; $p=0,02$) [14].

Описано клінічні випадки ефективного застосування L-аргініну в хворих на АГ, які відновлювалися після перенесеної COVID-19: додаткове введення цієї амінокислоти сприяло швидкій нормалізації АТ, покращенню якості життя та скороченню періоду відновлення після коронавірусної інфекції [9].

Тівортін – вітчизняний L-аргінін

На фармацевтичному ринку України L-аргінін представлено вітчизняною корпорацією «Юрія-Фарм» під торговою назвою Тівортін і Тівортін аспартат. Ці препарати є донаторами NO, зменшують ЕД, сприяють нормалізації

САТ / ДАТ, а також покращують гемодинамічні властивості крові завдяки зменшенню активації, адгезії лейкоцитів / тромбоцитів до ендотелію судин, інгібуванню синтезу одного з потужних ендогенних стимуляторів оксидативного стресу – асиметричного диметиларгініну, підвищенню вмісту цГМФ [25].

Вітчизняні клініцисти вже мають багатий досвід успішного застосування Тівортину та Тівортину аспартату в хворих на есенціальну і симптоматичну АГ: його активно використовують у кардіології [21], терапії [22], нефрології [20], неврології [6], акушері-гінекології [23, 24]. Вони одностайно підкреслюють, що за допомогою Тівортину та Тівортину аспартату можна нормалізувати АТ, покращити функцію ендотелію, зменшити судинний тонус, а також поліпшити мозковий та нирковий кровоток, відновити цереброваскулярну реактивність, а за наявності супутнього цукрового діабету – знизити мікроальбумінурію, індекс резистивності ниркових артерій, сприяти підвищенню швидкості клубочкової фільтрації [20-22]. Акушери-гінекологи цінують Тівортін аспартат не лише за можливість нівелювання ЕД і нормалізації АТ у вагітних із преєклампсією або АГ, а й за зниження частоти виникнення акушерських ускладнень: передчасних пологів, відшарування плаценти [23, 24].

Наявність двох форм випуску – для парентерального введення (Тівортін) і перорального прийому (Тівортін аспартат) – з одного боку, дозволяє досягти максимального лікувального ефекту, починаючи із внутрішньовенного введення L-аргініну з подальшим переходом на його пероральне застосування, з іншого – забезпечити високий комплаєнс до лікування.

Отже, L-аргінін (Тівортін, Тівортін аспартат) може бути застосований як ефективний та безпечний ад'ювантний засіб для корекції пограничної / м'якої АГ або включений до складу комплексної стандартної гіпотензивної терапії хворих на помірну / тяжку АГ із метою нормалізації АТ, захисту органів-мішеней.

Список літератури знаходиться в редакції.

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Встановлено, що схуднення значно змінює мікробіом і впливає на мозкову діяльність

У всьому світі понад мільярд людей страждають на ожиріння. Одним із методів схуднення є періодичне обмеження енергії (IER), коли дні відносного голодування чергуються із днями звичайного харчування. На відміну від постійного сталого дефіциту калорій, отже, й енергії організм як отримує необхідну кількість їжі, так і має обмеження. Під керівництвом наукового співробітника Інституту управління охороною здоров'я лікарні PLA в Пекіні Цян Цзена було вивчено, що дієта IER змінює вісь мозок – кишечник – мікробіом. Такі зміни в мікробіомі кишечнику та в активності пов'язаних регіонів мозку під час і після втрати маси тіла є динамічними і довготривалими.

Автори використовували метагеном (усі гени мікрофлори) зразків випорожнень, аналізи крові та функціональну магнітно-резонансну томографію для вивчення змін у складі кишкової мікрофлори, крові, фізіологічних параметрах, а також активності мозку в учасників. Вони були в середньому віком 27 років, з ІМТ від 28 до 45 та дотримувалися дієти IER для схуднення.

Насамперед учасники пройшли т. зв. фазу висококонтрольованого голодування тривалістю 32 дні, коли отримували персоналізовану їжу, розроблену дієтологом, калорійність якої поступово знижувалася до $\frac{1}{4}$ їхнього основного споживання енергії. Згодом вони провели 30 днів у фазі неконтрольованого голодування, де їм надали список рекомендованих продуктів: жінки харчувалися на 500 калорій на день, показник для чоловіків був на 100 калорій більшим. У такий спосіб дослідники хотіли вивчити вплив екстремальних дієт на організм.

До завершення дослідження маса тіла добровольців зменшилася в середньому на 7,6 кг (або на 7,8%). У них знизилися артеріальний тиск, рівень глюкози в плазмі крові натще, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, а також активність ключових ферментів печінки. Це свідчить про те, що IER допомагає зменшити супутні захворювання, пов'язані з ожирінням, як-от гіпертонія, гіперліпідемія та дисфункція печінки. Автори спостерігали зниження після IER активності ділянок мозку, які беруть участь у регуляції апетиту та залежності. В кишковому мікробіомі кількість бактерій *F. prausnitzii*, *P. distasonis*, *B. uniformis* різко зросла, тоді як кількість кишкової палички знизилася.

Подальші аналізи показали, що значна кількість бактерій *E. coli*, *S. comes*, *E. hallii* негативно пов'язана з активністю нижньої лобової звивини, яка, як відомо, відіграє ключову роль у виконавчій функції (включно з бажанням схуднути). І навпаки, значна кількість бактерій *P. distasonis*, *F. plautii* позитивно корелювала з активністю ділянок мозку, пов'язаних з увагою, руховим гальмуванням, емоціями та навчанням.

Ці результати свідчать про те, що зміни в мозку та мікробіомі під час і після втрати маси тіла пов'язані або тому, що вони спричиняють одна одну, або тому, що на них впливає невідомий інший фактор. Зараз дослідники прагнуть вивчити, як отримані знання застосувати практично для людей з ожирінням, які прагнуть назавжди здобути ідеальну та здорову масу тіла.

Джерело: <https://www.news-medical.net/news/20231204/Weight-loss-leads-to-dynamical-changes-in-brain-function-and-gut-microbiome.aspx>

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

Фіксована комбінація валсартану, амлодипіну й гідрохлоротіазиду у веденні артеріальної гіпертензії

Високий артеріальний тиск (АТ) є одним із найважливіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, як-от ішемічна хвороба серця і цереброваскулярні захворювання; цей ризик збільшується з віком (Lewington S. et al., 2002). Досягнення цільового рівня АТ має важливе значення для покращення прогнозу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ); навіть незначне зниження показників тиску зумовлює суттєве зменшення кількості подій (Vanegas J.R. et al., 2004). У метааналізі рандомізованих досліджень антигіпертензивна терапія знижувала ризик інсульту на 35-40%, ризик інфаркту міокарда – на 20-25%, ризик серцевої недостатності – на >50% (Neal B. et al., 2000). Останніми роками в світі спостерігається зростання показників контролю АТ, що пояснюється декількома факторами, одним з яких, імовірно, є ширше використання комбінованої терапії.

