



Доктор медичних наук, професор  
Михайло Ухаль



**Інфекційно-запальні захворювання сечової системи та їхні ускладнення**  
Читайте на сторінці **10**

Доктор медичних наук, професор  
Ігор Березняков



**Сучасні підходи до вирішення проблеми антибіотикорезистентності**

Читайте в рубриці  
**Антибіотикотерапія**  
на сторінці **16**

Доктор медичних наук, професор  
Наталія Виноград



**Особливо небезпечні інфекції в практичній роботі лікаря**  
Читайте на сторінці **34**

Доктор медичних наук, професор  
Наталія Бездітко



**Коли два краще за один: декілька слів про комбіновані лікарські препарати в разі болю в горлі**  
Читайте на сторінці **32**

UA\_Bel\_01\_2023\_V1\_Print.  
Матеріал затверджено 01.12.2023.

## Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



Відгук РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ<sup>4</sup>  
ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

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



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

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ<sup>1-3</sup>. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрату для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон®300 ОД або 1 ампули Берлітiон® 600 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 №921 зі змінами від 18.10.2023 №1808 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 зі змінами від 18.10.2023 №1808 РП №UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ. 4. Ametov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003; 26:3770-776.

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

## МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ<sup>1,2</sup>

Зменшує продукцію глюкози печінкою<sup>3</sup>

Сповільнює всмоктування глюкози  
в кишечнику<sup>3</sup>

Покращує утилізацію глюкози  
тканинами<sup>3</sup>

Понижує рівень загального  
холестерину, ХС ЛПНЩ  
та тригліцеридів<sup>3</sup>

Покращує активність  
усіх відомих  
транспортів глюкози<sup>3</sup>



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

**Механізм дії.** Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогеногенезу та гліколізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

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

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію. Метформін чинить сплятливу дію на обмін жирів, а саме - його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

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

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

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

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

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

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

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

**Діти:** Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2 г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

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

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

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

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

**Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850, затверджених Наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, Сіофор® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №1462 від 15.08.2023. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.**

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

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

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

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



# Позиційний документ італійських наукових товариств щодо застосування метформіну під час вагітності

Лікування гіперглікемії під час вагітності є обов'язковим із метою зменшення ризику несприятливих наслідків для матері та дитини. Втім, застосування метформіну в період вагітності досі залишається дискусійною темою. Нещодавно Італійським агентством з лікарських засобів (AIFA) змінено терапевтичні показання для метформіну (як негайного, так і пролонгованого вивільнення) з додаванням можливості використання під час вагітності та в прегравідарний період (якщо клінічно доцільно, можна розглядати на додаток або як альтернативу інсулінотерапії). Мета цього документа, створеного експертами Італійської асоціації діабетологів, Італійського діабетологічного товариства та Італійської дослідницької групи з діабету під час вагітності, – сформулювати доказову позицію щодо ролі терапії метформіном у період вагітності, ускладненої ожирінням, гестаційним діабетом (ГД), цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), в жінок, у яких застосовували допоміжні репродуктивні технології, а також у період лактації.

## Механізм дії метформіну

Метформін – синтетичний аналог гуанідину, що належить до сімейства бігуанідів. Це найчастіше використовуваний пероральний гіпоглікемічний засіб за ЦД 2 типу в усьому світі завдяки його ефективності щодо контролю глікемії. Метформін належить до класу сенсibilізаторів інсуліну; характеризується цукрознижувальною дією (здебільшого зменшенням вироблення глюкози в печінці через пригнічення глюконеогенезу та певною мірою збільшенням стимульованого інсуліном периферичного поглинання глюкози іншими тканинами-мішенями), що спричиняє зниження рівня глюкози в крові, а це, своєю чергою, пов'язано з помітним зниженням гіперінсулінемії. Крім того, метформін стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду-1, що може сприяти втраті маси тіла. Метформін зумовлює зміни в мікробіомі кишечнику, а це також може впливати на метаболізм глюкози.

Хоча точний механізм дії метформіну не повністю вивчено, він впливає переважно на мітохондрії. Препарат зменшує виробництво мітохондріального АТФ, що спричиняє підвищення рівнів АМФ у печінці й активацію АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК), яка, своєю чергою, стимулює катаболічні шляхи (окислення жирних кислот), пригнічує анаболічні шляхи (глюконеогенез, синтез білка, синтез жирних кислот). Метформін проникає до мітохондрій через канал транспортера органічних катіонів 1 (ОСТ1), який експресується на мембрані гепатоцитів.

## Транспортування метформіну через плаценту людини

Метформін, на відміну від інсуліну, може проникати через плаценту людини. За допомогою зразків сироватки крові з пуповини, плаценти та плода було встановлено, що метформін створює схожі концентрації у системах кровообігу матері й плода, що свідчить про його активний транспорт через плаценту. Вважається, що такий транспорт відбувається через транспортери органічних катіонів (ОСТ), при цьому ОСТ3, локалізований на фетальній поверхні плаценти (на базальній мембрані синцитіотрофобласта), є ключовим транспортером метформіну до плода. Плацентарна експресія ОСТ3 зростає із терміном гестації. Отже, існує гіпотеза, що високі концентрації метформіну можуть створюватися в тканинах плода лише на пізніх термінах вагітності.

Ретельно не вивчено, чи тканини плода експресують ОСТ, а також мало даних про безпосередній вплив метформіну на функцію плаценти та розвиток плода. Хоча

дослідження на тваринах не свідчать про збільшення ембріопатій за раннього застосування метформіну *in vivo*, ті самі автори (Ahmadimoghaddam D. et al., 2013) дійшли висновку, що необхідні подальші випробування для визначення впливу препарату на загальний розвиток ембріона.

Порівняно з ембріоном клітини плода та плаценти є залежнішими від окислювального метаболізму й активності мітохондрій. Метформін збільшує співвідношення АМФ до АТФ, що стимулює активність АМФК. АМФК регулює декілька процесів, включаючи експресію генів, синтез білка та ріст клітин. Найдетальніше описано механізм, за допомогою якого АМФК регулює ріст клітин, що полягає у придушенні шляху рапамцінового комплексу 1 (mTORC1) у ссавців. Саме тому метформін теоретично здатен впливати на розвиток плода через пригнічення шляху mTOR, проліферації клітин і функції мітохондрій. Хоча, згідно з результатами дослідження «випадок – контроль», вплив метформіну протягом I триместру вагітності, ймовірно, не підвищує ризику всіх негенетичних вроджених аномалій (Given J.E. et al., 2018).

Відомо, що метформін пов'язаний з дефіцитом вітаміну B<sub>12</sub> у матері, а також має антифолантну активність. Це теоретично може зумовити геномну нестабільність та аномальну експресію генів, що потенційно здатно вплинути на розвиток плода, тому жінки, які приймають метформін під час вагітності, можуть потребувати скринінгу на дефіцит вітаміну B<sub>12</sub>, а тим, хто тривалий час приймає метформін (наприклад, щодо ЦД 2 типу), може бути показаний прийом вітаміну B<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, хоча необхідні подальші дослідження для з'ясування відповідної дози.

## Вагітність, ускладнена ожирінням або надмірною масою тіла

Відомо, що жінки з ожирінням частіше за жінок із нормальною масою тіла мають такі ускладнення, як ГД та/або артеріальна гіпертензія під час вагітності. Вони також зазнають підвищеного ризику кесаревого розтину й акушерських ускладнень.

Немовлята жінок з ожирінням частіше потребують госпіталізації до відділення патології новонароджених або інтенсивної терапії, а також частіше мають респіраторний дистрес-синдром одразу після народження.

Дієта та збільшення фізичної активності чинили дуже незначний вплив на ускладнення вагітності в жінок з ожирінням або зайвою масою тіла в клінічних випробуваннях. Результати застосування метформіну в цієї категорії пацієнток наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вплив метформіну на стан матері/плода та метаболічний профіль потомства

| Патологічний стан                                    | Материнські результати |                                    |                       |                    |                       | Фетальні результати |                          | Результати потомства  |
|--|------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|
|  | фертильність           | зміна маси тіла під час вагітності | ГД                    | потреба в інсуліні | передчасні пологи     | вики-день           | маса тіла при народженні |                       |
| Надмірна маса тіла                                   | немає доступних даних  | =                                  | =                     | -                  | /                     | /                   | =                        | =                     |
| Ожиріння   | немає доступних даних  | зменшення                          | =                     | -                  | /                     | зменшення           | =                        | =                     |
| СПКЯ   | покращення             | зменшення                          | =                     | /                  | зменшення             | =                   | =                        | порушений             |
| Допоміжні репродуктивні технології (у жінок із СПКЯ) | покращення             | немає доступних даних              | немає доступних даних | -                  | немає доступних даних | /                   | /                        | немає доступних даних |
| ГД   | немає доступних даних  | зменшення                          | -                     | зменшення          | =                     | =                   | низька                   | порушений             |
| ЦД 2 типу  | немає доступних даних  | зменшення                          | -                     | зменшення          | =                     | =                   | низька                   | =                     |

Примітки: «-» – не застосовується; «/» – суперечливі дані; «=» – результати, схожі на групу порівняння.

Таблиця 2. Авторські рекомендації щодо застосування метформіну під час вагітності та в період лактації

| Патологічний стан  | Показання до застосування метформіну  |
|--|---|
| Ожиріння   | Метформін можна розглянути в жінок із морбідним ожирінням (ІМТ >35 кг/м <sup>2</sup> ) для запобігання збільшенню маси тіла під час вагітності. Його призначення має бути обережним та індивідуальним   |
| СПКЯ   | Можна вважати, що метформін зменшує ризик передчасних пологів, особливо в жінок з ожирінням (ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ) та в жінок, які скористалися допоміжними репродуктивними технологіями  |
| Вагітність, отримана за допомогою допоміжних репродуктивних технологій | Метформін можна розглядати в комбінації з кломіфену цитратом для покращення результатів фертильності в жінок із СПКЯ та ановуляторним циклом, які резистентні до кломіфену цитрату й не мають інших значимих факторів безпліддя   |
| ГД   | Застосування метформіну може бути ефективним терапевтичним варіантом у жінок із ГД та ожирінням для зменшення набору маси тіла під час вагітності. В жінок із тяжким ожирінням метформін може знизити дозу інсуліну   |
| ЦД 2 типу  | Метформін можна розглянути в жінок з ожирінням для зниження дози інсуліну та запобігання збільшенню маси тіла під час вагітності, а також у жінок, які мають складнощі з інсулінотерапією<br>У разі терапії метформіном до зачаття слід її призупинити та перейти на інсулінотерапію, за винятком випадків супутнього СПКЯ (оцініть та обговоріть окремі випадки з гінекологом і пацієнткою)<br>Припиніть прийом метформіну за будь-яких ознак низької для гестаційного віку маси плода, особливо в жінок із супутніми захворюваннями, як-от гіпертензія або нефропатія |
| Грудне вигодовування   | Оцініть плюси та мінуси з пацієнткою, повідомивши їй про недостатню кількість даних із цього приводу  |

## СПКЯ

Вагітність у жінок із СПКЯ пов'язана з вищою частотою ГД, індукції пологів, кесаревого розтину, передчасних пологів.

Можливі несприятливі наслідки для дитини: недостатня чи надмірна маса тіла при народженні, низькі оцінки за шкалою Апгар і більша частота госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Нові дані, отримані за останні 10 років, свідчать про потенційну користь лікування метформіном під час вагітності жінок із СПКЯ.

## Вагітність унаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій

Метформін продемонстрував покращення фертильності як у чоловіків, так і в жінок. Так, у великому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні застосування метформіну в жінок із СПКЯ, які проходили процедуру екстракорпорального запліднення, покращило результати цієї процедури.

## Метформін і грудне вигодовування

Грудне вигодовування слід заохочувати в усіх жінок, але це може бути навіть важливішим для пацієнток із ГД або ЦД 2 типу, адже грудне вигодовування є корисним для зниження ризику дитячого ожиріння та резистентності до інсуліну.

Раніше використання метформіну під час періоду грудного вигодовування було

небажаним через деякі повідомлення про наявність метформіну в грудному молоці та відсутність даних про безпеку. У 3 невеликих дослідженнях метформін виявлено в грудному молоці зі співвідношенням до плазми крові 0,35-0,71. Отримання немовлятами метформіну з молока було розраховано приблизно на рівні 0,28-0,65% від дози матері (з дуже низькими чи невизначеними рівнями в сироватці дитини). Отже, кількість метформіну в грудному молоці, ймовірно, є клінічно незначущою, але необхідне відкрите обговорення невизначеності з жінкою перед призначенням метформіну в період лактації.

## Рекомендації щодо застосування метформіну під час вагітності та в період лактації

Незважаючи на те що експерти сформулювали рекомендації для жінок з ожирінням, СПКЯ, ГД, ЦД 2 типу, а також використанням допоміжних репродуктивних технологій, вони наголошують на необхідності додаткових досліджень, зокрема щодо вивчення довгострокових ефектів внутрішньоутробного впливу метформіну (табл. 2).

Sciaccia L. et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. Acta Diabetol. 2023; 60(10): 1421-1437.

Підготувала **Наталія Александрук**

# Яким є життя пацієнта із САН?

**Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) погіршує психічне здоров'я та якість життя пацієнтів, перешкоджає щоденній рутинній активності. Хворі на САН втрачають 20-100 днів соціальної активності щороку (Cicardi M. et al., 1996; Banerji A., 2013), уникають подорожей і певних хобі, бояться мати дітей, що може порушувати особисті стосунки (Bygum A. et al., 2015).**

САН спричиняє підшкірні набряки кінцівок, обличчя, травного тракту та верхніх дихальних шляхів. За ураження останніх підслизовий набряк може різко погіршувати доступ кисню, зумовлювати асфіксію – основну причину смерті від САН. З огляду на спадковий характер цієї хвороби та ймовірність того, що батьки чи інші родичі померли від такої асфіксії, пацієнти із САН нерідко живуть у постійному страху щодо погіршення свого стану, смертельної задишки (Savarese L. et al., 2021).

Але не слід падати духом: присвячений САН сайт [haei.org](http://haei.org) містить багато історій пацієнтів, життя яких змінило правильне лікування. Так, пацієнтка Л. П. (США) вже не боїться померти від задухи (як її батько), може робити все, що заманеться, без набряків. Якщо набряк все ж таки виникає, Л. вводить собі у вену препарат і за годину повертається до повноцінного життя.

Пацієнтка Б.Ф.-В. (Ізраїль) працює на керівній посаді з 12-годинним робочим днем і цілодобовою доступністю. Це складно, але вона справляється. З того моменту, коли вона навчилася самостійно вводити собі ліки, її життя різко змінилося на краще.

Пацієнт В.Л. (США) страждає на САН протягом 25 років. За цей період він переніс безліч раптових набряків, невдалих спроб неправильного лікування і навіть непотрібне хірургічне втручання, але встановлення правильного діагнозу змінило його життя назавжди.

Пацієнтка Р.Е. (США) вважала, що вона самотня у своїй хворобі. Але коли у віці 15 років їй встановили діагноз САН, з'ясувалося, що її батько, бабуся та прабабуся також мали цю хворобу.

Пацієнтка Д.Ш. (Велика Британія / США) за 6 міс життя потрапляла до відділення невідкладної терапії 18 разів. Вона боялася уколів до панічної атаки, але вже через кілька тижнів тренувань змогла без проблем вводити собі ліки внутрішньовенно. З досягненням контролю над хворобою Д. підкорила гору Кіліманджаро.

Отже, ці історії однозначно надають змогу зрозуміти, наскільки правильне лікування здатне змінити життя пацієнта із САН. Значна проблема полягає у тому, що діагноз САН часто встановлюють з відтермінуванням, а це спричиняє значний негативний вплив хвороби на психоемоційну сферу та якість життя загалом. Для прикладу наведемо дві історії українських пацієнтів із САН.

### Історія пацієнта В.

Перший набряк, який я чітко пам'ятаю, – це набряк правої руки. Мені було 12 років, я прокинувся і побачив, що рука сильно набрякла. Мама дуже злякалася, запитувала, чи не побився я, але я не бився, не вдарявся і не міг зрозуміти, чому так сталося. Було відчуття, що шкіра роздирається зсередини. Ми пішли до травмпункту, зробили рентген, але перелому не було, тому мені просто дали таблетки від алергії, порадили тримати руку в холоді. До моїх 18 років ми багато їздили по лікарнях і практично раз на кожні 3 міс робили мені шкірні проби на алергію. Зрештою, встановили діагноз «Алергія невизначеного типу». В мого батька також у молодості були схожі набряки, але лише 2-3 епізоди життя, а його рідна сестра померла від набряку черевної порожнини.

Лише згодом (ще через декілька років) мені запропонували здати аналіз на С1-інгібітор; з'ясувалося, що в мене є і його дефіцит, і дисфункція, тобто САН 2 типу. Препаратів для лікування САН на той момент в Україні не було, тому мені запропонували приймати амінокапронову кислоту, яка не запобігала набрякам. Коли під час подальших набрядів я казав лікарям, що в мене САН, вони все одно не слухали та не знали, що робити, лише вводили гормональні препарати.