Переваги комбінованої терапії

Сучасні науково обґрунтовані рекомендації щодо лікування АГ засновані на результатах епідеміологічних досліджень і клінічних випробувань. Згідно з ними, цільовий рівень АТ у дорослих пацієнтів віком 18-79 років має складати <140/90 мм рт. ст., а якщо лікування добре переноситься, то <130/80 мм рт. ст. (Whelton P.K. et al., 2023). У випадках, коли патологія розвивається на тлі цукрового діабету, захворювання нирок, або в тих пацієнтів, які належать до групи високого ризику (наприклад, з інсультом чи інфарктом міокарда в анамнезі), цільовий рівень АТ має становити <130/80 мм рт. ст. (Mancia G. et al., 2007). Для досягнення терапевтичних цілей (особливо в пацієнтів із групи ризику) доцільно використовувати комбіновану терапію як початкове лікування. Незважаючи на численні докази негативних наслідків погано контрольованого АТ і численні доступні антигіпертензивні засоби, лише приблизно 1/3 хворих із гіпертензією досягає адекватного АТ (Ong K.L. et al., 2007). Через багатифакторну природу АГ більшість пацієнтів потребують лікування >1 антигіпертензивним препаратом для досягнення цільового рівня АТ, причому багатьом хворим потрібно ≥2 препарати (Jamerson K. et al., 2006).

Незважаючи на те що існує декілька можливих фармакологічних комбінацій, спеціалісти Європейського товариства гіпертензії (ESH) рекомендують як переважну комбінацію інгібітора ренін-ангіотензинової системи з антагоністом кальцію або з діуретиком, а у випадку, якщо потрібні 3 препарати, найдоцільнішим є застосування інгібітора ренін-ангіотензинової системи, дигідропіридинового антагоніста кальцію і тiazидного діуретика (Mancia G. et al., 2007; Mancia G. et al., 2009). На фармацевтичному ринку присутня фіксована комбінація валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду, що діє на різні синергетичні механізми, пов'язані з гіпертензією. Так, діуретики (гідрохлоротіазид) впливають на рівень сечовиділення натрію та калію, антагоністи кальцію (амлодипін) діють переважно на показники прекапілярного тиску, а інгібітори ренін-ангіотензинової системи (валсартан) чинять вплив на показники як прекапілярного, так і посткапілярного тиску. На додаток до потенційної ефективності при комбінованому застосуванні один антигіпертензивний засіб може послабити певні побічні ефекти іншого (Neutel J.M. et al., 2006). Наприклад, на додаток до валсартану та гідрохлоротіазиду, що забезпечують більший антигіпертензивний ефект у комбінації порівняно з будь-яким препаратом, валсартан поодиноким послаблює гіпокаліємію, спричинену гідрохлоротіазидом.

Порівнянню різних типів комбінованої терапії останніми роками було присвячено

багато досліджень. Так, із метою оцінки ефективності, переносимості та дотримання комбінованої терапії амлодипіном / валсартаном і амлодипіном / валсартаном / гідрохлоротіазидом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було проведено дослідження EXCITE (Sison J. et al., 2014). У ході цієї роботи вчені проаналізували дані 9794 пацієнтів (середній вік склав 53,2 року), серед яких 8603 особи впродовж 26±8 тиж приймали подвійну терапію, а 1191 – потрійну.

Наприкінці дослідження загальне зниження систолічного АТ (95% довірчий інтервал, ДІ) порівняно з початковим рівнем становило -31,0 (-31,42; -30,67) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану та -36,6 (-37,61; -35,50) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду. Зниження показників діастолічного АТ від базового рівня складало -16,6 (-16,79; -16,34) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану та -17,8 (-18,41; -17,22) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду. Значне зниження АТ від початкового рівня також постійно спостерігалось для всіх дозувань амлодипіну/валсартану та тяжкості гіпертензії. Побічні явища реєстрували в 11,2 і 6,1% хворих у групах амлодипіну / валсартану й амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду відповідно. Найчастішими побічними явищами в обох групах були набряки, отже, вчені дійшли висновку, що обидві комбінації забезпечують клінічно значуще зниження АТ і добре переносяться великою популяцією пацієнтів.

Оцінці ефективності та безпеки застосування комбінацій амлодипіну / валсартану й амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду для досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів із уперше діагностованою або неконтрольованою АГ 2 чи 3 ступеня тяжкості було присвячено також дослідження VICTORY II (Primožič I. et al., 2020). Усі хворі з гіпертензією 2 ступеня розпочинали лікування з комбінації амлодипіну / валсартану 5/80 мг, яку за потреби можна було поступово титрувати до остаточного варіанта, тобто

до комбінації амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду 10/160/12,5 мг для досягнення цільових рівнів АТ. Пацієнти з артеріальною гіпертензією 3 ступеня розпочинали лікування з комбінації амлодипіну / валсартану 5/160 мг, яку можна було поступово титрувати до комбінації амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду 10/160/25 мг. Результати дослідження VICTORY II показали, що КХП амлодипін / валсартан і амлодипін / валсартан / гідрохлоротіазид ефективно знижують АТ у пацієнтів із гіпертензією 2 або 3 ступеня, а також мають хороший профіль переносимості.

Аналогічні результати раніше отримано вченими в ретроспективному аналізі, метою якого було порівняння результатів досліджень ефективності та переносимості валсартану / амлодипіну й валсартану / амлодипіну / гідрохлоротіазиду в пацієнтів із неконтрольованою гіпертензивною хворобою (>140/90 мм рт. ст.) (Sison J. et al., 2018).

Докази ефективності потрійної комбінації

Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено препарат із потрійною комбінацією амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду в 1 таблетці у травні 2009 року. Схвалення комбінації ґрунтувалося на завершеному дослідженні (Calhoun D.A. et al., 2009), у якому дослідники оцінювали безпеку й ефективність прийому потрійної комбінації порівняно із двокомпонентними комбінаціями препаратів (амлодипін / валсартан, валсартан / гідрохлоротіазид або амлодипін / гідрохлоротіазид).

Учасники: 2271 пацієнт з артеріальною гіпертензією 2 стадії (середній АТ 170/107 мм рт. ст. на початковому етапі), яких рандомізували для 5-тижневого лікування. Наприкінці дослідження систолічний і діастолічний АТ був значно зниженим у хворих, котрі отримували

потрійну комбіновану терапію (середнє зниження АТ 39,7/24,7 мм рт. ст.), ніж у пацієнтів, які одержували будь-яку з подвійних терапій (p<0,0001 для всіх 3 порівнянь). Лише потрійна комбінована терапія знизила середній систолічний АТ до <140 мм рт. ст. і середній діастолічний АТ до <90 мм рт. ст. Відмінності в кінцевих рівнях АТ між групою потрійної комбінованої терапії та 3 групами подвійної терапії були клінічно значущими. Частка пацієнтів, які досягли цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.), виявилася значно вищою в групі потрійної комбінації (рис.)

У метааналізі, присвяченому оцінці терапевтичних властивостей комбінованих препаратів (Gradman A.H. et al., 2010), наведено дані порівняння потрійної комбінованої терапії з комбінацією двох препаратів, згідно з якими в клінічних випробуваннях потрійна комбінована терапія амлодипіном / валсартаном / гідроцетаріадом знижує систолічний та діастолічний АТ до 39,7/24,7 мм рт. ст.; до 75% хворих досягають цільового рівня АТ. Виникнення периферичних набряків спостерігається за такого лікування рідше порівняно із двокомпонентною терапією, а побічні ефекти, пов'язані з гіпотензією, відзначаються рідко. Ці результати свідчать, за словами авторів, про потенціал лікування та застосування потрійної комбінованої терапії.

Окремо ефективність потрійної комбінації препаратів у >1 тис. пацієнтів з АГ, що не контролювалася жодною подвійною терапією, вивчали вчені з Єгипту в проспективному відкритому багатоцентровому 12-тижневому обсерваційному когортному дослідженні (El-Etriby A.M.K. et al., 2020). Вони використовували два варіанти доз комбінацій амлодипін / валсартан / гідрохлоротіазид для оцінки середньої зміни АТ після 12 тиж лікування – 5/160/12,5 і 10/160/25 мг. Учені зауважили, що в обох групах спостереження реєструвалося значне зниження систолічного та діастолічного АТ від 165,5±12,83/100,8±7,03 мм рт. ст. на початку роботи до 129,7±8,35/80,6±5,25 мм рт. ст. після 12 тиж лікування (p<0,0001). Більшість хворих (76,85%) досягли цільового АТ <140/90 мм рт. ст. Отримані результати дозволили дослідникам констатувати, що комбінація амлодипін / валсартан / гідрохлоротіазид значно знижувала АТ і добре переносилася єгипетськими пацієнтами з гіпертензією, яка не контролювалася подвійною терапією, що призначалася їм раніше.

Проект Sinergia: обмін досвідом у рутинній клінічній практиці

З метою поліпшення знань про АГ, обміну останніми науковими доказами доцільності комбінованої терапії та обговорення останніх наукових доказів комбінованої терапії було започатковано іспанський проект Sinergia (Barrios V. et al.). Особливий акцент у цьому проекті зроблено на важливості використання потрійних комбінацій, зокрема на потрійній комбінації в 1 таблетці, а також на обміні знаннями та думками щодо наукових доказів доцільності призначення комбінованої терапії.

Із цією метою проведено 57 зустрічей у форматі фокус-групи, що дозволяє учасникам взаємодіяти, обговорюючи заздалегідь обрану тему (в цьому випадку щодо АГ), зокрема використання потрійних

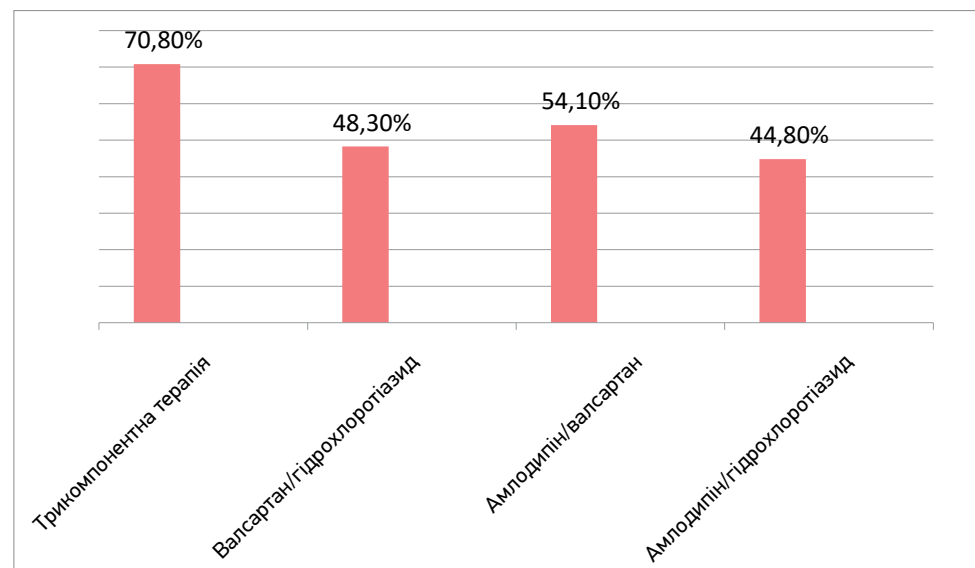


Рис. Відсоток пацієнтів, котрі досягли цільового рівня АТ

комбінацій. Зустрічі проводили в багатьох містах Іспанії, завдяки чому можна було почути думки 387 лікарів первинної ланки медичної допомоги, а також 149 лікарів вузьких спеціальностей, пов'язаних з АГ.

Збори розпочиналися з доповіді місцевого експерта, який наголошував на останніх терапевтичних розробках, оновлених рекомендаціях та основних моментах патофізіології АГ. Після презентації учасники брали участь у відкритому й організованому обговоренні, висловлюючи свої думки щодо антигіпертензивного лікування, зосереджуючись на різних аспектах: ефективності, прихильності пацієнтів до такого лікування та безпечності. Наприкінці зустрічей лікар, відповідальний за координацію сесії, готував звіт, у якому підсумовував різні внески, зроблені кожним із лікарів. З усіма такими даними було складено глобальний звіт.

Результати проекту

Спеціалісти, котрі оцінювали ефективність (як фахівці вузького профілю, так і лікарі первинної ланки), виокремили синергічність дії препаратів, що входять до складу потрійної терапії (валсартан / амлодипін / гідрохлоротіазид), як найважливіший аспект (27,4 і 20,9% відповідно). Водночас було відзначено й високу ефективність у контролі рівнів АТ і покращення комплаєнсу, прихильності до лікування шляхом спрощення терапії.

У групі лікарів, котрі обговорювали прихильність до лікування, найважливішим аспектом визнано покращення комплаєнсу, що відзначили як фахівці первинної ланки, так і спеціалісти вузької спеціалізації (представники обох груп відмітили цей пункт майже в 50% випадків).

Лікарі, які обговорювали переносимість, найважливішим аспектом визнали те, що ця комбінація виявилася безпечною; її прийом асоціювався з меншою частотою побічних ефектів (спеціалісти – 55,5%, лікарі первинної ланки – 42,6%) в обох випадках.

Доречність застосування потрійної фіксованої комбінації

Основні результати різних зустрічей свідчили про те, що потрійна фіксована комбінація валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду добре сприймається лікарями, які є експертами з гіпертензії, через декілька переваг, серед яких виокремили потужну антигіпертензивну ефективність, хороший профіль безпеки, покращення терапевтичної відповідності шляхом поєднання 3 препаратів синергічної дії в 1 таблетці.