Кожен стрес, кожне емоційне переживання зумовлює у мене набряк. Фізичні навантаження також. Я не можу вести активний спосіб життя: ходити в тренажерний зал, довго їздити на велосипеді. Часто в мене виникають напади набряку гортані, особливо вночі. Тоді я починаю задихатися, не можу повернути голову, а десь через 4 години набряк минає або переходить на обличчя і тримається 3 дні. При застосуванні ліків набряк минає через 15 хвилин, тому ефективні препарати надзвичайно потрібні.

### Історія пацієнтки Н.

Якось у ранньому дитинстві в мене почали жити. Батьки вирішили, що я отруїлася їжею в дитячому садку. Через годину мені стало гірше, через 2 години я вже плакала, розпочалося блювання, після того дещо полегшало, але на ранок я прокинулася, ніби нічого і не було. Біль був пекельний. Через місяць епізод повторився. Батько звернув увагу на те, що в нього теж буває схожий біль; ми вирішили, що це спадкова харчова алергія. Згодом батько пов'язав ці болі зі схожими болями в свого брата-близнюка, який помер від набряку гортані в 24 роки. Однак батькові встановили діагноз лише після того, як він потрапив до реанімації з аналогічним набряком.

Можу сказати, що напади набряку в черевній порожнині неймовірно болючі. Не допомагають жодні ліки, ти не можеш їсти та пити, може виникати діарея або пронос.

У 25 років у мене вперше виник набряк гортані, я пролежала день у лікарні з діагнозом «Ангіна». Алергологи не могли підібрати мені лікування, хоча я перепробувала всі наявні таблетки від алергії. 20 років я була в пошуку діагнозу. Потім буквально по 2-3 реченнях моєї розповіді лікар у ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ) запідозрив у мене цю хворобу. День, коли я дізналася про САН і його перебіг, став моїм другим днем народження. Із цього моменту я почала шукати всю доступну інформацію про цю хворобу.

Якби я одразу отримала доступ до необхідних ліків, я змогла б покращити своє особисте життя і мати дитину.

### Дослідження щодо впливу САН на психічну сферу

Опитування хворих із САН показало, що в середньому кількість набрякових нападів на рік становить 33 (у діапазоні від 0 до 170). 39% респондентів зауважили, що непередбачуваність набряку спричиняє у них значну тривожність, а також страх не встигнути вчасно ввести ліки. Своєю чергою, тривожність є тригером нападу, тому пацієнти потрапляють в небезпечне та страшне хибне коло. Автори дослідження вважають, що недостатньо лікувати лише фізичні симптоми САН; необхідно звертати увагу і на психологічний стан цих людей (Jones D., 2022). Під час проведення іншого дослідження отримано схожі результати: депресію виявлено в 71% пацієнтів із САН, тривожність та стрес – у 76%, маніакальні симптоми, виражений гнів – у 82,4%, розлади сну – в 76,5%, а якість життя за шкалою SF-36 виявилася достовірно нижчою, ніж у середньому по країні (рис. 1). Асоційований із САН стрес і страх частіше зустрічалися в жінок, ніж у чоловіків (News-Girard J., Goodyear M.D., 2021).

Найпоширенішим явищем серед пацієнтів із САН є страх раптового перекриття дихальних шляхів (у 85% осіб), страх виникнення нестерпного болю (65%) і страх передати цю хворобу дітям (55%) (Cicardi M. et al., 1996). Обговорюючи САН із дослідниками, пацієнти часто кажуть, що до встановлення правильного діагнозу вони пережили тяжкий

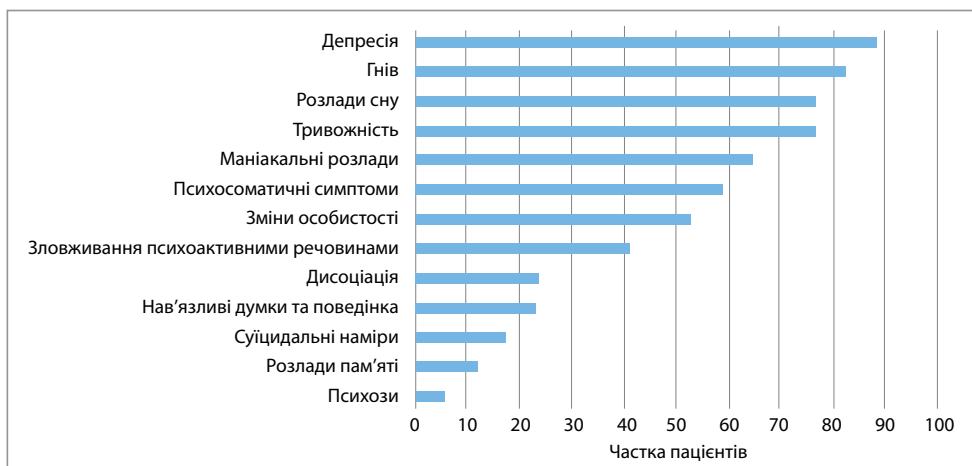


Рис. 1. Частка пацієнтів із САН, які мали психіатричні симптоми

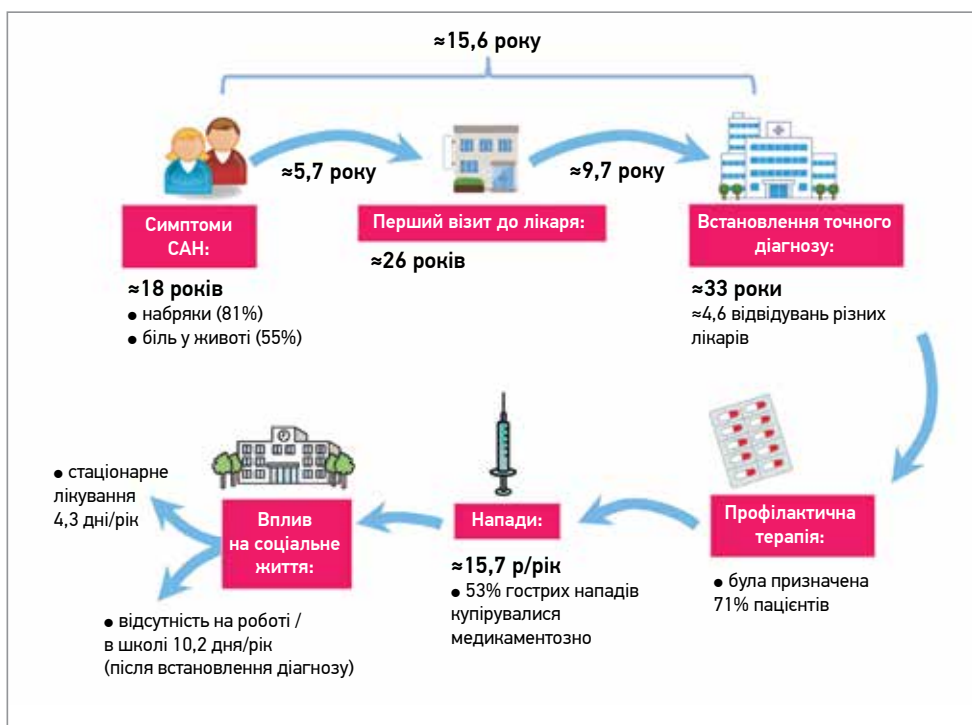


Рис. 2. Життя японського пацієнта із САН у цифрах (адаптовано з Iwamoto K. et al., 2021)

емоційний стрес і розчарування. Нерідко медичні працівники говорили хворим зі спричиненим нападом САН абдомінальним болем, що проблема криється винятково в них в голові, крім того, не вірили вже встановленому діагнозу та призначали невідповідне лікування. Розуміння рідкості свого стану створювало в цих пацієнтів відчуття самотності та пригніченості (Fouche A. et al., 2013).

Ретроспективне дослідження «випадок – контроль» виявило, що порівняно із групою контролю в осіб із САН удвічі частіше спостерігається тривожність, у т. ч. генералізовані тривожні розлади, в 1,78 раза частіше – посттравматичні стресові розлади, панічні атаки, депресія, у 2,07 раза частіше – дистимія. Суїцидальні думки та спроби суїциду також є частішими за наявності САН – у 1,38 раза, хоча різниця не досягла рівня істотності (Gao Y.Y. et al., 2023).

Установлення правильного діагнозу та ефективна фармакотерапія достовірно покращують якість життя (Freda M.F. et al., 2019; Longhurst H.J. et al., 2018).

### Крім того, важливо також:

- надати пацієнту всю належну інформацію про цю хворобу;
- забезпечити можливість обговорити емоційний вплив хвороби та її психологічні аспекти;
- навчати хворого контролювати стрес, прогнозувати напади, самостійно вводити препарат для невідкладної допомоги (Freda M.F. et al., 2019).

За даними K. Iwamoto та співавт. (2021), від моменту появи перших симптомів до остаточного встановлення діагнозу САН минає 15,6 року, а до першого звернення до лікаря – 5,7 року (рис. 2); це у Японії, де рівень медичної допомоги вважається досить високим.

Оскільки негативний вплив САН на всі сфери життя є надзвичайно вираженим, завдання всієї медичної спільноти – поширення знань про цю хворобу й удосконалення її своєчасної діагностики. А далі – справа сучасної фармакотерапії.

Більше дізнатися про САН можна на таких сайтах:

<https://careforyou.com.ua/immunology>

<https://knowhae.com.ua>

<https://haei.org>

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Додаткову інформацію про САН можна знайти на сайті [careforyou.com.ua](http://careforyou.com.ua) компанії «Танеда» (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 «Танеда Україна»

На правах реклами  
VV-MEDMAT-96181

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

## Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор
- 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 фтизіатрії 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»<sup>©®</sup>

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**Головний редактор  
Випусковий редактор  
Менеджер із реклами**В'ячеслав Килимчук**  
**Галина Теркун**  
**Зоя Маймескул**Літературне редагування / коректура:  
**Анастасія Божко**  
**Ірина Колесник**  
Дизайн/верстка:  
**Юлія Фітисова**  
**Олена Дудко**  
**Наталія Дехтяр-Дігузова**Редакція ..... **zu@health-ua.com**  
Відділ реклами та маркетингу .... **zoza@health-ua.com**  
..... **artemenko@health-ua.com**Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

## Адреса для листування

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

E-mail: **zu@health-ua.com**; **www.health-ua.com**

Газету віддруковано в ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»,

03150, м. Київ, вул. Фізкультури, буд. 30-В.

Підписано до друку: грудень 2023 р.

Замовлення № 2101223 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



## АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

## Практична фармакологія кліндаміцину:

**властивості, переваги, клінічне застосування ..... 13-14**

## Сучасні підходи до вирішення проблеми антибіотикорезистентності

**С.О. Дубров, Ю.Л. Кучин, І.Г. Березняков та ін..... 16-17**

## Тяжкі інфекції: як лікувати ефективно та зменшити резистентність

**К.Ю. Белка ..... 18-19**

## Рациональне застосування пероральних β-лактамів

**як запобіжник поширення антибіотикорезистентних бактерій****Я.О. Дзюблик ..... 22-23**

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## Позиційний документ італійських наукових товариств

**щодо застосування метформіну під час вагітності ..... 3**

## Тіоктова кислота при діабетичній нейропатії:

**більше ніж антиоксидант ..... 6-7**

## ОРФАННІ ХВОРОБИ

**Яким є життя пацієнта із САН? ..... 4**

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Новини світової медицини ..... 11**

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

## Умкалор® при застуді: науковий підхід

**до традиційної фітотерапії****Т.Л. Можина ..... 8-9**

## Інфекційно-запальні захворювання сечової системи

**та їхні ускладнення****М.І. Ухаль ..... 10-11**

## Сучасне лікування генітального герпесу

**Т.В. Святенко ..... 31**

## Особливо небезпечні інфекції в практичній роботі лікаря

**Н.О. Виноград ..... 34-35**

# Тіоктова кислота при діабетичній нейропатії: більше ніж антиоксидант

**Наразі в світі спостерігається епідемія цукрового діабету (ЦД). Станом на 2019 р. на ЦД 1 або 2 типу страждали 463 млн людей у всьому світі, а до 2045 р. очікується зростання цього показника до 700 млн. Це зростання насамперед обумовлено збільшенням поширеності ЦД 2 типу в умовах старіння популяції світу (Saeedi P. et al., 2019).**

Паралельно зі зростанням поширеності діабету збільшиться і тягар асоційованих із ним ускладнень. Найпоширенішими ускладненнями ЦД є ушкодження периферичної та вегетативної нервової системи; насамперед це дистальна периферична нейропатія (ДПН), яка проявляється симетричною втратою чутливості нижніх, а згодом і верхніх кінцівок. ДПН погіршує якість життя, збільшує кількість падінь та пов'язаних із ними травматичних ушкоджень, підвищує частоту ампутацій кінцівок, асоціюється з вищими показниками загальної, а також кардіоваскулярної смертності в осіб із ЦД (Feldman E.L. et al., 2019; Hicks C.W. et al., 2021).

На жаль, лікування ДПН залишається субоптимальним. В умовах ЦД 2 типу контроль глікемії лише незначно сповільнює прогресування ДПН через наявність метаболічного синдрому, тому за такого типу діабету основні стратегії усунення ДПН спрямовані на зниження маси тіла та збільшення фізичної активності з метою покращення загального метаболічного фону (Pop-Busui R. et al., 2017).

Поширеність ДПН становить  $\approx 8,8/1000$  пацієнто-років в осіб із ЦД 1 типу та  $24-26,9/1000$  пацієнто-років серед осіб із ЦД 2 типу (Amutha A. et al., 2021; An J. et al., 2021). Виникнення ДПН залежить від тяжкості та тривалості діабету, а також наявності коморбідних станів (насамперед метаболічного синдрому, критеріями якого є центральне ожиріння, проатерогенна дисліпідемія та артеріальна гіпертензія). Додаткові чинники ризику – літній вік і низький рівень фізичної активності (Elafros M.A. et al., 2022).

ДПН проявляється втратою чутливості, яка розпочинається симетрично в пальцях ніг і повільно прогресує у напрямку гомілок, а згодом розпочинається в пальцях рук і також прогресує у проксимальному напрямку. Симптоми включають відчуття заніміння та поколювання, а в деяких пацієнтів – болю (пекучого, колючого, прострілюючого чи глибокого сильного). Під час неврологічного обстеження виявляється зниження різних видів чутливості, в т. ч. вібраційної, больової чутливості (до уколів голкою), а також пропріоцептивних відчуттів. Біль та погіршення чутливості до уколів є ознакою ушкодження немієлінізованих нервів, тобто дрібних волокон, а заніміння і погіршення вібраційної чутливості та пропріоцепції – ушкодження великих мієлінізованих нервів. У більшості хворих до патологічного процесу залучаються і дрібні, і великі нерви (Elafros M.A. et al., 2022).

Американська діабетологічна асоціація рекомендує проводити скринінг ДПН у пацієнтів із ЦД 2 типу на момент встановлення діагнозу, а в хворих із ЦД 1 типу – через 5 років після встановлення діагнозу, а після цього – щороку в осіб із будь-яким типом діабету

(Pop-Busui R. et al., 2017). Скринінг має включати детальний клінічний анамнез і фізикальне обстеження, оцінку температурної, больової та вібраційної чутливості, чутливості до тиску. Електродіагностичне обстеження та/або скерування до невропатолога потрібно рідко – здебільшого за наявності атипових ознак, як-от раптового початку, асиметричних симптомів чи ознак, переваги рухових розладів над чутливими (Elafros M.A. et al., 2022).

У патогенезі ДПН та інших ускладнень ЦД ключову роль відіграє окисний стрес – стан, який виникає унаслідок дисбалансу між виробленням активних форм кисню (АФК) і здатністю власних захисних антиоксидантних систем організму нейтралізувати їх (Forman H.J., Zhang H., 2021; Badawi A. et al., 2010). Надмірне накопичення АФК зумовлює ушкодження різноманітних компонентів клітини, включаючи білки, ліпіди та ДНК, що спричиняє дисфункцію клітин, порушення низки фізіологічних процесів. Окисне ушкодження запускає процеси запалення, порушує функціонування життєво важливих клітинних структур, що зрештою зумовлює розвиток і прогресування спектра хвороб, зокрема ЦД (Evans J.I. et al., 2002).

При ЦД постійний підвищений уміст цукру в крові сприяє продукції АФК за рахунок посиленого автоокиснення глюкози, активації поліолового шляху й утворення кінцевих продуктів глікації, а також через часту мітохондріальну дисфункцію, яка супроводжує і процеси старіння (рис. 1).