Як і за будь-якого лікування, при терапії комбінованим засобом необхідно обрати відповідний профіль пацієнта. Існують певні умови, за яких показано, що один тип антигіпертензивного препарату є кращим за інший. На сьогодні існує значний досвід використання 3 препаратів, які входять до складу проаналізованої комбінації, що підтверджується як декількома дослідженнями, так і загальною практикою (Mochizuki S. et al., 2009): потрійна фіксована комбінація має більшу ефективність, ніж подвійна терапія; характеризується хорошим профілем переносимості (Flack J.M. et al., 2009; Destro M. et al., 2008; Lacourciere Y. et al., 2009). Включення 3 препаратів до 1 таблетки може додатково підвищити терапевтичний комплаєнс, а спрощення рекомендацій щодо лікування сприяє поліпшенню прихильності хворого до лікування від 8 до 20% (Dezii S.M. et al., 2000), особливо при детальному інформуванні пацієнта про важливість прийому ліків і наслідки відмови від лікування.

Окрема перевага прийому комбінованого препарату – частота побічних ефектів за такого режиму терапії є нижчою,

ніж при інших комбінаціях або стратегіях лікування. Так, частота виникнення набряків у пацієнтів, які отримували потрійну комбінацію, знижувалася на ~50% порівняно із хворими, котрі одержували подвійну терапію з амлодипіном (Calhoun D.A. et al., 2009). Також слід зазначити, що зниження АТ за допомогою потрійної терапії підтримується протягом 24 год/добу, не спричиняючи більшої частоти серйозних побічних ефектів.

Отже, терапія потрійною фіксованою комбінацією валсартану, амлодипіну й гідрохлоротіазиду є ефективною та безпечною альтернативою як для тих пацієнтів, у яких АТ не контролюється двома антигіпертензивними препаратами, так і для тих, хто вже приймає ≥ 2 антигіпертензивні препарати з метою спрощення лікування і покращення комплаєнсу.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України потрійну фіксовану комбінацію амлодипіну (блокатор повільних кальцієвих каналів), валсартану (антагоніст ангіотензину II) та гідрохлоротіазиду (тіазидний діуретик) представлено препаратом Комбісарт Н (ПАТ «Київський вітамінний завод»). Механізм дії кожного із препаратів доповнює один одного для ефективного контролю АТ у пацієнтів з АГ.

Показання для призначення препарату Комбісарт Н – лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з АТ, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують як три окремі препарати або як два препарати, один з яких є комбінованим.

Підготувала Юлія Коткович

37

ПОТРІЙНА СИЛА долає високий АТ!

-22%* зниження САТ

САТ - Систолічний артеріальний тиск
АТ - Артеріальний тиск

* Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Торбас О.О., Кушнір С.М.

Зміни офісного артеріального тиску та прихильність до лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні ТРИМАРАН (ефективність генеричного препарату Комбісарт Н та Комбісарт (фіксована комбінація валсартану і амлодипіну)). АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ №6 (62), 2018

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Р.П. МОЗ України №УА/15124/01/01, УА/15125/01/01 від 12.05.2016.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Життя без компромісів!



Г.О. Проценко, д.м.н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ



Г.О. Проценко

Флурбіпрофен: вибір оптимального НПЗП за гострого болю та запалення в пацієнтів із серцево-судинною патологією

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) стали чи не найбільшим надбанням фармакології, адже вони щодня полегшують біль мільйонам людей у світі. Водночас цей широкий клас засобів традиційно розглядають як двобічно загострений меч: з одного боку, він є нещадним до болю, з іншого – здатний заподіяти шкоди різним тканинам та органам [1].

Усі НПЗП тією чи іншою мірою інгібують два ферменти циклооксигенази (ЦОГ), а саме ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Згідно із загальноприйнятою концепцією лікувальна дія НПЗП здебільшого опосередкована інгібуванням ЦОГ-2, яка каталізує вироблення прозапальних цитокінів, а їхні шлунково-кишкові побічні ефекти зумовлені пригніченням перекисного фосфорилювання в епітелії шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та ЦОГ-1, яка відповідає за синтез захисних простагландинів у слизовій оболонці шлунка [2]. У 1990-х рр. для зниження шлунково-кишкової токсичності НПЗП було розроблено вибіркові інгібітори ЦОГ-2, т. зв. коксиби; здавалося, що проблема вирішена раз і назавжди [3]. Проте невдовзі почали з'являтися повідомлення про побічні реакції на коксиби з боку серцево-судинної системи; подальші плацебо-контрольовані дослідження показали, що інгібітори ЦОГ-2 були пов'язані з підвищеним ризиком атеротромбозу та судинних подій [4, 5]. Рофекоксиб і вальдекоксиб навіть були відкликани з ринку. Крім того, подальші метааналізи контрольованих досліджень і клінічні спостереження продемонстрували, що підвищений серцево-судинний ризик не є обмежено притаманним лише для селективних інгібіторів ЦОГ-2, але також стосується деяких традиційних НПЗП (диклофенак, кеторолак) [6-8], тому наразі тривають дискусії щодо вибору НПЗП й оптимізації терапії в пацієнтів із супутньою патологією не тільки ШКТ, а й серцево-судинної системи, оскільки пацієнтів із такою коморбідною патологією значно більше. Наприклад, за даними аналізу 15 тис. жителів США віком від 65 років, які страждають на остеоартроз, наявність артеріальної гіпертензії відзначено у 80%, цукрового діабету – у 31,3%, серцевої недостатності (СН) – у 38%, ішемічної хвороби серця (ІХС) – у 16,9%, цереброваскулярних порушень – у 17,3%.

Ефекти НПЗП, яких потрібно уникати при коморбідних ревматичних і серцево-судинних захворюваннях

Щодня мільйони людей приймають НПЗП для полегшення гострого болю, але основними користувачами цих засобів є пацієнти із суглобовим боєм унаслідок патології опорно-рухового апарату та ревматичних захворювань, як-от ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозивний спондиліт, загострення подагричного артрит, остеохондроз шийного та поперекового відділів хребта. Ці пацієнти змушені приймати НПЗП тривало та часто у високих дозах, тому питання безпеки НПЗП постають перед ними особливо гостро.

Відомо, що хронічні системні запальні та ревматичні захворювання супроводжуються підвищеною частотою розвитку серцево-судинної патології, а також кардіоваскулярної смертності [9, 10]. Зокрема, ймовірність розвитку інфаркту міокарда та недостатності кровообігу у хворих на ревматоїдний артрит перевищує загальнопопуляційну вдвічі, а при анкілозивному спондиліті – в 1,3-2,2 рази [11]. Основними причинами враження серцево-судинної системи за ревматичних захворювань вважають запальні ураження міокарда та судин, прогресування атеросклерозу на тлі хронічного запалення, а також побічні ефекти медикаментозної терапії, в тому числі від прийому НПЗП [11, 12].

Загальні наслідки пригнічення синтезу простагландинів під дією НПЗП включають посилення периферичного судинного опору, зниження перфузії нирок. Знижується швидкість клубочкової фільтрації, що спричиняє затримку рідини та натрію. Крім того, НПЗП можуть зменшувати лікувальний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, β -блокаторів і діуретиків через інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Разом ці механізми зумовлюють розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань (навіть до розвитку СН) [13, 14]. У зв'язку із цим коморбідні серцево-судинні захворювання накладають певні обмеження на використання деяких НПЗП згідно з інструкціями до їх застосування (як-от еторикоксиб, диклофенак).