**Рис. 1. Основні патофізіологічні механізми окисного стресу, індукованого гіперглікемією (Elafros M.A. et al., 2022)**

Мітохондрії виробляють не лише головне джерело енергії – аденозинтрифосфат (АТФ), а й АФК. Із віком продукція АТФ зменшується, а вироблення АФК, навпаки, зростає. Паралельно із цим відбувається ослаблення власних систем антиоксидантного захисту (Maldonado E. et al., 2023; Zhao M. et al., 2021). Ушкоджувальні ефекти АФК спричиняють дисфункцію та апоптоз  $\beta$ -клітин, що зумовлює зниження вироблення і секреції інсуліну. Крім того, окисний стрес бере участь у розвитку

інсулінорезистентності (Darenskaya M.A. et al., 2021). Несприятливий вплив окисного стресу поширюється і на судини, в яких виникає запалення та порушується функція ендотелію. Це спричиняє васкулярні ускладнення ЦД: діабетичну ретинопатію, нефропатію, сенсорні розлади, серцево-судинні хвороби (Darenskaya M.A. et al., 2021; Luc K. et al., 2019; Sasso F.C. et al., 1999).

Між окисним стресом і запаленням існує потужний зв'язок, оскільки імунна система запускає вироблення прозапальних цитокінів та хемокінів, які змушують макрофаги продукувати АФК для елімінації патогенів. Однак хронічний запальний стан, що спостерігається за діабету, спричиняє тривалу гіперпродукцію АФК, а це зумовлює ушкодження клітин, виснаження антиоксидантних систем організму (Luc K. et al., 2019). Тривале патологічне запалення бере участь у розвитку як мікро-, так і макроваскулярних ускладнень, формуючи разом з окисним стресом взаємопідсилювальне хибне коло (Caturano A. et al., 2023).

Окисний стрес спричиняє апоптоз нейронів, порушує їхню здатність до відновлення та регенерації, що є однією із причин розвитку ДПН (Russell J.W. et al., 1999).

Для протидії окисному стресу запропоновано низку немедикаментозних і медикаментозних втручань. До перших належить, зокрема, середземноморська дієта, яка характеризується високим рівнем споживання овочів, фруктів, цільнозернових продуктів, оливкової олії, бобів і горіхів, помірною кількістю риби та молочних продуктів, мінімальним рівнем споживання м'яса, оброблених продуктів (Davis S. et al., 2015; Martucci M. et al., 2017). Антиоксидантну дію середземноморської дієти пов'язують з наявністю у фруктах, овочах та прянощах природних антиоксидантів – поліфенолів, фітостеролів, каротиноїдів (He F. et al., 2020).

Крім того, олеїнова та лінолева кислоти, які в значній кількості містяться в оливковій олії, чинять протизапальний ефект, а велика кількість клітковини, передбачена середземноморською дієтою, не лише знижує постпрандіальні показники глікемії, а й покращує склад мікробіоти кишечника, посилюючи власну протизапальну активність організму (Aparicio-Soto M. et al., 2016; Bailey M.A., Holscher H.D. et al., 2018).

Фізична активність стимулює утворення АФК за рахунок посиленої активності скелетних м'язів, провокуючи т. зв. індукований фізичним навантаженням окисний стрес. Однак посилення вироблення АФК під час фізичної активності є минулим (пік окисного стресу припадає на проміжок 24-48 год), крім того, запускає компенсаторне посилення антиоксидантної активності організму, яке передбачає зростання антиоксидантних

властивостей плазми та мітохондріального біогенезу (Powers S. et al., 2016; Kackson M.J. et al., 2016; Bogdanis G.C. et al., 2013; Mitranun W. et al., 2014). Саме тому пацієнтам із ЦД варто рекомендувати різнопланові фізичні навантаження: тривалі навантаження помірної інтенсивності (прогулянки, біг підтюпцем, велоспорт), вправи з опором, високоінтенсивні інтервальні навантаження тощо (Caturano A. et al., 2023).

Станом на сьогодні ДПН не підлягає повному вилікуванню; можна лише сповільнити прогресування цього патологічного стану, зменшити асоційований з ним біль і забезпечити контроль над подальшими ускладненнями (Hsieh R.-Y. et al., 2023). Серед можливостей фармакотерапії ДПН – габапентиніди (габапентин, прегабалін, мірогабалін), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, десвенлафаксин), трициклічні антидепресанти (амітриптилін), антагоністи натрієвих каналів (окскарбазепін, ламотриджин, вальпроєва кислота) (Price R. et al., 2022). Важливою фармакологічною опцією лікування ДПН є застосування тіоктової кислоти (ТК) – єдиного схваленого антиоксиданта, який впливає не лише на симптоми, а й на патогенез ДПН (рис. 2).



**Рис. 2. Вибрані біологічні ефекти ТК (Golbidi S. et al., 2011)**

Дослідження свідчать, що ТК покращує опосередковану оксидом азоту ендотеліозалежну вазодилатацію, мікроциркуляцію у пацієнтів із діабетичною нейропатією, а також чинить нейрорепараторну дію (Vallianou N. et al., 2009; Khan H. et al., 2022). Ефективність ТК у зменшенні симптомів нейропатії та безпека цього препарату були продемонстровані в багатьох дослідженнях (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II тощо) та їхніх метааналізах (Ziegler D. et al., 2004; Han T. et al., 2012; Mijnhout J.S. et al., 2012). У нещодавньому метааналізі R.-Y. Hsieh та співавт. (2023), який включав 10 рандомізованих контрольованих досліджень з усіх регіонів світу, було з'ясовано, що пероральне призначення ТК при діабетичній сенсомоторній периферичній нейропатії забезпечує достовірно потужніше зменшення загальної оцінки симптомів нейропатії (заніміння, відчуття поколювання, печіння, біль) та меншу інвалідизацію через неврологічні розлади порівняно із групою контролю. ТК забезпечувала достовірно кращу задоволеність

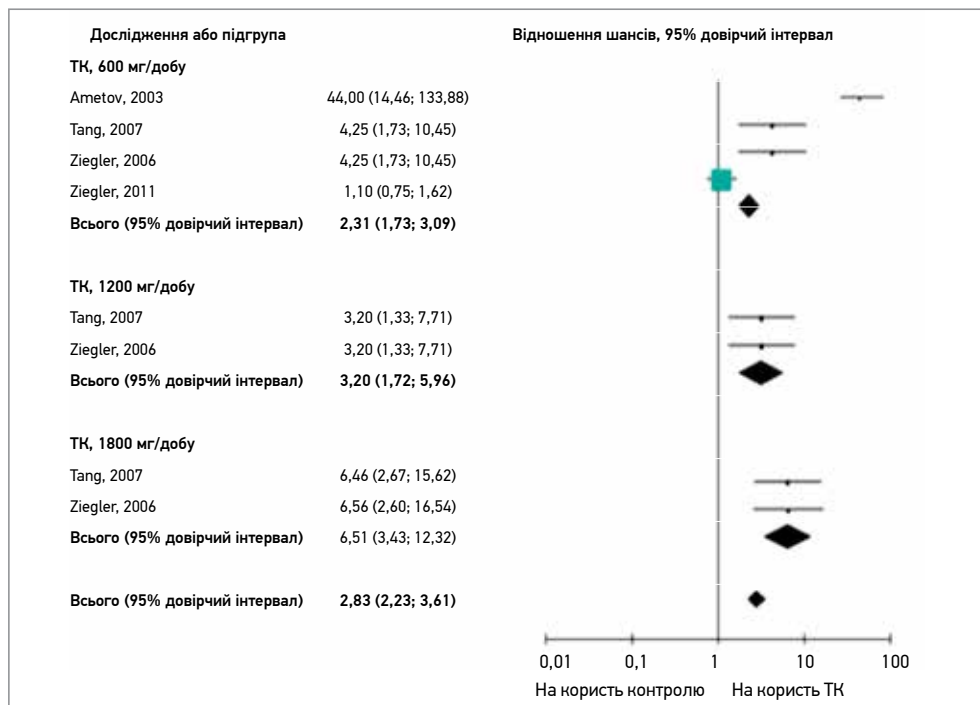


Рис. 3. Загальна задоволеність пацієнтів лікуванням ТК у дозах 600, 1200 та 1800 мг/добу (Hsieh R.-Y. et al., 2023)

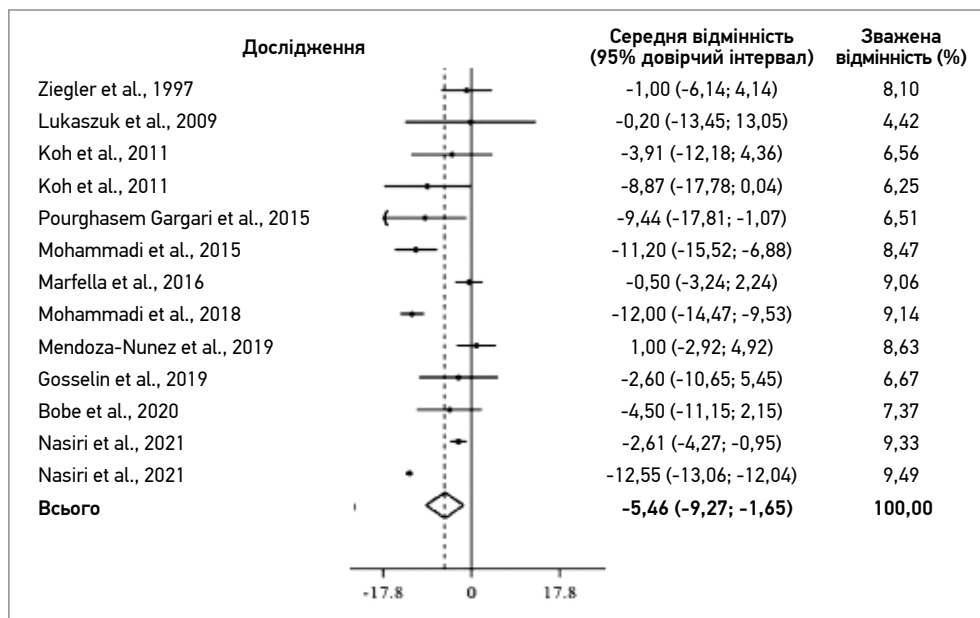


Рис. 4. Вплив ТК на систолічний АТ

Примітка: зважена відмінність розрахована за моделлю випадкових ефектів.

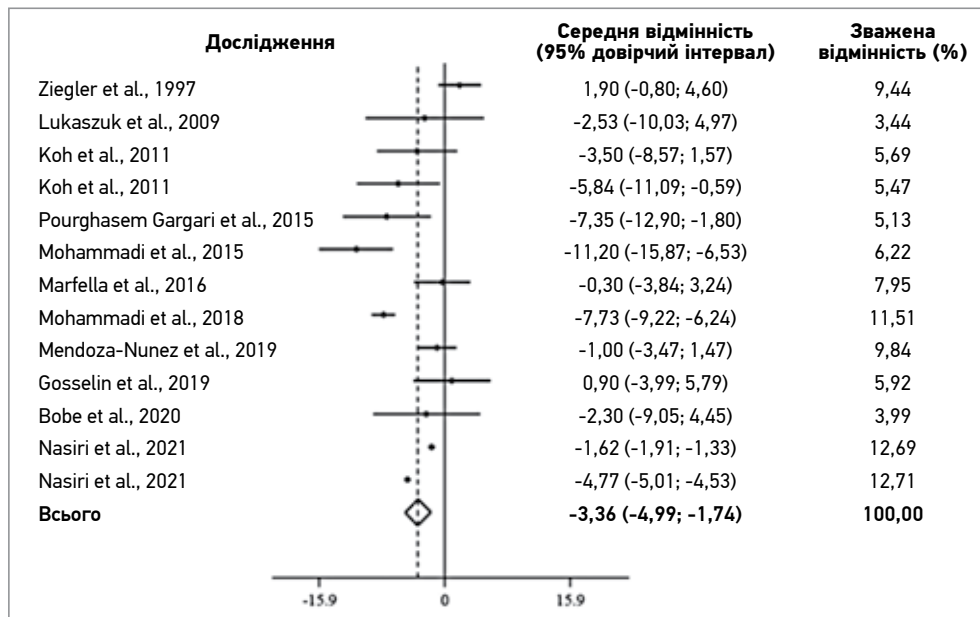


Рис. 5. Вплив ТК на діастолічний АТ

Примітка: зважена відмінність розрахована за моделлю випадкових ефектів.

пацієнтів результатами лікування. Так, лікування ТК оцінили як хороше / дуже хороше у 2,48 раза більше пацієнтів, ніж лікування плацебо (рис. 3).

Автори відзначають, що в дослідженнях використовувалося різне дозування ТК (600-1800 мг/добу) та різна тривалість лікування (3-104 тиж), що ускладнює стандартизацію результатів. Отримані показники свідчать про те, що ТК має потужний вплив на сенсорні симптоми, асоційовані з дрібними нервовими волокнами, а саме ці симптоми найбільше турбують хворих.

Ще один нещодавній систематичний огляд і метааналіз рандомізованих

контрольованих досліджень показав, що в пацієнтів із предіабетом або ЦД 2 типу, ожирінням і кардіоваскулярним ризиком ТК значно знижує артеріальний тиск (АТ) (систоличний – на 5,46 мм рт. ст., діастолічний – на 3,36 мм рт. ст.; рис. 4 та 5) (Vajdi M. et al., 2023). За даними метааналізу 48 рандомізованих клінічних досліджень (n=344 716), на кожні 5 мм зниження систолічного АТ ризик виникнення кардіоваскулярних подій знижується на 10% (Cano D. et al., 2022).

З огляду на те що монотерапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту забезпечує зниження АТ

на 12,5/9,5 мм рт. ст., β-блокаторами – на 14,8/12,2 мм рт. ст., блокаторами кальцієвих каналів – на 15,3/10,5 мм рт. ст., а тiazидними діуретиками – на 15,3/9,8 мм рт. ст. (Wu J. et al., 2005), ефект ТК є досить потужним для препарату, основним завданням якого є зовсім не зниження АТ.

Цікаво, що застосування ТК було ефективнішим в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням. Це може пояснюватися здатністю ТК, окрім зниження АТ, зменшувати масу тіла (Kucukgoncu S. et al., 2017). Механізм антигіпертензивної дії ТК може полягати в пригніченні відновлення білка сиртуїну 3, гіперацетилюванні супероксиддисмутази та надмірній продукції АФК у мітохондріях (тобто в протидії окисному стресу), збільшенні вмісту оксиду азоту в ендотелії, зниженні активності ангіотензинперетворювального ферменту, пригніченні активності матриксних металопротеїназ (Cabo J. et al., 2012; Li G. et al., 2020; Cicero A.F. et al., 2009; Mirtaheri E. et al., 2015). Цей метааналіз підкреслює високу ефективність ТК саме в цільовій групі пацієнтів: в осіб із ЦД, надлишковою масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією.

**Висновки**

Важливою ланкою патогенезу ДПН та інших ускладнень ЦД є окисний стрес, для боротьби з яким сформовано низку різноманітних стратегій. До немедикаментозних методів протидії окисному стресу належать зниження маси тіла, дотримання середземноморської дієти, збільшення фізичної активності.

З медикаментозних методів увагу привертає ТК, здатна усувати симптоми ДПН, а також впливати на її причину, протидіючи ушкодженню нервів за ЦД. ТК є потужним мітохондріальним антиоксидантом, що чинить протизапальну та антитромботичну дію, водночас забезпечуючи вазодилатацію, покращення ендотеліальної функції та зниження АТ. Серед додаткових сприятливих ефектів ТК – зниження маси тіла, регуляція ліпідного обміну, покращення чутливості до інсуліну, регуляція глюкозного обміну, сприяння загоєнню ран (Vajdi M. et al., 2023). Завдяки антигіпертензивному ефекту ТК може поліпшувати віддалений прогноз пацієнтів. Хоча цей препарат показаний для лікування ДПН, доцільним є його профілактичне застосування.

Препарат ТК Берлітiон («Берлін-Хемі АГ», Німеччина) має дві лікарські форми: концентрат для розчину для інфузій (300 Од у 12 мл або 600 Од у 24 мл) і капсули (600 мг). Це надає можливість забезпечити пацієнту повноцінний курс лікування: спочатку 5-10 інфузій для максимально швидкого насичення організму антиоксидантом, а згодом – перехід на тривалий пероральний прийом ТК у формі капсул. Тривалість прийому Берлітiону індивідуально визначається лікарем відповідно до потреб і характеристик хворого. Дані досліджень свідчать про те, що прийом ТК у дозах 400-1200 мг/добу протягом 4 років ефективно покращує метаболізм глюкози та ліпідний профіль і є високобезпечним.

Підготувала Лариса Стрільчук



**Берлітiон®**  
ТІОКТОВА КИСЛОТА

*Відчуї РІЗНИЦЮ*  
**ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ<sup>4</sup>**  
ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

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

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для розчинення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**  
Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів: БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула/доз. 12 мл концентрату для розчинення для інфузій містить тійотоксової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тійотоксової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчинення для інфузій містить тійотоксової кислоти 776 мг, що відповідає 600 мг тійотоксової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 містить 600 мг тійотоксової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему регуляції за метаболічний процес. Код АТХ J16A X01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрату для розчинення для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на тривалій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД або 1 ампули Берлітiон® 600 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовувати пероральні форми тійотоксової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 №921 з змінами від 18.10.2023 №1808 РП № ША/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2016 №803 з змінами від 18.10.2023 №1808 РП № ША/6426/02/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № ША/6426/02/02.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ. 4. Ametov AS and The SICKERY Ltd. The Sensory Systems of Diabetic Polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2012; 35:1245-1250.