Які НПЗП провокують розвиток СН?

СН – кінцевий етап багатьох захворювань серця, тому за ризиком розвитку хронічної СН можна судити про довготривалу серцево-судинну безпеку НПЗП, які приймали пацієнти. Для вивчення серцево-судинної безпеки різних НПЗП й оцінки ризику госпіталізації щодо СН проведено масштабне дослідження 5 баз даних охорони здоров'я населення з 4 країн Європи (Нідерландів, Італії, Німеччини, Сполученого Королівства) [15]. Учасниками випробування стали дорослі особи, котрі розпочали прийом НПЗП у 2000-2010 рр. Загалом було виявлено 92 163 госпіталізації щодо СН, які зіставили із 8 246 403 контрольними пацієнтами, схожими за комплексом чинників ризику, віком, статтю та роком входження до когорти. Зв'язок між ризиком госпіталізації щодо СН і використанням 27 окремих НПЗП (23 традиційних НПЗП і 4 селективних інгібіторів ЦОГ-2) оцінювали в багатовимірній моделі логістичної регресії.

У результаті було встановлено підвищений ризик госпіталізації щодо СН у 2 інгібіторів ЦОГ-2 (еторикоксиб, рофекоксиб) і 7 традиційних НПЗП (диклофенак, ібупрофен, індометацин, кеторолак, напроксен, німесулід, піроксикам). Відношення шансів коливалося від найнижчих у флурбіпрофену (0,97) і целекоксибу (0,96) до найвищих ризиків розвитку СН у еторикоксибу (1,51) і кеторолаку (1,83). Ризик розвитку СН удвічі зростав у пацієнтів, котрі приймали еторикоксиб, диклофенак, індометацин, піроксикам, рофекоксиб у дуже високих дозах (≥ 2 визначені еквіваленти добової дози). Водночас навіть

середні дози еторикоксибу й індометацину (0,9-1,2 визначеного еквіваленту добової дози) були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку СН. Натомість флурбіпрофен, який помірно інгібує ЦОГ-1 і ЦОГ-2 не підвищував ризику госпіталізації щодо СН за використання у звичайних рекомендованих дозах (відношення ризику 0,97, тобто близьке до нейтрального; рис. 1) [15].

Автори дослідження дійшли висновку, що ризик госпіталізації через СН, пов'язаний із поточним використанням НПЗП, є неоднорідним для різних препаратів цього класу. Підвищений ризик пов'язаний із застосуванням деяких популярних НПЗП (як-от еторикоксибу, диклофенаку, ібупрофену, німесуліду), тоді як інші, зокрема флурбіпрофен, не спричиняють підвищення ризику СН. Також цей ефект залежить від дози. Збільшені дози НПЗП підвищують ризик госпіталізації щодо СН (еторикоксиб, диклофенак, індометацин) [15]. Отже, результати цього випробування на основі реальних даних про майже 10 млн користувачів НПЗП із 4 країн Європи можуть слугувати орієнтиром для клініцистів під час вибору ефективних і водночас безпечніших НПЗП для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або чинниками ризику.

Чому НПЗП мають різну серцево-судинну токсичність?

Селективність відносно ізоферментів ЦОГ більше не вважають ключовим чинником серцево-судинної токсичності НПЗП [10, 16]. Вплив окремих НПЗП на серцево-судинний ризик може залежати від комплексної взаємодії фармакологічних властивостей,

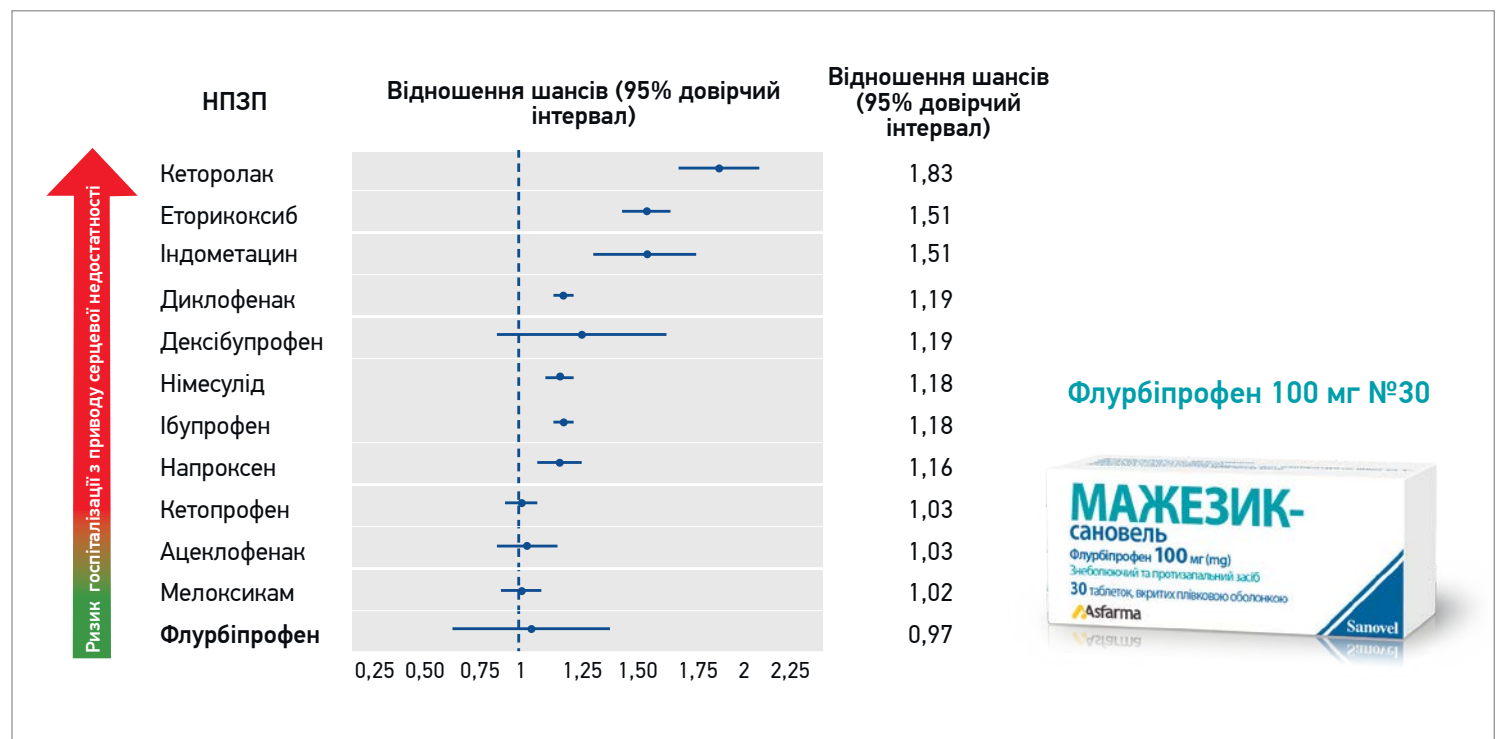
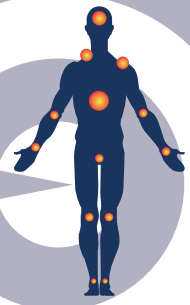


Рис. 1. Ризики госпіталізації з приводу серцевої недостатності (від високого до низького) після використання в минулому різних НПЗП (адаптовано з Argè et al.) [15]

Флурбіпрофен 100 мг №30



**БАГАТОФАКТОРНИЙ
МЕХАНІЗМ ДІЇ
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ
РІЗНИХ ТИПІВ**



БОЛЮ^{2*}



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ¹



**АПЕЛЬСИНОВИЙ
СМАК**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research".

2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.

* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил[®]. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил[®], затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №УА/9855/01/01.

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

Код UA-NIM-03-2023-V1-print. Дата затвердження 29.05.2023.

Мелатонін у лікуванні розладів сну після травматичного ушкодження головного мозку

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з основних причин захворюваності та смертності в усіх країнах світу. Щороку ≈ 69 млн людей отримують ЧМТ, а рівень глобальної захворюваності за цим показником становить майже 1/100 [1, 2]. Пацієнти із ЧМТ відчувають складну сукупність симптомів, які сильно відрізняються між окремими особами та зберігаються протягом декількох років після початкової травми [3, 4].

Порушення нормального режиму сну після ЧМТ будь-якого ступеня тяжкості є однією з найпоширеніших скарг як у гострій, так і в хронічній фазах одужання; спостерігається в 30-70% пацієнтів [5-7]. З огляду на високу поширеність та негативний вплив розладів сну на здоров'я після ЧМТ втручання, які оптимізують сон, можуть надати одну з найкращих можливостей для покращення довгострокових результатів.

Доклінічні дослідження мелатоніну

Незважаючи на щоразу більше розуміння важливості дисфункції сну після ушкодження центральної нервової системи (ЦНС), детальні патогенетичні механізми цих порушень залишаються здебільшого невідомими, оскільки вони, ймовірно, є багатовимірними залежно від характеру травми та індивідуальних супутніх захворювань. Ідеальний терапевтичний засіб для лікування таких станів має пом'якшувати один або декілька механізмів ушкодження, а також водночас характеризуватися високим профілем безпеки й ефективності. Протягом останніх двох десятиліть одним із таких засобів є мелатонін, адже це потужний антиоксидант, який має функції сигнального гормону, регулюючи сон і циркадні фізіологічні процеси [13-15].

У нещодавньому дослідженні із залученням лабораторних тварин учені

констатували, що лікування мелатоніном (як антиоксидантним агентом) чинить нейропротекторний ефект, одночасно долаючи окислювальний стрес і виснаження енергії та зменшуючи нейрозапалення й нейродегенерацію [178]. Моделлю ЧМТ у цьому дослідженні були лабораторні миші-самці, яким у ході роботи вводили мелатонін. Дослідники зауважили, що ЧМТ зумовлює енергетичний дисбаланс мозку, знижує виживання нейронних клітин, а лікування мелатоніном долає енергетичне виснаження через регуляцію мітохондріальної системи, захищає від ушкодження ЦНС регулювальні сигнальні шляхи. Під час проведення іншого випробування вчені також помітили нейропротекторну дію препарату та довели, що внутрішньочеревне введення мелатоніну було пов'язано з ослабленим вторинним ушкодженням мозку після внутрішньомозкового крововиливу на моделях щурів [161]. Переваги включали значне зниження показників окислювального стресу, запалення та ушкодження ДНК, зниження прозапальних цитокінів, підвищення рівня антиоксидантного білка, зменшення розміру інфаркту, покращення сенсомоторного функціонального дефіциту на ранніх термінах [160, 161].

В іншій роботі, присвяченій доклінічній оцінці дії мелатоніну на ЦНС, дослідники вивчали його вплив на регенерацію коркових нейронів у щурів із ЧМТ [180]. Виявилось, що церебральний кровоток у групі

тварин із ЧМТ, що отримували мелатонін, був вищим, ніж у групі з ЧМТ без препарату. Когнітивні функції щурів виявилися кращими в групі ЧМТ + мелатонін, ніж у групі ЧМТ ($p < 0,05$). Показники окисного стресу в групі ЧМТ + мелатонін були нижчими, ніж у групі ЧМТ ($p < 0,05$).

Саме через те, що мелатонін є потужним нейропротекторним і протизапальним засобом, він демонструє перспективні результати при ЧМТ. У великому метааналізі австралійські вчені провели систематичну оцінку доклінічної та клінічної літератури щодо ефективності мелатоніну [36]. Вони проаналізували результати 17 досліджень (15 доклінічних, 2 клінічних). Аналіз доклінічних даних виявив загальний позитивний вплив на нейроповедінковий результат – стандартизована різниця середніх (CPC) склала 1,51 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,06-1,96). Лікування мелатоніном чинило сприятливий вплив на неврологічний статус (CPC 1,35; 95% ДІ 0,83-1,88) і когнітивні функції (CPC 1,16; 95% ДІ 0,4-1,92). З огляду на це дослідники дійшли висновку, що лікування мелатоніном після ЧМТ значно покращує як поведінкові, так і окремі неврологічні результати.

ЧМТ і розлади сну

Розлади сну є поширеними після ЧМТ. Доведено, що ризик розвитку безсоння, обструктивного апное уві сні, порушень циркадного ритму «сон – неспання» підвищується після ЧМТ [60]. В огляді наявних літературних даних американські вчені виявили таку поширеність розладів сну в пацієнтів із ЧМТ: апное сну (23%), посттравматична гіперсомнія (11%), періодичні порушення рухів кінцівок (7%) і нарколепсія (6%) [63]. Однією особливо важливою зміною, пов'язаною з початком і тяжкістю дисфункції сну після ЧМТ, є хронізація, за якої спостерігаються виражені відмінності між гострою та хронічною фазами. Гостро після травми скарги на сон спостерігаються в 1/3 пацієнтів протягом перших 10 днів, збільшуючись до половини хворих упродовж 6 тиж [67, 68]. В окремому дослідженні визначено, що 84% пацієнтів із тяжкою ЧМТ підтвердили дисфункцію сну під час госпіталізації, яка зберігалася в 66% хворих через 1 міс після травми [72]. Було виявлено, що ті пацієнти, які демонструють гостру дисфункцію сну, мають підвищений ризик головних болів, депресії та дратівливого настрою.

Патофізіологія дисфункції сну, асоційованої з ЧМТ

Механізми, що лежать в основі дисфункції сну після ЧМТ, можна розподілити за хронізацією та подальшими мікроскопічними чи макроскопічними ефектами. При гострому ушкодженні відбуваються зсув аксонів і дифузне переривання функціональних мереж, теоретично включаючи такі, що пов'язані з неспанням і сном [73]. Відтерміновані механізми, що провокують ушкодження, містять гіпоксемію, гіпотензію, підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми та утворення гематом.