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

**BERLIN-CHEMIE MENARINI**

# Умкалор® при застуді: науковий підхід до традиційної фітотерапії

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), грип – надзвичайно розповсюджені вірусні інфекції, які набувають максимальної поширеності протягом сезону застуди (пізньої осені – ранньої весни) та проявляються різноманітними ознаками у вигляді гострого респіраторного вірусного синуситу, гострого бронхіту. Нещодавно цей перелік сезонних захворювань поповнився COVID-19: відповідно до прогнозів провідних імунологів після завершення пандемії ця патологія також стане типовою сезонною [3, 21]. ГРВІ асоційовані зі значним економічним тягарем, великими прямими та опосередкованими витратами, високим рівнем смертності: згідно з даними Китайського національного імунологічного комітету, спалахи грипу здатні щороку спричинити 290 000-650 000 смертей в усьому світі [13], тоді як спалахи COVID-19 можуть супроводжуватися піковими показниками летальності до 98% [1].

Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO) підкреслює, що протягом 2020-2022 рр. спостерігали відносно м'які спалахи грипу завдяки надзвичайним заходам профілактики COVID-19, але вже у сезоні 2022-2023 рр. кількість грип-обумовлених госпіталізацій повернулася до допандемічного рівня [21]. Саме тому в сезоні застуди 2023-2024 рр. експерти WHO і Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC) прогнозують значний спалах грипу (вірусів грипу А – H1N1, H3N2, вірусів грипу В лінії Yamagata, Victoria), респіраторно-синцитіального вірусу на тлі «продовження персистенції» SARS-CoV-2 [3, 21].

Безумовно, найефективнішим способом профілактики грипу та COVID-19 є вакцинація проти відповідного патогену [8], а лікування сезонних респіраторних захворювань ґрунтується на призначенні ефективних противірусних засобів, а також потребує додаткового симптоматичного лікування.

## Традиційна фітотерапія в сезон застуди

Протягом останніх років лікарі спостерігають тенденцію щодо зростання кількості пацієнтів, які віддають перевагу природним противірусним засобам. Одним з таких засобів є пеларгонія очиткова (*Pelargonium sidoides*), лікарська рослина, яка походить з Південної Африки [10]. Коріння цієї рослини традиційно використовували протягом багатьох десятиріч років для лікування респіраторних і шлунково-кишкових інфекцій. За допомогою проведення фармакологічних досліджень ідентифіковано значну кількість активних діючих речовин у коренях *Pelargonium sidoides*: продельфінідини, метоксикумарин, проантоціанідини, мономерні, олігомерні вуглеводи, мінерали, пептиди, похідні пурину та високозаміщені бензопіранони [20]. Ідентифікація ключових складників *Pelargonium sidoides* дозволило розробити оригінальний стандартизований екстракт EPs® 7630 (EPs – скорочення від «екстракт *Pelargonium sidoides*»). EPs® 7630 є активним інгредієнтом фармацевтичного препарату Umckaloabo®, який є на фармацевтичних ринках більш ніж 40 країн під різними торговими назвами, такими як Kaloba®, Umcka®, Umckalor® та Renikan® [10]. В Україні він добре відомий лікарям-практикам під торговою назвою Умкалор®. У цьому огляді наведено результати експериментальних, клінічних досліджень, які стосуються саме оригінального EPs® 7630.

## Оригінальний екстракт EPs® 7630 (Умкалор®): фармакологічні властивості

Численні клінічні та експериментальні дослідження стандартизованого екстракту

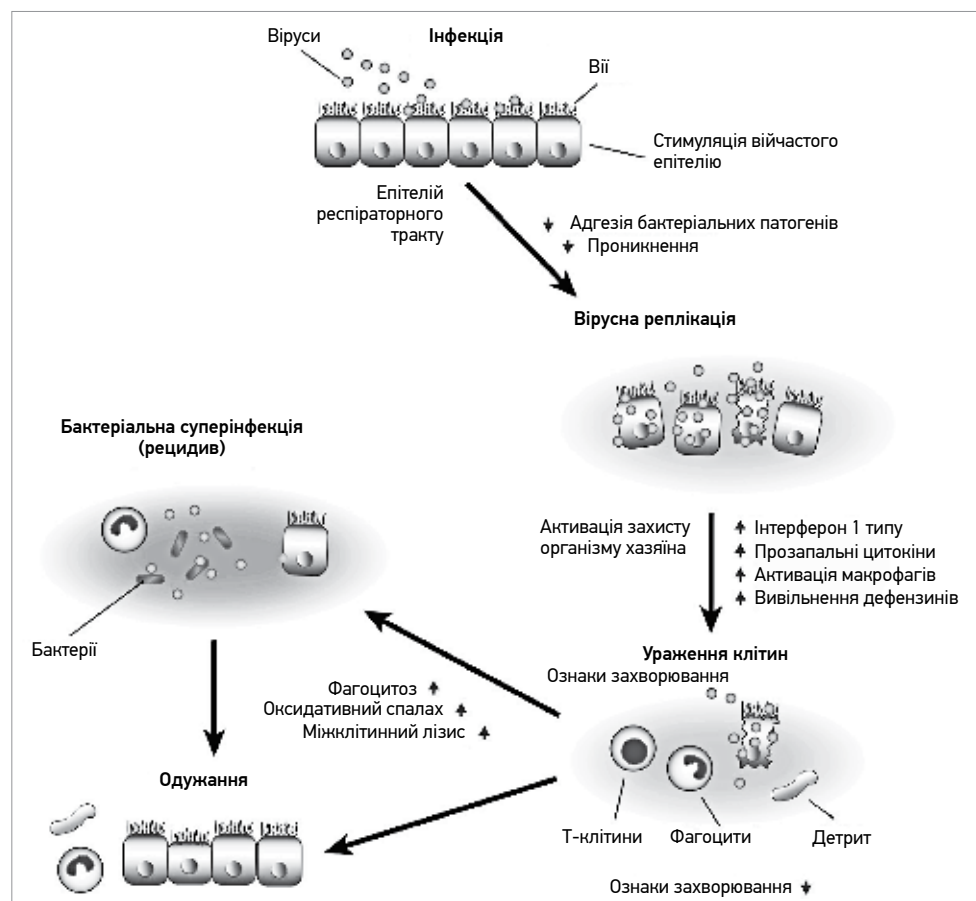


Рис. Механізм дії EPs® 7630 [2]

EPs® 7630 довели наявність в Умкалорі різноспрямованої комбінованої дії, обумовленої протизапальними, секреторними, імуномодулювальними, противірусними, антибактеріальними та репаративними властивостями.

## Протизапальна та імуномодулююча дія

Імуномодулюючу активність EPs® 7630 пов'язують з його здатністю індукувати мітоген-активовані протеїнкінази (MAP-кінази), які регулюють клітинну активність, а також інгібувати ізоформу p38 MAP-кінази, що прискорює розпад інтерлейкіну-8 (IL-8), а також знижує продукцію моноцитами фактора некрозу пухлини (TNF), IL-10 [22, 23]. EPs® 7630 також активує синтез моноцитів, індукує MAP-кіназо залежні прозапальні цитокіни та специфічно модулює їхню здатність виробляти медіатори, які зумовлюють збільшення продукції гострофазних білків і генерацію адаптивних Th17, Th22 [22].

## Противірусна дія

Вже перші дослідження продемонстрували наявність в EPs® 7630 опосередкованої противірусної дії, яка реалізується завдяки активації синтезу інтерферону, але протягом останніх років також була доведена пряма противірусна дія EPs® 7630 проти вірусів грипу, парагрипу, риновірусу, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу Коксаки, SARS-CoV-2 [10].

Пряма противірусна активність обумовлена здатністю EPs® 7630 підвищувати експресію білків, що підтримують захист організму хазяїна (β-дефенсин-1 та супресор сигнального шляху цитокінів-1) як в інфікованих, так і в неінфікованих риновірусом бронхіальних клітинах людини (рис.) [18]. В експериментальній роботі in vivo, в якій використовували клітини бронхіального епітелію людини, доведено здатність EPs® 7630 підвищувати захист організму від риновірусної інфекції шляхом регуляції захисних білків хазяїна. Встановлено, що EPs® 7630 регулює експресію рецептора вітаміну D (VDR) через сигнальний шлях Erk1/2 MAPK, знижує фосфорилування p38, чинить противірусну дію щодо риновірусу [19]. Крім того, EPs® 7630 покращує диференціацію епітеліальних клітин, регулюючи експресію E-кадгерину через сигнальний шлях Erk1/2 [19].

## Потенційна антикоронавірусна активність

Наявність противірусних та імуномодулювальних властивостей слугує підґрунтям для вивчення потенційної протикоронавірусної активності EPs® 7630 у клінічних та експериментальних дослідженнях. Вивчали вплив EPs® 7630 на розмноження SARS-CoV-2 та вроджену імунну відповідь у культурі клітин легень людини лінії Calu-3 [14]. Встановлено, що оброблення досліджуваних клітин EPs® 7630

сприяло пригніченню росту високопатогенних SARS-CoV-2, MERS-CoV та зменшенню проникнення патогенів усередину клітин. Також було визначено, що найактивнішим компонентом EPs® 7630 проти SARS-CoV-2 є продельфінідини з низьким ступенем олігомеризації. EPs® 7630 забезпечував зниження експресії багатьох прозапальних генів (CCL5, IL6, IL1B), підвищення регуляції протизапального гена TNFAIP3, зменшення рівня прозапальних цитокінів (IL-8, IL-13, TNF), хемокінів (CXCL9, CXCL10) та факторів росту (тромбоцитарний фактор росту, фактор росту судинного ендотелію-α) [14].

Введення EPs® 7630 хом'якам, інфікованим SARS-CoV-2 в експерименті, сприяло зниженню вірусного навантаження на ранніх стадіях перебігу інфекції завдяки прямій противірусній дії та імуномодулювальним властивостям стандартизованого екстракту [4]. Найбільш виражений противірусний вплив EPs® 7630 зафіксовано щодо такого штаму SARS-CoV-2, як Omicron BA.2, а саме проти спайкового білка патогену, завдяки чому обмежувалося проникнення SARS-CoV-2 в організм тварин [4].

## Антибактеріальна дія

Огляд експериментальних досліджень, представлений P. Kardos і співавт. (2022), наводить докази здатності EPs® 7630 пригнічувати ріст декількох поширених бактеріальних патогенів, що є збудниками респіраторних захворювань: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* і *Staphylococcus aureus* [10]. Механізм антибактеріальної дії Умкалору щодо зазначених збудників пояснюють здатністю препарату збільшувати синтез оксиду азоту, активувати макрофаги, модулювати вироблення різноманітних цитокінів (IL-1, IL-2, IL-15) у сироватці крові та секреторного імуноглобуліну А в слині [10].

Описано також інший механізм протизапальної дії EPs® 7630: доведено, що Умкалор® вибірково посилює синтез Т-клітинами протизапальних IL-22, IL-17, інтерферону-γ. Завдяки зростанню вмісту IL-22 в епітелії дихальних шляхів підвищується рівень антимікробних білків, які сприяють загибелі бактеріальних патогенів [23].

## Репаративні властивості

Відомо, що інфікування респіраторними патогенами спричиняє ушкодження епітелію дихальних шляхів, а процес одужання пов'язаний з репарацією епітеліальних клітин, ресинтезом екстрацелюлярного матриксу, відновленням щільних міжклітинних з'єднань [7]. EPs® 7630 сприяє загоєнню ушкодженого епітелію дихальних шляхів: в експериментальному дослідженні, проведеному в культурі бронхіальних тканин



людини, інфікованих риновірусом, спостерігалася здатність EPs® 7630 стимулювати клітинну проліферацію через сигнальні шляхи cAMP, CREB, p38 MAPK, а також покращувати репарацію завдяки зниженню експресії прозапального колагену 1 типу [7]. На тлі внесення в культуру клітин EPs® 7630 відбувалося зменшення експресії вірусних білків, які зв'язуються білками щільних з'єднань, – десмоглеїну-2, десмоколіну-2, клаудину-1 та клаудину-4. Риновірус-індуковані прозапальні зміни екстрацелюлярного матриксу за використання Умкалору зазнавали зворотного розвитку [7]. Отримані в цьому дослідженні дані дозволили дійти висновку, що EPs® 7630-залежна модифікація метаболізму та функції епітеліальних клітин може лежати в основі швидшого відновлення після вірусних інфекцій, про що повідомлялося також в інших клінічних дослідженнях [7].

### Результати рандомізованих клінічних досліджень

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні підтверджено ефективність EPs® 7630 у лікуванні ГРВІ (n=105) [17]. EPs® 7630 сприяв значному поліпшенню самопочуття хворих уже на 5-ту добу лікування, про що свідчило достовірне покращення значень шкали інтенсивності застуди (CIS) порівняно із плацебо. Більшість (55%) пацієнтів групи EPs® 7630 оцінили результат застосування препарату як «значне покращення», тоді як подібну оцінку в групі плацебо надали лише 15% хворих [17]. На 10-ту добу лікування 45% пацієнтів із групи EPs® 7630 і 12% хворих групи плацебо досягли повного клінічного одужання за шкалою CIS; усі симптоми захворювання, крім одного, зникли в 74 та 25% пацієнтів, які отримували EPs® 7630 і плацебо. Задоволеність результатом лікування була значно вищою в групі EPs® 7630, ніж у групі плацебо (75% vs 37%; p<0,0002) [17].

Вторинний аналіз результатів відкритого неконтрольованого клінічного дослідження, проведеного до пандемії COVID-19, у якому взяли участь хворі на ГРВІ (n=120), спричинену патогенами сімейства коронавірусів (37,7% обстежених) або іншими вірусами (62,3%), підтвердив перспективу застосування EPs® 7630 у лікуванні цієї патології [11]. Пацієнти, захворювання яких спричинилося як коронавірусами, так і іншими респіраторними вірусами, відзначали поліпшення симптомів застуди вже через 5 днів лікування. На 10-ту добу застосування EPs® 7630 більше 80% пацієнтів обох груп повністю одужали чи констатували суттєве покращення самопочуття. Використання EPs® 7630 сприяло зниженню потреби у застосуванні нестероїдних протизапальних засобів із метою нормалізації температури: в обох групах приблизно 22% хворих додатково приймали парацетамол для зниження температури [11]. Середня тривалість періоду непрацездатності, протягом якого хворі не відвідували школу / коледж / роботу, була зів'язаною в обох групах. Відтак, призначення EPs® 7630 сприяло поліпшенню стану хворих на ГРВІ, спричинену як типовими вірусними збудниками, так і патогенами сімейства коронавірусів [11].

Призначення EPs® 7630 хворим на неускладнений гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) сприяло достовірному підвищенню рівня протизапальних хемокинів у назальному секреті, а саме моноциттарного хемоатрактантного білка-1 (p=0,001), інтерферону-10 (p=0,049), а також зниженню вмісту прозапальних субстанцій: макрофагального запального білка-1α,

епітеліального нейтрофил-активувального пептиду-78, IL-8 (в усіх випадках p<0,001) [16].

В іншому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні, у якому взяли участь хворі на неускладнений ГБРС (n=50), проводилася порівняльна оцінка ефективності EPs® 7630 (n=25) та антибіотика амоксициліну (n=25) [15]. Встановлено, що застосування Умкалору сприяло значному покращенню загального самопочуття хворих, нівелюванню назальної обструкції, зменшенню лицьового болю / відчуття тиску в пазухах, відновленню нюху, зменшенню набряку слизової оболонки та відходженню слизово-гнійного секрету порівняно з амоксициліном (p<0,001 в усіх випадках). Під час бактеріологічного дослідження зразків секрету із зів'язки, отриманих у пацієнтів групи EPs® 7630, знаходили меншу кількість видів бактерій, ніж у хворих групи амоксициліну. Результати цього дослідження продемонстрували кращу клінічну та антимікробну ефективність EPs® 7630, ніж амоксициліну. EPs® 7630 був показаний як дієвий засіб та хороша альтернатива лікуванню антибіотиками неускладненого ГБРС [15].

Доведено доцільність та безпечність 7-денного застосування різних форм випуску EPs® 7630 у комбінованій терапії дітей віком 1-5 років (n=591), хворих на гострий бронхіт: сиропу (n=403) та розчину (n=188) [9]. Кількість небажаних явищ у маленьких пацієнтів, які приймали сироп або розчин Умкалор®, була однаково низькою, а також не зумовлювала занепокоєнь щодо безпеки. У цьому випробуванні також констатовано високу ефективність EPs® 7630 у лікуванні гострого бронхіту: після 7 днів прийому Умкалору в більш ніж 90% дітей спостерігалось значне зменшення або повна ремісія симптоматики захворювання. Переважна більшість батьків дітей (86,1%), які отримували комбіновану терапію із застосуванням сиропу та розчину EPs® 7630, були «дуже задоволені» чи «задоволені» ефективністю призначеного лікування [9].