Після ЧМТ спостерігається інтенсивне вивільнення запальних цитокінів, які функціонують як вроджений механізм для стабілізації паренхіматозного мікрооточення ЦНС [74, 75]. Після первинного ушкодження вивільнюються медіатори запальних каскадів, які, своєю чергою, сприяють

активації та інтеграції імунних клітин і сигнальних молекул у церебральне мікрооточення [75]. Вторинні ушкодження можуть подовжити лікування та завадити повному своєчасному одужанню.

Фізіологія мелатоніну

Мелатонін, спочатку виділений дерматологами в 1958 році з шишкоподібної залози великої рогатої худоби, був названий завдяки своїй здатності відбілювати клітини шкіри шляхом інгібування гормону, що стимулює меланцити [82]. Залежне від світла гальмування синтезу мелатоніну є порівняно новим еволюційним розвитком, а шишкоподібна залоза – єдиний ендокринний орган, на який впливає активність нейронів (від фотоперіоду), переважно секретуючи мелатонін у найвищих концентраціях уночі (рис. 1).

Мелатонін синтезується в усіх тканинах і типах клітин, причому більшість виробляється мітохондріями [83], меншою мірою – в цитозолі [84]. Схоже, що пул сироваткових і тканинно-залежних концентрацій отримує внесок від шишкоподібної залози, їжі, мікробіоти та невидимого ближнього інфрачервоного випромінювання [87]. Останнє проникає на декілька сантиметрів у людське тіло, викликаючи залежне від дози збільшення вироблення мелатоніну, ймовірно, для протидії УФ-ушкодженню від сонця [88]. Так, 4-годинний період важких фізичних вправ на свіжому повітрі викликає пік мелатоніну приблизно втричі вищий, ніж нічний циркадний пік, зі швидкістю збільшення в ≈ 33 рази [89]. Схоже, що цей зв'язок свідчить про кореляцію між метаболічними процесами / діяльністю та рівнями мелатоніну, як показано на рисунку 2.

Вплив мелатоніну на ДНК, поглинання вільних радикалів передували його впливу на сон на $\approx 2,5$ млрд років, про що свідчить його виробництво в безхребетних, рослинах і одноклітинних [90]. Вироблення вільних радикалів необхідне для декількох фізіологічних процесів, включаючи продукування енергії у мітохондріях, клітинний апоптоз, ремоделювання цитоскелета після травми, нормальну функцію вродженої та адаптивної імунної системи. Протизапальні властивості мелатоніну зменшують шкідливе нейрозапалення, яке порушує нормальну функцію мозку [76, 102, 103] через цитокінетичну дію й опосередковане зниження медіаторів запалення, як-от оксид азоту та малоновий діальдегід [104].

Вплив ЧМТ на синтез мелатоніну

Було показано, що в пацієнтів із ЧМТ вироблення мелатоніну ввечері знижується на 42% порівняно зі здоровими особами з контрольної групи [130], що спричиняє вищий поріг чутливості для початку та підтримки сну, причому найвираженішим ефектом на архітектуру сну є зниження загальної фази швидкого сну. Численні дослідження демонструють зміну секреції мелатоніну порівняно з контрольною групою як у гострій, так і в хронічній фазах відновлення [31, 130, 131], однак ці випробування є невеликими та відносно обмежені тяжкою ЧМТ.

Хоча дані свідчать про зниження як мелатоніну, так і його рецепторів після ЧМТ, механізм цього зниження залишається незрозумілим [31, 130, 131]. Ймовірно, це пов'язано з тим, що мелатонін може метаболізуватися швидше після ЧМТ завдяки поглинанню вільних радикалів. Можливо, він виходить через ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр або руйнується після ЧМТ. Окрім того, сама шишкоподібна залоза може бути чутливою до травматичних ушкоджень, що порушує найбільший внесок системного мелатоніну в організм [134].

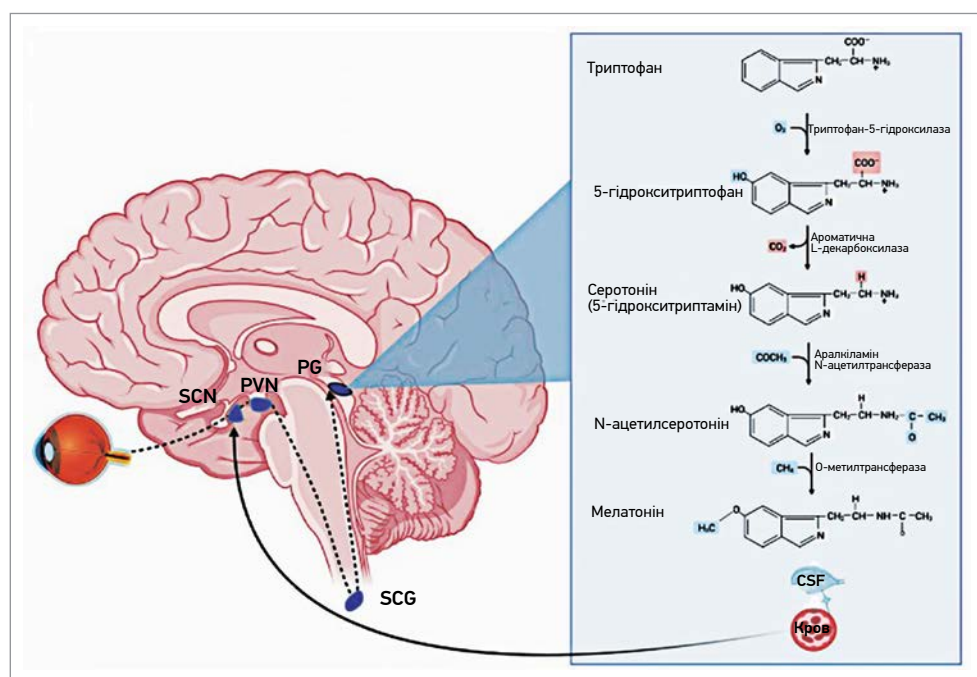


Рис. 1. Нейроендокринний шлях, коли світло проходить через сітківку, супрахізматичне ядро (SCN), паравентрикулярне ядро (PVN), верхній шийний ганглії (SCG) і шишкоподібну залозу (PG)

Примітка: CSF – спинномозгова рідина.