### Високий рівень доказів: дані сучасних метааналізів

Ефективність та безпека застосування EPs® 7630 встановлені у роботах, які мають найвищий рівень доказів 1A (за стандартами доказової медицини), – у метааналізах та якісних систематичних оглядах. Так, лише протягом 2021-2023 рр. було опубліковано декілька таких робіт. В одному з таких метааналізів, заснованому на аналізі 11 досліджень (n=2195), доведено, що застосування EPs® 7630 сприяє зменшенню інтенсивності кашлю в дітей, підлітків, дорослих щонайменше на 50% на 7-й день терапії порівняно із плацебо (відношення ризиків (ВР) 1,86; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,34-2,95) [10]. Застосування EPs® 7630 також частіше забезпечує повне нівелювання кашлю, ніж плацебо (18,0 vs 5,5% відповідно; ВР 2,91; 95% ДІ 1,26-6,72). У групі дорослих із гострим бронхітом, які приймали EPs® 7630, 88,7% учасників відзначили суттєве зменшення інтенсивності кашлю, тоді як у групі плацебо таку динаміку констатували лише 47,6% пацієнтів (ВР 2,13; 95% ДІ 1,37-3,31) [10]. Застосування EPs® 7630 сприяло повному нівелюванню кашлю на 7-й день у 26,0% дорослих із гострим бронхітом; прийом плацебо забезпечив ремісію кашлю лише в 6,3% пацієнтів (ВР 5,00; 95% ДІ 3,10-8,07). У когорті хворих на ГРВІ також підтверджено кращу здатність EPs® 7630 нівелювати кашель порівняно з плацебо: зменшення інтенсивності кашлю на 5-й день лікування зафіксували 56,8% пацієнтів, які отримували EPs® 7630, та 38,8% хворих із групи плацебо (ВР 1,40; 95% ДІ 1,19-1,65);

повна ремісія кашлю частіше відбувалася при використанні Умкалору на відміну від плацебо (26,1 vs 18,4% відповідно; ВР 1,40; 95% ДІ 1,06-1,84). Автори метааналізу довели, що застосування EPs® 7630 також сприяє покращенню якості життя хворих на ГРВІ та гострий бронхіт [10].

В іншому метааналізі, заснованому на даних 4 клінічних досліджень (n=1011), порівнювали вплив EPs® 7630 (n=505) та плацебо (n=506) на тривалість загальної непрацездатності в хворих на гострий бронхіт. На початковому етапі захворювання 83,6% пацієнтів було визнано непрацездатними. На тлі лікування EPs® 7630 частка непрацездатних хворих зменшилася до 14-19%, у разі застосування плацебо – до 41-55% (ВР 0,35;

95% ДІ 0,26-0,45; p<0,001). Використання EPs® 7630 сприяло скороченню тривалості непрацездатності на 1,73 дні (95% ДІ 1,17-2,29; p<0,001), збільшуючи частку пацієнтів, котрі могли повернутися до роботи [12].

Значна доказова база ефективності та безпеки оригінального стандартизованого екстракту EPs® 7630, у тому числі метааналізи та якісні систематичні огляди рандомізованих клінічних досліджень, які мають найвищий рівень доказовості 1A (за стандартами доказової медицини), стала підґрунтям для європейського регуляторного органу European Medical Agency (EMA), яке схвалило клінічне використання EPs® 7630 з метою симптоматичного лікування ГРВІ у дітей та дорослих [5, 6].

### Висновки

Згідно із прогнозами WHO, CDC, перебіг сезону застуди 2023-2024 рр. супроводжуватиметься спалахом ГРВІ, грипу та продовженням персистенції SARS-CoV-2. З метою симптоматичного лікування ГРВІ в дітей та дорослих доцільно застосовувати оригінальний стандартизований екстракт EPs® 7630 (Умкалор®), який чинить протизапальну та імуномодулюючу дію, а також виявляє проти-вірусну та антибактеріальну активність щодо основних респіраторних патогенів [24]. На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний стандартизований екстракт EPs® 7630 під торговою назвою Умкалор® представляє компанія Alpen Pharma AG у декількох формах випуску: розчин, таблетки, сироп [24]. Застосування фітопрепарату Умкалор® (EPs® 7630) за показаннями, згідно з інструкціями, передбачає його комплексну дію на етіопатогенез ГРВІ, зокрема імуномодулюючу, противірусну, антибактеріальну та репаративну, які клінічно проявляються прискоренням редукції симптоматики захворювань, швидшим нівелюванням кашлю, зменшенням потреби у прийомі нестероїдних протизапальних засобів, антибактеріальних препаратів, прискоренням одужання, зменшенням тривалості непрацездатності. Умкалор® (EPs® 7630) сприяє швидкому відновленню уражених дихальних шляхів і зміцненню імунітету при гострих та хронічних інфекціях дихальних шляхів і ЛОР-органів (таких як бронхіт, тонзиллярна ангіна, риносинусит і ринофарингіт).

Наведені й інші опубліковані дані доказової медицини дають підставу вважати, що вчасне призначення різних форм (розчину, таблеток, сиропу) оригінального стандартизованого екстракту EPs® 7630 (Умкалор®) очікувано сприятиме одужанню пацієнтів із гострими та хронічними інфекціями дихальних шляхів і ЛОР-органів та є ефективним і безпечним способом симптоматичного лікування ГРВІ та застуди [5, 6].

Список літератури знаходиться в редакції.



## УМКАЛОР® (EPs® 7630) етіопатогенетичне лікування ГРЗ та бронхіту



- ✓ Має доведену противірусну, антибактеріальну та протизапальну дію<sup>1</sup>
- ✓ Зменшує потребу у використанні антибіотиків у лікуванні гострого бронхіту<sup>1</sup>
- ✓ Прискорює процес виведення мокротиння з бронхів<sup>2</sup>

1. Berzhnii VV. Hostrі respiratorni zakhvoryuvannya u ditey: ranniі startoviy pidkhid do terapii. Dokazova baza danykh [ohlyad] [Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start/Approach to Therapy. Evidence Database (review)]. SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2019. 97. 89-100. 10.15574/SP.2019.97.89. [in Ukrainian].

2. Ilyenko L. L., Parfenova O. N., Sryyeva T. N., Garashchenko T. I. Opyt primeneniya preparata «Umkalor» pri zabolevaniyakh LOR-organov u detey [Experience in the use of the drug Umkalor in diseases of the upper respiratory tract in children]. PEDIATRICHESKAYA FARMAKOLOGIYA. 2007. 5. 36-38 [in Russian].



Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Умкалор® таблетки РПІ UA/6691/03/01 необмежений з 02.04.2020. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Умкалор. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг екстракту річкового коріння пеларгонії очикової (Pelargonium soidoides) (EPs® 7630) [1:8-10], висушеного (екстрагент; етанол 1% (м/м). Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу / медичного виробу перш ніж застосувати або призначити препарат. Якщо ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції / або маєте запитання стосовно медичної інформації / або скрати на якість лікарського засобу Умкалор, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: pharmaco Vigilance-ua@alpenpharma.com Виробник: Др. Вільмар Швабе GmbH & Co. KG, Німеччина Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водича, 04075; телефон: (044) 401-81-03.



М.І. Ухаль

# Інфекційно-запальні захворювання сечової системи та їхні ускладнення

Сепсис розглядають як спричинений інфекцією небезпечний для життя стан, що асоціюється з високим ризиком смерті. Захворюваність на сепсис протягом останніх десятиліть постійно зростає, але ефективність лікування не покращується передусім через поширення резистентності до антибіотиків серед клінічно значущих патогенів. Сьогодні сепсису приділяють чималу увагу на міжнародних і вітчизняних медичних форумах. Проблемним питанням діагностики та лікування сепсису було присвячено науково-практичну конференцію «Сепсис: виклики сьогодення», що відбулася 24 листопада в онлайн-форматі. Професор кафедри урології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук Михайло Іванович Ухаль розповів про інфекційно-запальні захворювання сечової системи, які часом можуть ускладнюватися розвитком сепсису.

Доповідач зазначив, що інфекції сечовідних шляхів (ІСШ) є досить поширеними. Найчастішими з них є хронічний пієлонефрит (46,5%), гострий цистит (31,9%), хронічний цистит (11%), гострий пієлонефрит – ГП (8,1%).

ІСШ класифікують за локалізацією (інфекції верхніх сечових шляхів: пієлонефрит, пієліт, уретрит; інфекції нижніх сечових шляхів: цистит, уретрит), за клінічним перебігом (гострі – перший епізод, рецидив, нова інфекція; хронічні – загострення, ремісія; безсимптомна бактеріурія), за розвитком ускладнень (ускладнені: абсцес, карбункул, паранефрит, уросепсис, шок, гостра ниркова недостатність).

До неускладнених ІСШ відносять епізоди гострої інфекції нижніх або верхніх сечових шляхів (частіше в жінок) за відсутності яких-небудь порушень відтоку сечі з нирок і сечового міхура, структурних порушень в органах сечової системи та серйозних супутніх захворювань, які можуть призвести до ускладнень або неефективності застосованої терапії.

Ускладнені ІСШ розвиваються на тлі структурних або анатомічних аномалій сечових органів, а також супутніх захворювань, які знижують захисні сили організму та підвищують ризик висхідної інфекції або неефективності лікування. До ускладнених інфекцій ІСШ відносять також внутрішньолікарняні (нозокоміальні) інфекції, ІСШ у вагітних.

## Чинники ризику ускладнених ІСШ

Розрізняють низку чинників, що підвищують ризик розвитку ускладнених ІСШ. До них належать:

- наявність постійного катетера чи стента (уретрального, сечовідного, ниркового) або періодична катетеризація сечового міхура;
- об'єм залишкової сечі >100 мл;
- обструктивна уропатія будь-якої етіології, наприклад обструкція вічка сечового міхура (включаючи нейрогенний сечовий міхур), камені та пухлини;
- сечовідний рефлюкс або інші функціональні порушення;
- реконструктивні операції сечовідних шляхів із використанням сегмента клубової кишки;
- хімічні або променеві пошкодження уроепітелію;
- пері- чи післяопераційні ІСШ;
- ниркова недостатність або трансплантація нирок, цукровий діабет й імунodefіцити.

Зазвичай ІСШ спричиняються одним збудником. Найчастіше це ентеробактерії (70-95% випадків) і *Staphylococcus saprophyticus* (5-20% випадків). Значно рідше це інші грамнегативні бактерії (клебсієли, протеї та ін.).

Одним із найпоширеніших ІСШ, що супроводжується високим ризиком ускладнень, є ГП. Це гострий запальний процес, який характеризується бактеріальним пошкодженням ниркової паренхіми та чашково-мискової системи нирки. У більшості випадків ГП перебігає як тяжка інфекційна хвороба з вираженою інтоксикацією. Захворювання трапляється в усіх вікових групах. Середня поширеність ГП у популяції становить близько 10-12%. Частіше хворіють дівчата та молоді жінки, особливо вагітні. У віці 60-80 років різко зростає захворюваність на ГП серед чоловіків у зв'язку зі збільшенням поширеності

гіперплазії та раку передміхурової залози, порушеннями гемо- й уродинаміки. Серед хворих похилого віку частіше спостерігаються тяжкі та загрозові для життя форми захворювання (гнійний пієлонефрит, апостематоз нирок, сепсис).

У більш ніж 80% випадків етіологічним агентом ГП є *Escherichia coli*. Інші етіологічні причини включають аеробні грамнегативні бактерії, *S. saprophyticus* та ентерококи. Поширене використання катетерів серед цих пацієнтів зумовлює їх інфікування грамнегативними мікроорганізмами, як-от *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*.

## Клінічні прояви і діагностика ГП

Спектр проявів ГП досить широкий. Пієлонефрит зазвичай характеризується гострим початком з ознаками системного запалення (лихоманка, озноб і нездужання). Часто відзначається біль у попереку, переважно одобічний.

Розрізняють такі клінічні форми перебігу ГП: найгостріша (тяжкий стан, лихоманка, озноб, загальні ознаки сепсису, незначні місцеві прояви захворювання); гостра (вираженіші місцеві прояви захворювання, озноб зазвичай відсутній); підгостра (загальні симптоми стерті, вираженіші місцеві прояви захворювання); латентна (перебіг захворювання з мінімальними місцевими симптомами).

Обов'язковими методами дослідження за підозри на ГП є загальний аналіз сечі та крові. Їх слід виконати до початку емпіричної антибактеріальної терапії. Піурія присутня майже в усіх пацієнтів із ГП. Окрім того, в сечі можуть визначитися висока бактеріурія (10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup>), мікрогематурія, протеїнурія. Для загального аналізу крові характерними є лейкоцитоз зі зсувом уліво, підвищення показника ШОЕ.

На оглядовій рентгенограмі (комп'ютерній томограмі) уражена нирка має збільшені розміри (на ≥1,5 см). При ультразвукографії нирок спостерігаються збільшена уражена нирка з посиленням ехосигналу, розширення чашково-мискової системи нирки (рис.).

## Ускладнення ГП

Найтяжчими ускладненнями гострого гнійного пієлонефриту є бактеріотоксичний (септичний) шок і сепсис.

Близько 95% випадків бактеріотоксичного шоку мають ятрогенне походження та розвиваються внаслідок призначення потужної протимікробної терапії на тлі порушеного відтоку сечі від нирок. Тому при обструктивному пієлонефриті першочерговим завданням є відновлення відтоку сечі від ураженої нирки.

Чому це так важливо? Добре відомо, що на тлі гіпертензії в чашково-мисковій системі нирки формується каліковенозний шунт. Це призводить до надходження інфікованої сечі безпосередньо в кровоток. У разі призначення антибактеріальної терапії в кровоток починають масово потрапляти бактеріальні ендотоксини й інші продукти руйнування мікроорганізмів, які й спричиняють бактеріотоксичний шок. Спостерігаються генералізована вазодилатація, депонування крові на периферії, зниження серцевого викиду.

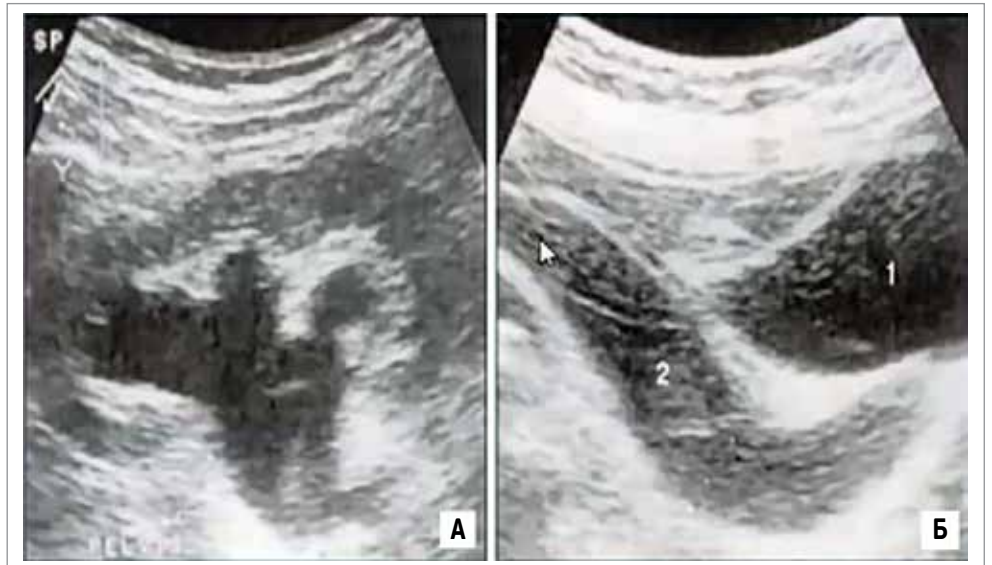


Рис. Ультрасонограма нирки при обструктивному пієлонефриті: А – розширення чашково-мискової системи нирки; Б – розширення сечоводу на тлі сечового міхура

Примітки: 1 – сечовий міхур; 2 – сечовід.

На тлі гострого гнійного запального процесу в нирці розвиваються гіпоальбумінемія та дефіцит ендогенного гепарину.

## Клінічні прояви і лікування бактеріотоксичного шоку

На початку розвитку бактеріотоксичного шоку спостерігаються короткочасний сильний озноб із наростанням тахікардії, різке зниження артеріального тиску, гостра серцево-судинна недостатність. Характерними є множинні крововиливи в шкіру та підшкірну клітковину, слизові покриви, паренхіматозні органи, можливі носові кровотечі. Застосування інфузійної терапії та вазопресорів зазвичай не дає достатнього ефекту.

Лікування хворих на бактеріотоксичний шок передбачає болюче введення гепарину в дозі 10 тис. ОД внутрішньовенно. Надалі переходять на призначення підтримувальних доз гепарину (по 1250 ОД що 6 год підшкірно). Для швидкого відновлення рівня альбумінемії застосовують масивні трансфузії нативної або замороженої плазми, альбуміну. Вазопресори слід застосовувати за умови компенсації об'єму циркулювальної крові. Після стабілізації стану пацієнта призначають дезінтоксикаційну та симптоматичну терапію.