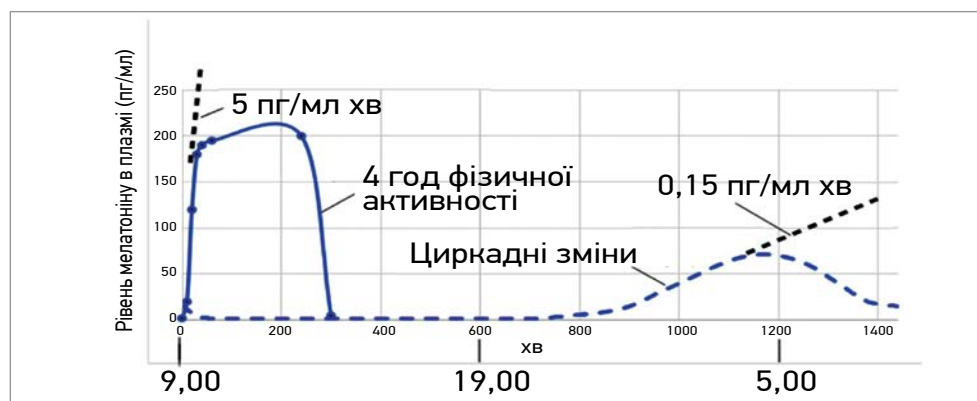


Рис. 2. Рівень мелатоніну в плазмі як функція часу під час важких фізичних вправ і циркадних часових змін [89]

Терапевтичний потенціал мелатоніну за ЧМТ: циркадні розлади та порушення сну

Потенціал мелатоніну як терапевтичного засобу для лікування дисфункції сну після ЧМТ пояснюється його здатністю змінювати циркадні ритми й індукувати сон, опосередковуючи нейрозапалення. Загальні режими дозування за безсоння можуть варіюватися від 1 до 5 мг [141], але можуть бути від 200 мкг до 50 мг [142]; зазвичай приймаються за деякий час до сну через його швидке всмоктування та не тривалий період напіврозпаду. В нещодавньому проведеному огляді, який включав 5 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), учені не виявили серйозних побічних ефектів прийому мелатоніну в дорослих чи підлітків [42]. Докази впливу мелатоніну на людей з і без ЧМТ неоднозначні. В популяції без ЧМТ прийом мелатоніну надає незначну користь для початку сну, але не забезпечує його підтримки [36, 144]. Ці результати ускладнюються різницею в дозах, часу з моменту травми та індивідуальними фізіологічними відмінностями, які впливають на розмір ефекту. Проте було показано, що мелатонін є ефективним у лікуванні дітей із безсонням, пов'язаним із ЧМТ [145], а також має нейропротекторний ефект у педіатричних пацієнтів із ЧМТ [36].

Одне РКД продемонструвало, що прийом мелатоніну може бути ефективним для відновлення циклу сну та неспання з позитивним впливом на денну втому [43]. Виявлено, що мелатонін регулює ритм сну та неспання, є корисним при розладах сну після ЧМТ [40]. Отже, терапевтичний потенціал мелатоніну для лікування розладів сну та неспання після ЧМТ є перспективним.

Терапевтичний потенціал мелатоніну при ЧМТ: антиоксидант і протизапальний засіб

Прийом мелатоніну після ЧМТ може надати користь через його потужні протизапальні та антиоксидантні властивості. Ушкодження ЦНС часто спричиняє широкомасштабне порушення клітинних процесів, що включає метаболічні каскади, масове вивільнення нейромедіаторів і вільних радикалів, посилений окисний стрес, мітохондріальну дисфункцію. Мелатонін діє як донор електронів і здатний знижувати концентрацію вільних радикалів у періоди окисного стресу [76].

Час і шлях введення мелатоніну можуть відігравати вирішальну роль у фізіологічній реакції на травму та лікування. Результати дослідження впливу внутрішньокоронарного та внутрішньовенного введення мелатоніну в пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання після інфаркту міокарда, продемонстрували потенційний «золотий період», коли ушкодженню вільними радикалами можна запобігти [50]. Пілотне РКД із подальшим спостереженням продемонструвало підвищення рівня виживаності серед реципієнтів мелатоніну, виміряного за показниками смертності та повторної госпіталізації через серцеву недостатність через 2 роки [51]. Це може свідчити про те, що більшість переваг мелатоніну є очевиднішими в довгостроковій перспективі (потенційно – через покращені механізми відновлення, а не запобігання ушкодженню) [52].

Ці дані мають значення для терапевтичного використання мелатоніну як антиоксиданту після ЧМТ. Більшість методів лікування ЧМТ здебільшого спрямовано на лікування симптомів до їх самостійного вирішення [166]. Більшість препаратів, які зараз використовуються для лікування ЧМТ (за винятком кортикостероїдів, циклоспорину, прогестерону), не показали різниці порівняно із плацебо щодо безпеки та ефективності. Безпечність і позитивний ефект мелатоніну, навпаки, було продемонстровано в новонароджених [162, 164],

дітей/підлітків [143] і дорослих за допомогою різних шляхів введення, включаючи пероральний, внутрішньовенний, інтракоронарний [50, 52, 174, 175].

Отже, доклінічні дослідження щодо ефективності використання мелатоніну при ЧМТ при лікуванні дисфункції сну продемонстрували загальний позитивний вплив на покращення поведінкових факторів, сну та рухових результатів. У численних роботах отримано результати щодо сну та психічного здоров'я, а також докази, що підтверджують корисність мелатоніну як антиоксиданту і сигнальної молекули. Загалом сприятлива дія мелатоніну значно переважає його шкоду; наявні докази підтверджують його перспективність як терапевтичного засобу для пом'якшення не лише розладів сну та циркадних розладів, а й запальних ускладнень після ЧМТ.

ДОВІДКА «ЗУ»

Епіфізарний гормон, який має вплив на весь організм, краще вживати у вигляді лікарського засобу від перевіреного виробника (гарантія ефекту та безпеки). При цьому в аптеках багато мелатоніну у вигляді дієтичних добавок від невідомих виробників. З 1998 року в Україні наявний вітчизняний лікарський препарат **Віта-мелатонін®**, який містить мелатонін. За цей час лікарями різних спеціальностей було доведено ефективність і безпеку Віта-мелатоніну при цілій низці показань, у тому числі при порушеннях сну та біологічних ритмів (в авіапасажирів, сліпих, змінних робочих); симптомах психоемоційного стресу; гіпертонічній хворобі (в поєднанні з іншими гіпотензивними препаратами); в комплексній терапії клімаксу, за порушень менструального циклу.

Віта-мелатонін® (АТ «Київський вітамінний завод») – перевірений вітчизняний лікарський засіб, що містить мелатонін!

За матеріалами: Bell A., Hewins B., Bishop C., Fortin A., Wang J., Creamer J.L., Collen J., Werner J.K. Jr. Traumatic Brain Injury, Sleep, and Melatonin – Intrinsic Changes with Therapeutic Potential. *Clocks & Sleep* 2023, 5, 177-203. <https://doi.org/10.3390/clockssleep5020016>.

Підготувала **Юлія Котикович**

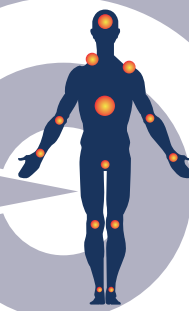
**ПЕРЕВІРЕНИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
МЕЛАТОНІНУ**

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням потрібно обов'язково ознайомитися з інструкцією та проконсультуватися з лікарем. РП МОЗ України № ІА/7898101/1 з 21.11.2017.

САМОПІДВИЖАННЯ МОЖЕ БУТИ ШИДШИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!

**БАГАТОФАКТОРНИЙ
МЕХАНІЗМ ДІЇ
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ
РІЗНИХ ТИПІВ
БОЛЮ^{2*}**



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ¹



**Апельсиновий
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research".

2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.

* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №UA/9855/01/01.

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

Код UA-NIM-03-2023-V1-print. Дата затвердження 29.05.2023.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**