## Сепсис

Дефініція сепсису впродовж певного періоду часу зазнала низки змін. До 2016 р. поняття «сепсис» визначали як синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) за наявного або підтвердженого вогнища інфекції. У 2016 р. більшість наукових товариств переглянули критерії визначення сепсису. На сьогодні ССЗВ разом із наявним або підтвердженим вогнищем інфекції не вважається більше критерієм для встановлення діагнозу «сепсис», оскільки ознаки ССЗВ не обов'язково вказують на зміни, небезпечні для життя. Нині сепсис визначають як життєзагрозову органну дисфункцію внаслідок порушення відповіді хазяїна на інфекцію. Термін «тяжкий сепсис» у нових рекомендаціях виключено, оскільки поліорганна недостатність, на думку експертів, має розглядатися як складова сепсису, а не його ускладнення.

Отже, сепсис є надмірною реакцією організму на інфекцію за участю компонентів мікроорганізму та його ендотоксинів, а також продукованих організмом господаря медіаторів запальної відповіді (цитокінів, хемокінів, ейкозаноїдів та ін.) і речовин, які пошкоджують клітини (наприклад, вільні кисневі радикали).

Сепсис є мікробіологічно підтвердженим діагнозом, що потребує виявлення патогенних мікроорганізмів (або їхніх антигенів чи генетичного матеріалу) з тканин або рідин організму, які в нормі є стерильними. Слід зазначити, що тип мікроорганізму не визначає перебігу сепсису. У більшості випадків немає попередніх порушень імунітету, хоча вони є важливим чинником ризику сепсису.

## Клінічна картина та перебіг сепсису

Симптоми сепсису залежать від первинно уражених органів. Якщо прогресування інфекції не вдається зупинити на початковій стадії сепсису, починають з'являтися симптоми порушення функцій інших органів: дихальної системи (гостра дихальна недостатність), системи кровообігу (гіпотензія, шок) нирок (гостре пошкодження нирок), порушення гемостазу (синдром дисемінованого внутрішньосудинного порушення (лактацидоз). Якщо не розпочати ефективного лікування, перебіг захворювання поглиблюватиметься, що надалі призведе до розвитку поліорганної недостатності та смерті.

## Клініко-лабораторні показники сепсису

- Температура тіла >38 або <36 °С.
- Тахікардія >90/хв.
- Тахіпноє >30/хв (або механічна вентиляція легень).
- Раптове порушення свідомості.
- Значні набряки або позитивний водний баланс (>20 мл/кг/добу).
- Гіперглікемія (>7,7 ммоль/л, або 140 мг/дл), незважаючи на відсутність цукрового діабету.
- Лейкоцитоз >12 000/мкл або лейкопенія (число лейкоцитів <4000/мкл).
- Наявність >10% незрілих форм нейтрофілів.
- С-реактивний білок >2 стандартні відхилення від середнього значення.

- Прокальцитонін >2 відхилення від середнього значення.
- Зниження артеріального тиску (систолический <90 мм рт. ст., середній <70 мм рт. ст., падіння систолічного тиску на >40 мм рт. ст. в осіб з артеріальною гіпертензією).
- Подовження часу капілярного наповнення та прогресування симптомів дисфункції органів.
- Гіпоксемія (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 мм рт. ст., а за наявності первинних захворювань дихальної системи <200).
- Гостра олігурія (діурез <0,5 мл/кг/год протягом >2 год за достатньої гідратації).
- Підвищення креатинінемії на >44,2 мкмоль/л (0,5 мг/дл) протягом 48 год.
- Порушення гемостазу (кількість тромбоцитів <1×10<sup>5</sup>/мкл, міжнародне нормалізоване відношення >1,5, активований частковий тромбопластиновий час >60 с).
- Концентрація загального білірубину в плазмі >70 мкмоль/л (4 мг/дл).
- Паралітична кишкова непрохідність (перистальтичні шуми не вислуховуються).

### Мікробіологічне дослідження

Для мікробіологічного дослідження потрібно взяти не менш як 2 зразки крові. При цьому як мінімум 1 зразок має бути взятий з окремо пунктової вени та по 1 – з кожного судинного катетера, встановленого раніше 48 год.

Залежно від імовірної етіології сепсису мікробіологічному дослідженню підлягає матеріал із дихальних шляхів, сечі, інших біологічних рідин (у тому числі ліквору, плевральної рідини), мазків чи виділень із ран.

### Лікування

**Антибактеріальна терапія.** Відповідно до чинних настанов хворим із сепсисом або септичним шоком після встановлення діагнозу показано якнайшвидше (протягом 1 год) довести введення антибактеріальних препаратів, оскільки з кожною наступною годиною запізнення ризик смерті суттєво зростає.

Призначення емпіричної комбінованої антибактеріальної терапії спрямоване на найімовірнішого збудника на початковому етапі лікування септичного шоку, що обумовлює застосування щонайменше 2 препаратів різних класів. Також одним із принципів проведення антибактеріальної терапії є рання деескалація (згідно з результатами антибіотикограми).

Не рекомендується рутинне застосування ≥2 антибіотиків із різних груп, спрямованих на той самий патоген, який підтверджений або підозрюється, при сепсисі чи бактеріємії з нейтропенією або при тяжких інфекціях із бактеріємією чи сепсисом без шоку. Втім, це не виключає в таких випадках полівалентної терапії з метою розширення спектра протимікробної дії (наприклад, використання ≥2 антибіотиків різних активних груп, які скеровані проти ≥2 бактерій, що підтверджені або підозрюються). За підтвердження чи підозри інфекції *Pseudomonas* або *Acinetobacter* (особливо в разі виявлення штамів, стійких до лікарських форм) застосовують комбіновану терапію.

Із метою деескалації протимікробної терапії в пацієнтів із сепсисом і септичним шоком рекомендоване щоденне оцінювання стану. Рівень прокальцитоніну може бути використаний для прийняття рішення щодо припинення антибактеріальної терапії у хворих із початковими проявами сепсису, які згодом мають обмежені клінічні прояви інфекційного процесу.

Стан пацієнта контролюють щодня, оцінюючи можливість переходу на антибіотик вужчого спектра дії або монотерапію. Тривалість антибактеріальної терапії, навіть для серйозних інфекцій, пов'язаних із сепсисом і септичним шоком, у більшості випадків не має перевищувати 7-10 діб. Триваліші курси показані хворим, які мають повільну клінічну відповідь, вогнища інфекції, MRSA-бактеріємію, деякі грибові або вірусні інфекції, імунodefіцит, у тому числі нейтропенію.

Коротший курс лікування може бути доцільним у деяких пацієнтів, особливо при швидкому покращенні клінічного стану після

усунення вогнища уросепсису та в разі неускладненого (тобто за відсутності анатомічного підґрунтя) пієлонефриту.

**Лікування порушень кровообігу.** Згідно з рекомендаціями SSC (2016) у хворих із підозрою на гіповолемію інфузійну терапію слід починати з інфузії кристалолідів або розчину NaCl 0,9% у кількості ≥30 мл/кг протягом перших 3 год, з одночасним моніторингом показників гемодинаміки. Зазвичай перевага віддається збалансованим розчинам, особливо за потреби внутрішньовенного переливання великих об'ємів.

Деякі пацієнти можуть потребувати швидкого переливання більшої кількості розчинів (>30 мл/кг). У такому випадку великі об'єми розчинів варто вводити порційно (по 200-500 мл), після переливання кожної з них слід оцінювати відповідь на лікування.

У пацієнтів, які потребують переливання великих об'ємів кристалолідів, пропонується також переливання розчинів альбуміну (зазвичай у концентрації 4 або 5%) на початку інфузійної терапії.

**Переливання препаратів крові.** За рівня гемоглобіну <7 г/дл рекомендується застосування еритроцитарної маси до досягнення концентрації 7,0-9,0 г/дл.

Профілактична трансфузія тромбоцитів показана хворим у таких випадках:

- рівень тромбоцитів <10×10<sup>9</sup>/л за відсутності явної кровотечі;
- рівень тромбоцитів <20×10<sup>9</sup>/л, якщо пацієнт має значний ризик розвитку кровотечі;
- рівень тромбоцитів ≥50×10<sup>9</sup>/л за активної кровотечі, операції або інвазивних процедур.

Трансфузію свіжозамороженої плазми та криопреципітату застосовують переважно при активній кровотечі або плануванні інвазивних утручань.

**Лікування ниркової недостатності.** Основне значення має стабілізація гемодинаміки (нормалізація артеріального тиску). За потреби проводять нирковозамісну терапію. Наразі не встановлено, чи ранній початок такої терапії є ефективнішим.

**Корекція ацидозу.** За рівня рН крові <7,15 рекомендується внутрішньовенне введення NaHCO<sub>3</sub>.

**Кортикостероїди.** Якщо гіпотензія зберігається, незважаючи на адекватну інфузійну терапію та застосування вазопресорних препаратів у середніх або високих дозах, можна розглянути введення гідрокортизону внутрішньовенно в дозі <400 мг/добу впродовж ≥3 днів (зазвичай 200 мг/добу принаймні до ліквідації шоку).

**Контроль глікемії.** У разі розвитку спричиненої тяжким сепсисом гіперглікемії (>10 ммоль/л у 2 послідовних вимірюваннях) рекомендоване застосування внутрішньовенної інфузії інсуліну. Цільовим значенням є радше глікемія <10 ммоль/л, аніж <6,1 ммоль/л. На ранніх етапах лікування інсуліном слід визначити рівень глікемії що 1-2 год, а після її стабілізації – що 4-6 год. Результати досліджень, отримані з капілярної крові, можуть бути хибними, тому в пацієнтів із наявним артеріальним катетером рекомендується проводити забір крові через цей катетер для виконання глікемічних експрес-тестів.

**Харчування.** У пацієнтів із сепсисом і септичним шоком слід надавати перевагу ентеральному харчуванню, якщо це можливо. Не рекомендовано застосування раннього лише парентерального харчування; або парентеральне + ентеральне харчування (слід якнайшвидше розпочинати ентеральне), навіть у критичних хворих, які можуть харчуватися ентерально. Не обов'язково покривати повну потребу в калоріях.

**Профілактика стресових виразок шлунка.** За наявності чинників ризику шлунково-кишкової кровотечі рекомендовано проведення профілактики стрес-індукованих виразок. Із цією метою застосовують інгібітори протонної помпи або антагоністи H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів. У хворих без чинників ризику шлунково-кишкових кровотеч рутинна профілактика стресових виразок не рекомендована.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

## ДАЙДЖЕСТ

# НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

### Високий рівень «хорошого холестерину» може бути пов'язаний з ризиком деменції

Дослідження, проведене Університетом Монаша (Австралія), показало, що аномально високий рівень ЛПВЩ, відомого як «хороший холестерин», пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку деменції у людей літнього віку. Отримані результати можуть допомогти лікарям визначити групу літніх пацієнтів, потенційно схильних до ризику деменції, особливо віком ≥75 років. Результати одного з найбільших випробувань, під час проведення якого вивчався зв'язок між підвищеним рівнем ЛПВЩ і деменції серед початково здорових людей віком >70 років, залучених до програми ASPREE, опубліковано в The Lancet Regional Health – Western Pacific.

ЛПВЩ – одна з п'яти основних груп ліпопротеїнів, складних частинок, що складаються з декількох білків, які транспортують усі молекули ліпідів усім тілом. У центральній нервовій системі доставка ліпідів до нейронів за допомогою ЛПВЩ підтримує синтез нових мембран, а також має велике значення у відновленні синаптичних зв'язків під час нейродегенеративних станів. Однак за дуже високих рівнів у плазмі структурні компоненти молекули та її функції змінюються; вони можуть стати шкідливими для здоров'я. Наприклад, за допомогою останнього дослідження виявлено зв'язок між дуже високим рівнем таких ліпопротеїнів і віковою дегенерацією жовтої плями, підвищеним ризиком сепсису, переломів, когнітивних дисфункцій.

У середньому впродовж 6,3 року учасники віком <75 років із дуже високим рівнем ЛПВЩ (>80 мг/дл, або >2,07 ммоль/л) на момент початку випробування мали на 27% вищий ризик розвитку деменції порівняно з учасниками з оптимальним рівнем. Водночас люди віком ≥75 років також продемонстрували підвищення ризику на 42% порівняно з тими, хто мав нормальні показники. Дуже високі рівні ЛПВЩ класифікувалися як 80 мг/дл (>2,07 ммоль/л) або більше. Корисними для здоров'я вважаються показники від 40 до 60 мг/дл (1,03-1,55 ммоль/л) для чоловіків і від 50 до 60 мг/дл (1,55-2,07 ммоль/л) для жінок. Серед 18 668 учасників, залучених до цього аналізу, 2709 мали дуже високий рівень ЛПВЩ на початку дослідження. Із них у 38 пацієнтів віком <75 років і 101 особі віком ≥75 років було діагностовано деменцію.

«Аспірин у зменшенні діагнозів у людей літнього віку» (ASPREE) – це подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження щоденного прийому аспірину здоровими літніми людьми. До ASPREE залучено 16 703 учасників віком ≥70 років (з Австралії) та 2411 учасників віком ≥65 років (із США) між 2010 і 2014 роками. На момент зарахування в учасників не спостерігалось діагностованих серцево-судинних захворювань, деменції, фізичних вад або небезпечних для життя захворювань. З огляду на дані людей дослідники мають змогу створювати статистику щодо розвитку різних патологій.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(23\)00281-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(23)00281-X/fulltext)

### Картування мозку демонструє різний вплив кетаміну на дофамінову систему

Кетамін – анестетик (також відомий своїм незаконним використанням як наркотик), що останнім часом здобув кращу репутацію, оскільки медичний персонал почав визнавати його широкий спектр терапевтичних ефектів. Препарат усе частіше використовується для різних медичних цілей, у т. ч. як знеболювальний засіб, альтернативний опіоїдам, і як терапія стійкої до лікування депресії. У новому дослідженні, опублікованому в журналі Cell Reports, біологи та біомедичні інженери з Колумбійського університету нанесли карту впливу кетаміну на мозок мишей і виявили, що повторне застосування протягом тривалих періодів часу зумовлює поширені структурні зміни в дофаміновій системі мозку.

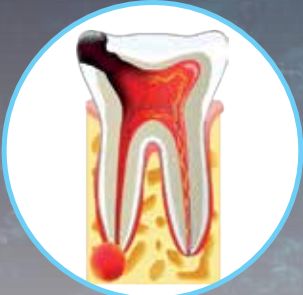
Дослідження показало, що повторний вплив кетаміну спричиняє зменшення нейронів медіатора в ділянках середнього мозку, пов'язаних із регулюванням настрою, а також збільшення нейронів дофаміну в гіпоталамусі, який регулює основні функції організму, як-от метаболізм і гомеостаз. Перший висновок про те, що кетамін знижує рівень цього медіатора в середньому мозку може свідчити про те, що тривале зловживання препаратом зумовлює появу симптомів шизофренії. Останній висновок про те, що анестетик збільшує рівні дофаміну в ділянках мозку, які регулюють метаболізм, з іншого боку, може допомогти пояснити, чому він є перспективним у лікуванні розладів харчової поведінки.

Також виявили, що кетамін зменшує щільність нервових волокон у ділянках мозку, відповідальних за слух і зір, одночасно збільшуючи її в когнітивних центрах мозку. Такі висновки можуть допомогти пояснити дисоціативні поведінкові ефекти, які спостерігаються в осіб, котрі неконтрольовано використовують препарат. Довгостроковий вплив препарату на мозкові мережі залишається набагато менш зрозумілим, що має глибокі наукові та клінічні наслідки. Відомо, що антидепресивна дія кетаміну є нестійкою, а це потребує тривалого підтримувального лікування; рекреаційне зловживання у високих дозах пов'язувалося з когнітивними та сенсорними порушеннями, а також значним uszkodженням мозку.

На думку вчених, здобуті висновки мають допомогти створити нові протоколи для використання кетаміну. Замість того, щоб «омивати» весь мозок препаратом, як зараз спостерігається в більшості методів лікування, дані картографування всього мозку свідчать про те, що безпечнішим підходом є націлення анестетика на конкретні ділянки мозку для мінімізування небажаного впливу на інші дофамінові ділянки.

Джерело: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(23\)01503-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124723015036%3Fshowall%3Dtrue%2D](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(23)01503-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124723015036%3Fshowall%3Dtrue%2D)

# Проникає глибоко, діє прицільно<sup>1</sup>



### Стоматологія



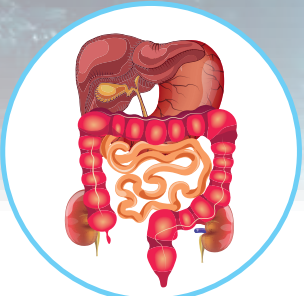
### Хірургія голови та шиї



### Протезування



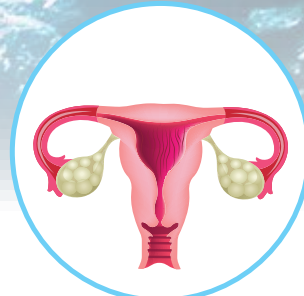
### Пульмонологія



### Інтраабдомінальна хірургія



### Загальна хірургія



### Гнекологія

**ДАЛАЦИН Ц** (кліндаміцин) капсули, по 150 мг та 300 мг; по 8 капсул у блистері, по 2 блистери у картонній коробці.  
**ДАЛАЦИН Ц ФОСФАТ** (кліндаміцин) розчин для ін'єкцій, 150 мг/мл; по 2 мл або по 4 мл розчину в ампулі. По 1 ампулі у блистері (або без блистера) в картонній коробці.

**Показання до застосування:** Капсули: гострі та хронічні бактеріальні інфекції, спричинені чутливими до кліндаміцину патогенами, зокрема: інфекції кісток і суглобів, інфекції дівки вуха, носа та горла, інфекції дівки зубів і щелеп, інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції тазової та черевної ділянки, інфекції жіночих статевих органів, інфекції шкіри та м'язів тканин, скарлатина. При тяжкій клінічній картині спочатку слід проводити лікування лікарськими засобами, що містять кліндаміцин та які повільно вводять в кровозмішувальну систему (шляхом інфузії). Розчин: показаний для лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до нього штабами грампозитивних аеробних мікроорганізмів, таких як стрептококи, пневмококи та стафілококи, або чутливими анаеробними бактеріями. Інфекції верхніх дихальних шляхів: хронічний синусит, спричинений анаеробними штабами. Кліндаміцин можна застосовувати для лікування деяких випадків хронічного гнійного середнього отиту або як допоміжну терапію в комбінації з антибіотиками, активними проти аеробних грампозитивних мікроорганізмів. Показання не поширюються на інфекції, спричинені H. influenzae. Кліндаміцин можна також застосовувати для лікування рецидивів фарингитогонію; інфекції нижніх дихальних шляхів, включаючи загострення хронічного бронхіту та пневмонії; тяжкі інфекції шкіри та м'язів тканин, спричинені чутливими мікроорганізмами; інфекції кісток і суглобів, виключаючи остеомиєліт і септичний артрит; тяжкі гінекологічні інфекції, включаючи запальні захворювання органів малого таза. Монотерапію кліндаміцином також можна застосовувати при перитонітах, спричинених Clostridium tracheomatis, внутрішньоочеревні інфекції, включаючи перитоніт та абдомінальні абсцеси; септицемія та ендокардит. В окремих випадках септицемії та/або ендокардиту, спричинених чутливими мікроорганізмами, отримано належну відповідь на кліндаміцин. Проте для лікування цих інфекцій переважно застосовують бактеріцидні препарати: стоматологічні інфекції, включаючи періодонтальні абсцес і періодонтит; токсоплазмозний епієлітит у хворих на СНД. Пацієнтам із непереносимістю стандартного лікування кліндаміцином можна застосовувати в комбінації з примаїномом, пневмонія, спричинена Pneumocystis jirovecii, у хворих на СНД. Пацієнтам із непереносимістю стандартного лікування кліндаміцином можна застосовувати в комбінації з примаїномом; тяжка малярія; профілактика ендокардиту у пацієнтів із алергією/гіперчутливістю до пеніциліну; профілактика ранової інфекції при оперативних втручаннях у ділянці голови та шиї. Кліндаміцину фосфату становить 2400-2700 мг (за 2, 3 або 4 введення рівними дозами) і, як правило, застосовується в комбінації з примаїномом антибіотиком, активним щодо грампозитивних аеробних мікроорганізмів. Для менш ускладнених інфекцій, спричинених більш чутливими мікроорганізмами, відповідно на лікування може спостерігатися при застосуванні інших доз: 1200-1800 мг на добу (за 3 або 4 введення рівними дозами). Дорослим успішно застосовували дози до 4800 мг щоденно. Застосування разової дози внутрішньом'язово більше 600 мг не рекомендовано. Для дітей: старші 1 місяця застосовують у дозі 20-40 мг/кг на добу за 3 або 4 введення рівними дозами. Застосування препарату Далацин Ц Фосфат дітям віком до 3 років показано тільки у разі нагальної потреби. Дозу кліндаміцину слід призначати з урахуванням загальної маси тіла незалежно від віку. Максимальна добова доза не повинна перевищувати дозу для дорослих. Доза за окремими показаннями दिється по інструкції по медичному застосуванню. Концентрація кліндаміцину в розведеному стані не має перевищувати 18 мг/мл, а вивільнення інфузії не має перевищувати 30 мг/хв. Не рекомендується проводити в/в інфузії в дозах, вищих за 1200 мг на годину. Стандартні значення швидкості інфузії - дивись по інструкції по медичному застосуванню.

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату.**

**Протипоказання.** Капсули: Далацин Ц не слід застосовувати пацієнтам із відомою чутливістю до кліндаміцину, ліноліцину або до будь-якої іншої складової лікарського засобу. Далацин Ц не підходить для лікування менінгіту, оскільки концентрація антибіотика, яка досягається у спинномозковій рідині, є надто низькою. Розчин: Гіперчутливість до діючої речовини, ліноліцину, будь-якого компонента лікарського засобу або допоміжних речовин, зазначених в розділі «Склад». Інфекційний менінгіт (більш детально - див інструкцію). **Ніобчі реакції:** Найбільш часто зустрічаються такі побічні ефекти як: псевдомембранозний коліт, артралгії, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія, подразнення стравоходу, езофагіт, стоматит, діарея, біль у животі, блювота, нудота, макулопапулярна скарлатина, короподібна скарлатина, кров'яні яєчка, відхилення від норми біохімічних показників функції печінки. Розчин: Pseudomonas solis; коліт, викликаний Clostridium difficile, відхилення від норми показників функції печінки, макулопапулярний висип (більш детально - див інструкцію). **Особливості застосування.** Далацин Ц капсули слід з обережністю застосовувати таким категоріям пацієнтів: з порушеннями функції печінки, з порушеннями нервово-м'язової передачі (миастенія гравіс, хвороба Паркінсона), з наявністю в анамнезі судинно-кільцевих захворювань, з atopією, з алергіями та астмою. Не підходить для лікування менінгіту, оскільки концентрація антибіотика, що досягається у спинномозковій рідині, є надто низькою. При довготривалому лікуванні (більше 10 днів) показники клінічного аналізу крові та функції печінки та нирок слід регулярно перевіряти. Довготривале і повторне застосування препарату Далацин Ц може призводити до розвитку суперінфекції або колонізації шкіри та слизових оболонок резистентними мікроорганізмами або дріжджовими грибами. Інколи лікування кліндаміцином є можливою альтернативою у разі алергії на пеніциліни. Далацин Ц Фосфат містить бензилловий спирт (9,45 мг/мл). Бензилловий спирт може викликати анафілактичні реакції. Не слід застосовувати препарати, що містять бензилловий спирт, для лікування недоношених або доношених новонароджених немовлят без нагальної потреби. Застосування кліндаміцину фосфату може спричинити поростання нечутливих організмів. Повідомляйте про виникнення діареї, спричиненої Clostridium difficile. Кліндаміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із нирковою та/або печінковою недостатністю важкого ступеня, пов'язаною з тяжкими метаболічними станами. У разі потреби застосування високих доз слід стежити за рівнем кліндаміцину в сироватці крові. Протягом І триместру вагітності краще уникати застосування препарату Далацин Ц Фосфат. Питання про застосування препарату у період ІІ та ІІІ триместрів вагітності може розглядатися лікарем після встановлення відповідного діагнозу. Кліндаміцин не слід застосовувати жінкам, які годують груддю. Кліндаміцину фосфату не слід вводити шляхом в/в в болосній та/або в/с шляхом в/с ін'єкції в нервовідвідній формі. Препарат слід застосовувати шляхом інфузії протягом приблизно 10-60 хвилин (більш детально - див інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Антагонізм (індукована ретиостегність) спостерігається in vitro між кліндаміцином та еритромицином щодо підтримки макролореистентних бактеріальних популяцій. Обидва препарати не повинні застосовуватися одночасно з огляду на потенційну клінічну значущість, за винятком випадків, коли проводиться відповідні тести на чутливість. Патогенні мікроорганізми демонструють перехресну резистентність до кліндаміцину та ліноліцину. Повідомляйте про підвищені показники досліджень коагуляції (протромбінний час/ міжнародне нормалізоване співвідношення) та/або кровоточу у пацієнтів, які застосовували кліндаміцин у комбінації з антикоагулянтами вітаміну К (наприклад, варфарин, аценокумарол та флуїдазол). Тому таким пацієнтам слід часто проводити моніторинг результатів досліджень коагуляції. Кліндаміцин метаболізується головним чином за допомогою CYP3A4 меншою мірою - за допомогою CYP3A5. Окремі глібатори CYP3A4 і CYP3A5 можуть зменшити кліренс кліндаміцину, а індуктори цих ізоферментів - підвищити кліренс кліндаміцину. Кліндаміцин, який вводить шляхом ін'єкції, може підсилити дію інших нейромулькаторів у організмі - таких препаратів, як векоруніл, рокоруніл, гентаміцин, рапакуроніл (із магнієм) або панкуроніл (більш детально - див інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Кліндаміцин належить до антибіотиків групи ліноліцинів. Механізм дії кліндаміцину базується на пригніченні біосинтезу білка шляхом зв'язування з субодиницею 50S та впливом як на утворення рибосоми, так і на процес трансляції. Кліндаміцин може чинити бактеріцидну або бактеріостатичну дію залежно від чутливості організму та концентрації антибіотика. **Категорія віку:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з новою інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Рестраційні повелічення МОЗ України № UA/1903/02/01, № UA/1903/02/02 від 26.05.2020р.** Зміни внесено Наказом МОЗ України від 18.07.2022р., № 1246; № UA/10372/01/01 від 05.12.2019 р. №2381. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 17.11.2023р., № 1979.

# Практична фармакологія кліндаміцину: Властивості, переваги, клінічне застосування

**Широке використання антибіотиків сприяло постійному зростанню резистентності збудників протягом останніх років. Ця всесвітня проблема охорони здоров'я, а також зниження темпів розробки нових протимікробних засобів зумовили тривожну ситуацію, коли альтернативи для лікування інфекцій стають дефіцитними. Науковці та фахівці охорони здоров'я частіше звертаються до ліків, які вже давно є в арсеналі й можуть забезпечувати високі клінічні результати за умови належного використання з урахуванням фармакологічних особливостей та індивідуальних потреб пацієнтів. Прикладом такого антибіотика з невичерпаним потенціалом є кліндаміцин.**

Цей напівсинтетичний лінкозамідний антибіотик був розроблений у середині 1960-х років і наразі є основним представником свого класу, що застосовується в клінічній практиці. Кліндаміцин схвалено Управлінням за контролем за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для використання в дорослих і дітей, які потребують системного лікування стафілококових, стрептококових, анаеробних бактеріальних інфекцій, як-от септицемія, інфекції черевної порожнини, нижніх дихальних шляхів, кісток і суглобів, а також шкіри та м'яких тканин [1]. Найчастіше кліндаміцин використовується для лікування пацієнтів з алергією на β-лактами чи в інших ситуаціях, коли β-лактами не можна призначити. Завдяки його профілю ефективності та безпеки, високій біодоступності, проникності в тканини кліндаміцин також застосовується як складова мультимодальної пероральної терапії замість тривалих схем парентерального введення антибіотиків, зокрема для лікування перипротезного остеомиєліту [2].

В цьому огляді представлено сучасні уявлення про фармакокінетику та фармакодинамічні особливості кліндаміцину, його ефективність за різних інфекцій, профіль безпеки та лікарські взаємодії, щоб допомогти персоналізованому застосуванню в клінічній практиці.

## Фармакодинаміка та цільові збудники

Кліндаміцин чинить виняткову активність (як *in vitro*, так і при клінічних інфекціях) проти аеробних грампозитивних коків (родів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) і широкого спектра анаеробних бактерій, наприклад *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* Аеробні грамнегативні бактерії, зокрема *E. coli* та синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*), зазвичай не сприйнятливі до цього антибіотика. Крім того, метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) та коагулазонегативні стафілококи (CoNS), наприклад *S. epidermis*, *S. haemolyticus*, також часто стійкі до кліндаміцину [2, 3].

Співвідношення між площею під кривою концентрації у сироватці крові (AUC) за 24 год і мінімальною інгібіторною концентрацією для різних збудників (AUC<sub>0-24</sub>/MIC) є найважливішим параметром для прогнозування клінічної ефективності антибіотиків. Концентрації кліндаміцину в сироватці зростає лінійно зі збільшенням дози; експозиція перевищує MIC для більшості чутливих мікроорганізмів протягом щонайменше 6 год після введення рекомендованої дози [2, 4].

У чутливих мікроорганізмах кліндаміцин специфічно зв'язується із 23S рибосомальною РНК 50S субодиниці бактеріальної рибосоми, порушуючи ініціацію збірки пептидного ланцюга. Це зумовлює переважно бактеріостатичну активність кліндаміцину, оскільки пригнічення активного центру рибосоми перериває ранні стадії синтезу білка. Однак за вищих концентрацій препарат може чинити залежну від часу бактерицидну дію проти чутливих штамів, вбиваючи бактерії за рахунок постантибіотичного ефекту [5].

З огляду на механізм дії резистентність до кліндаміцину здебільшого зумовлена експресією генів метилази (Erm), які зумовлюють метилювання сайту зв'язування рибосомальної РНК 23S (т. зв. резистентність MLSB) [6]. Крім того, стійкість може бути спричинена модифікацією / інактивацією антибіотика специфічними ферментами бактеріальної клітини [5]. Механізм перехресної резистентності до макролідів, лінкозамідів і стрептограміну В (MLSB) часто наявний у стафілококів (як метицилінчутливих, так і MRSA) та стрептококів. Найпоширеніший макролідний індуктор такої резистентності – еритроміцин. Резистентність типу MLSB до кліндаміцину є варіабельною, тому дискіндукційний тест (D-тест) рекомендований на практиці для виявлення резистентних до еритроміцину, але чутливих до кліндаміцину ізолятів [7].

## Лікарські форми, дозування та спосіб застосування

Особливістю кліндаміцину є широкий спектр лікарських форм і дозувань, у яких він доступний на різних ринках.

В Україні оригінальний кліндаміцин від світового гіганта фармацевтики «Пфайзер» зареєстрований у таких формах:

- Далацин Ц – капсули по 150 і 300 мг для перорального прийому дорослим і дітям віком >14 років;
- Далацин – вагінальні супозиторії по 100 мг, а також крем вагінальний 2% для лікування бактеріального вагінозу в жінок;
- Далацин Ц Фосфат – розчин для ін'єкцій із вмістом кліндаміцину 150 мг/мл, по 2 або 4 мл в ампулі для парентерального введення при тяжких інфекціях у дорослих та дітей віком >1 міс.

Спосіб застосування та дози необхідно визначати за ступенем тяжкості інфекції, станом пацієнта та чутливістю збудників. Стандартна доза кліндаміцину з огляду на середню масу тіла дорослого 70 кг становить 600 мг кожні 8 год перорально чи внутрішньовенно (як рекомендовано в настановах Американського товариства інфекційних хвороб з лікування позагоспітальних інфекцій, спричинених MRSA) [8]. Для тяжких інфекцій в Інструкції для медичного застосування зазначено внутрішньовенне введення від 2400 до 2700 мг/день у 2-4 рівні дози [9]. Дорослим із загрози життя інфекціями Далацин можна вводити внутрішньовенно в дозі до 4800 мг/день. В українській інструкції для медичного застосування ін'єкційної форми Далацин Ц Фосфат зазначений також внутрішньом'язовий шлях введення в дозі, що не перевищує 600 мг за 1 раз. При внутрішньом'язовому введенні препарат потрібно застосовувати нерозведеним, а перед внутрішньовенним – його необхідно розвести та вводити повільно; швидкість інфузії не має перевищувати 30 мг/хв. У дітей розрахунок дози проводиться на масу тіла. Дітям віком >1 міс кліндаміцин можна вводити внутрішньовенно чи внутрішньом'язово в дозі 20-40 мг/кг/добу за 3 або 4 введення рівними дозами [10].

## Фармакокінетика

За перорального прийому препарат демонструє швидке та повне всмоктування із шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Біодоступність становить ≈87% [11]. У дорослих, які отримували стандартну дозу 150 мг перорально, середній піковий рівень кліндаміцину в сироватці 2,5 мкг/мл досягався протягом 45 хв. Молекула кліндаміцину може транспортуватися через мембрани як шляхом пасивної дифузії, так і за допомогою нуклеозидних транспортерів. Важливою перевагою є те, що перорально введена доза всмоктується епітеліальними клітинами кишечника без значних змін концентрації препарату під час одночасного прийому їжі [2].

Завдяки ліпофільним властивостям кліндаміцин має високий об'єм розподілу (Vd): у здорових дорослих він становить у стабільному стані 0,79 л/кг [12]. Ступінь зв'язування з білками залежить від концентрації та коливається від 62 до 94%. Із проходженням через кровоток цей лінкозамід широко розподіляється в рідинах організму, органах і тканинах, включаючи кістки та абсцеси. Кліндаміцин легко проникає крізь плаценту людини, але неефективно долає гематоенцефалічний бар'єр, не створює значних концентрацій у спинномозковій рідині, тому не застосовується для лікування інфекції центральної нервової системи [2]. Натомість високі концентрації кліндаміцину досягаються в кістковій тканині, синовіальній, перитонеальній, плевральній рідинах, у слизі дихальних шляхів і гної. Повідомляється про

такі одночасні концентрації препарату щодо концентрації у крові: в кістковій тканині 40% (20-75%), у синовіальній рідині 50%, у перитонеальній – 50%, у плевральній – 50-90%, у виділеннях із дихальних шляхів – 30-75%, у гної – 30% [11].

Кліндаміцин зазнає метаболізму в печінці до основного біоактивного сульфоксиду (первинний метаболіт) і N-деметил метаболітів, а також деяких неактивних метаболітів. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки та кишечнику людини показали, що кліндаміцин переважно окислюється ферментом цитохрому P450 CYP3A4 із незначним внеском CYP3A5 з утворенням вищезазначених метаболітів [4]. Після метаболізму в печінці та впродовж 24 год після прийому лише 10-20% пероральної дози виводиться із сечею у вигляді активного препарату та метаболітів. Ще ≈3,6% виявляється у фекаліях, а решта виводиться у вигляді неактивних метаболітів [13]. Біологічний період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) у здорових дорослих із нормальною функцією нирок становить 1-3 год [13]. T<sub>1/2</sub> може бути подовженим у пацієнтів із помірною та тяжкою печінковою або нирковою дисфункцією, але корекція дози не потрібна. Коригування дози та моніторинг рекомендовані лише для хворих із тяжкою печінковою недостатністю [2].

Оскільки в метаболізмі кліндаміцину бере участь фермент системи цитохрому CYP3A4, слід урахувати можливі фармакокінетичні взаємодії з іншими ліками, які можуть бути індукторами чи інгібіторами цього ферменту. Деякі макролідні антибіотики (еритроміцин) і антиретровірусні препарати (ритонавір) сильно інгібують CYP3A4, потенційно призводячи до підвищення концентрації кліндаміцину та ризику токсичності чи побічних ефектів. У повсякденній клінічній практиці макроліди не часто поєднуються із кліндаміцином для антимікробної терапії, оскільки еритроміцин є індуктором резистентності до MLSB. Проте в терапії еритроміцин може бути призначений для перорального прийому в низькій дозі (125-250 мг) як гастропротектив з метою контролю кислотного рефлюксу [2].

Рифампіцин також є потужним індуктором CYP3A4, а тому може прискорювати кліренс кліндаміцину, знижувати його концентрацію в крові. Повна індукція CYP3A4 досягається через ≈1 тиж терапії рифампіцином, а для відновлення до базової активності після відміни рифампіцину потрібно ≈2 тиж [14]. Ця взаємодія може мати значення за комбінованого застосування кліндаміцину та рифампіцину з метою лікування інфекцій кісток.

Що стосується протівірусних препаратів, то слід урахувати можливі взаємодії з ритонавіром. Нірматрелвір і ритонавір – два протівірусні засоби, що застосовуються одночасно під назвою Paxlovid із метою лікування COVID-19. FDA видано дозвіл на екстрене використання, щоб зробити цей протівірусний препарат доступним під час пандемії. Ритонавір неактивний проти SARS-CoV-2 і діє як підсилювач, потужно інгібуючи CYP3A4 і підвищуючи в такий спосіб концентрацію нірматрелвіру в плазмі. Пацієнт, інфікований цим вірусом, який проходить лікування кліндаміцином, може зазнати впливу підвищеної концентрації кліндаміцину через вплив ритонавіру на CYP3A4 [2].

## Клінічна ефективність Профілактика хірургічних інфекцій

Анестезіологи та хірурги часто призначають кліндаміцин згідно з рекомендаціями Американського товариства фармацевтів системи охорони здоров'я (ASHP) та Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA) з метою профілактики хірургічних інфекцій [1]. У настанові ASHP зазначається, що переважними мікроорганізмами, котрі спричиняють інфекції у місці втручання після чистих процедур, є переважно *S. aureus*, а друге місце посідають коагулазонегативні стафілококи. Під час умовно чистих втручань, включаючи абдомінальні процедури та трансплантацію серця, нирок і печінки, переважними патогенами є грамнегативні палички й *Enterococcus spp.* на додаток до шкірної флори. Інфекції, зумовлені *Enterococcus spp.*, не можна лікувати кліндаміцином, оскільки лінкозаміди їх не покривають [2]. Хоча кліндаміцин не є антибіотиком першої лінії, Товариством хірургічних інфекцій (SIS) рекомендовано використання кліндаміцину як альтернативи для антимікробної профілактики в хірургії у пацієнтів з алергією на β-лактамі препарати, як-от цефазолін [15].

Залежно від збудника та тяжкості інфекції кліндаміцин можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими протимікробними препаратами, наприклад аміноглікозидами, фторхінолонами. Шлях введення залежить від типу процедури та стану пацієнта.

Продовження на стор. 14.

## Практична фармакологія кліндаміцину: власності, переваги, клінічне застосування

### Продовження. Початок на стор. 13.

Для більшості процедур ідеальним є внутрішньовенне введення, оскільки воно забезпечує швидке, надійне та передбачуване досягнення терапевтичної концентрації у сироватці й тканинах. Згідно з рекомендаціями SIS [15], стандартне передопераційне внутрішньовенне введення становить 900 мг для дорослих і 10 мг/кг для дітей з повторними введеннями кожні 6 год. Однак деякі спеціалізовані клінічні центри [16, 17] рекомендують внутрішньовенне введення 600 мг (за маси тіла <70 кг) і 900 мг (у разі маси тіла >70 кг) кожні 6-8 год. Стандартної рекомендації щодо внутрішньовенного дозування 600 мг на кожні 8 год (при масі тіла <70 кг) також дотримуються університетська лікарня Левена й інші європейські установи [2].

### Профілактика та лікування інфекцій під час вагітності та після пологів

Кліндаміцин класифікується FDA як препарат категорії B для вагітних і вважається безпечним та ефективним під час вагітності [13]. На основі експериментальних досліджень на тваринах не очікується, що кліндаміцин збільшить ризик вроджених аномалій [18]. Проте ризик не можна виключити, тому в інструкції на лікарський засіб зазначено, що препарат слід застосовувати під час вагітності лише за нагальної потреби [10].

При пероральному та внутрішньовенному введенні кліндаміцин проникає через плацентарний бар'єр до кровообігу плода, а також виявляється в грудному молоці, тому препарат не слід приймати матерям, котрі годують грудьми, через потенціал серйозних побічних реакцій у грудних дітей [10, 18].

Кліндаміцин широко призначали протягом декількох десятиліть для профілактики чи лікування інфекцій під час вагітності та в період після пологів [13, 19]. Найпоширенішою хірургічною процедурою під час вагітності є кесарів розтин, який може спричинити інфекції у місці втручання (наприклад, ранову інфекцію, ендометрит, інші серйозні ускладнення). Інші інфекції під час вагітності, як-от ендометрит або хоріоамніоніт, можуть виникнути після операції на плоді [19].

За наявності в матері алергії на пеніциліни кліндаміцин є раціональною альтернативою для антимікробної профілактики та лікування інфекцій під час вагітності й після пологів, спричинених *S. aureus*, коагулазо-негативними стафілококами, стрептококом групи B (GBS) [20].

У жінок під час вагітності та протягом післяпологового періоду колонізація статевих шляхів GBS зазвичай перебігає безсимптомно, але клінічні прояви GBS можуть включати вищезазначені інфекції. У дослідженні продемонстровано високу ефективність кліндаміцину: швидке зниження кількості колоній GBS (<5%) протягом перших 2 год після введення [19]. Крім того, дані проспективного дослідження трансплацентарного проходження кліндаміцину підтвердили, що рекомендоване CDC дозування забезпечує терапевтичний рівень у матері та в пуповинній крові [23].

### Лікування інфекцій діабетичної стопи

Інфекція діабетичної стопи (ІДС) визначається як будь-яка інфекція нижче кісточок у людини із цукровим діабетом; здебільшого розвивається в місці локалізації діабетичної виразки стопи [24]. Залежно від тяжкості та глибини ураження ІДС може спричинити ускладнення, зокрема діабетичний остеомиєліт стопи, що зумовлює ампутацію. За ступенем тяжкості в рекомендаціях IDSA з діагностики та лікування ІДС [25] інфекції класифіковано на легкі (поверхневі з обмеженими розмірами і глибиною), помірні (глибші чи ширші ураження), тяжкі (що супроводжуються системними ознаками або метаболічними порушеннями). Зазвичай ізольовані збудники ІДС – це *S. aureus*, β-гемолітичні стрептококи та грамнегативні види. Гострі інфекції зазвичай є мономікробними, тоді як серйозні інфекції у госпіталізованих пацієнтів часто спричиняються 3-5 видами бактерій [24, 25].

Відповідно до рекомендацій IDSA (2012), кліндаміцин – ефективний вибір для лікування легких, середніх і тяжких ІДС. Незважаючи на те що це прямо не зазначено

в настановах IDSA (2012), кліндаміцин зазвичай не призначають як лікування першої лінії, а як альтернативу за тяжкої алергії на β-лактами [26, 27].

У разі легких ІДС, спричинених метицилін-чутливими стафілококами та стрептококами, рекомендовано пероральний прийом кліндаміцину в дозі 300-450 мг кожні 8 год [25, 28]. Коли з'являються ознаки системної інфекції, пацієнти з помірними та тяжкими коінфекціями можуть потребувати госпіталізації, а також комбінованої терапії з внутрішньовенним введенням кліндаміцину (режим 600 мг кожні 8 год використовується університетськими лікарнями Левена) із ципрофлоксацином або левофлоксацином до стабілізації стану хворого, після чого можна переходити на пероральний прийом еквівалентного антибіотика [25, 27].

Вибір кліндаміцину обґрунтований високою біодоступністю при пероральному прийомі та проникністю в кістку. Цей лінкозамід продемонстрував свою ефективність у клінічних випробуваннях у пацієнтів з ІДС, зокрема за лікування остеомиєліту діабетичної стопи [25, 27].

### Лікування інфекцій кісток і суглобів

Інфекції кісток і суглобів (ІКС) можна розподілити на декілька підгруп, включаючи інфекції, пов'язані з переломами, перипротезні інфекції суглобів, інфекції хребта, септичний артрит і остеомиєліт діабетичної стопи [29, 30]. Найпоширенішими бактеріями, що спричиняють ІКС у дорослих, утворюючи біоплівки, є стафілококи (метицилін-чутливий та MRSA), CoNS, стрептококи, ентерококи, синьогнійна паличка, анаеробні бактерії [29].

Лікування ІКС зазвичай потребує хірургічного втручання в поєднанні з довготривалою антибіотикотерапією. Думки щодо оптимальної тривалості терапії є суперечливими; це питання недостатньо досліджено. За наявності імплантату антибіотикотерапія зазвичай проводиться внутрішньовенно протягом щонайменше 6 тиж, після чого продовжується пероральним прийомом до 12 тиж [29, 31]. Проте рандомізовані контрольовані дослідження показали, що пацієнти, які отримували до 7 днів внутрішньовенного введення антибіотиків із подальшою пероральною терапією, мали такий самий результат, як і хворі, котрі одержували тривалішу внутрішньовенну терапію (зазвичай 6-12 тиж) [31, 32].

Звичайна доза кліндаміцину для лікування інфекцій кісток і суглобів у дорослих становить 600 мг кожні 8 год перорально чи внутрішньовенно [11]. Кліндаміцин широко використовується для лікування ІКС у дорослих і дітей через його високу активність проти бактерій, що утворюють біоплівки, та високий рівень проникнення до кістки [11, 33, 34]. Крім того, кліндаміцин має високу пероральну біодоступність і добре переноситься [2].

Щоб запобігти виникненню резистентності *S. aureus*, використовується синергічна бактерицидна комбінація кліндаміцину та рифампіцину. В рекомендаціях Консенсусу міжнародної групи експертів запропоновано одночасне введення кліндаміцину (600 мг кожні 8 год) із рифампіцином (300-450 мг кожні 12 год) для лікування системних стафілококових інфекцій, пов'язаних із переломами [29]. Загалом ця специфічна комбінація демонструє потенційну клінічну користь і за інших ІКС [2].

Склад кісток відрізняється від таких інших тканин значно меншою васкуляризацією. Високий рівень проникнення кліндаміцину в кістки та суглоби (≈30%) пояснюється його фізико-хімічними і фармакокінетичними властивостями. Для залежної від часу бактерицидної дії необхідне співвідношення концентрації у кістках/МІК щонайменше 5:1 [35]. Кліндаміцин відповідає цьому критерію через його проникність та адекватну активність проти бактерій, що утворюють біоплівки. Рифампіцин також добре проникає до біоплівок порівняно з іншими доступними наразі антимікробними засобами, але не може застосовуватися в монотерапії через швидку появу резистентних мутантних штамів [33]. Загалом кліндаміцин із рифампіцином – добре переносима комбінація, яка була протестована для лікування ІКС [33]. Обидва антимікробні препарати недорогі, мають високу біодоступність при пероральному прийомі, можуть успішно проникати до твердої кісткової структури та синовіального простору, щоб пригнічувати адгезію бактерій, утворення біоплівки [2].

Обмежувальним чинником є те, що рифампіцин потужно індукує CYP3A4, а тому може знижувати концентрацію кліндаміцину в крові та його ефективність. У 2015 році Curis і співавт. [36] проспективно проаналізували вплив рифампіцину на концентрацію кліндаміцину в плазмі в пацієнтів з ІКС, а також виявили незначне збільшення частки неефективності лікування, пов'язане з більшою масою тіла хворих. Водночас результати підтвердили, що рифампіцин за одночасного введення знижує мінімальну ( $C_{min}$ ) і пікову концентрацію ( $C_{max}$ ) кліндаміцину. Клінічне значення цієї взаємодії в аспекті лікування інфекцій точно не встановлено. Крім того, інтерпретація клінічних наслідків ускладнена через утворення активних метаболітів кліндаміцину [2, 4]. Вочевидь, взаємодія через індукцію CYP3A4 чинить значніший вплив при пероральному прийомі кліндаміцину внаслідок ефекту першого проходження печінки. В разі внутрішньовенного введення AUC не є чутливою до змін активності печінкових ферментів. Ці дані можна враховувати під час вибору шляху введення та коригування дози [2].

### Профіль безпеки

Терапія кліндаміцином загалом добре переноситься, хоча в інструкції описано деякі побічні ефекти, які можна контролювати шляхом коригування дози чи припинення прийому [10]. Найпоширеніші побічні ефекти при системному застосуванні кліндаміцину – розлади роботи ШКТ, що є наслідком суттєвих змін мікрофлори. Знищення значної частки власної мікрофлори кишечника під впливом антибіотика може зумовити розвиток діареї, спричиненої *C. difficile* (CDAD). Діарея – найпоширеніше побічне явище; виникає у 20% пацієнтів, а CDAD може з'явитися частіше порівняно з іншими пероральними засобами [37]. Інші поширені шлунково-кишкові побічні ефекти: нудота, блювання або болі в животі. Тяжкішим, але рідкішим побічним ефектом, який може розвинути під час або після лікування кліндаміцином, є псевдомембранозний ентероколіт, асоційований з *C. difficile*. Проте в нещодавно опублікованому систематичному огляді [38] оновлено докази зв'язку між різними класами антибіотиків та інфекцією *C. difficile*, а також зазначено про скромилий зв'язок між кліндаміцином і цим ускладненням. Сучасний синтез доказів свідчить про те, що кліндаміцин є відносно безпечним препаратом порівняно з іншими антибіотиками, наприклад карбапенемами, цефалоспорином III та IV поколінь.

### Висновки

Кліндаміцин застосовується >50 років як ефективний лінкозамідний антибіотик у дорослих і дітей, які потребують системного лікування стафілококових, стрептококових, анаеробних бактеріальних інфекцій різних локалізацій.

### До переваг цього препарату належать:

- різноманіття лікарських форм для різних шляхів введення: капсули, розчин для ін'єкцій, місцеві форми для лікування гінекологічних інфекцій (в Україні всі вони наявні в лінійці препаратів Далацин);
- високе співвідношення плазмової концентрації кліндаміцину до мінімальної інгібіторної концентрації для чутливих збудників, що гарантує високі показники вилікування;
- висока біодоступність за перорального застосування незалежно від прийомів їжі, що робить пероральний шлях введення альтернативою ін'єкційному для багатьох пацієнтів;
- висока проникність до тканин, зокрема до погано васкуляризованих, включаючи кістки та суглоби;
- хороша переносимість; профіль побічних ефектів здебільшого зумовлений впливом на кишкову мікрофлору та не відрізняється на тлі інших популярних антибіотиків;
- відсутність тератогенності (клас B за FDA), можливість застосування у II-III триместрах вагітності;
- можливість застосування в дітей віком >1 міс.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Alvarez L. A. et al. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. *Antibiotics* (Basel). 2022 May 21;11(5):701.

Переклад з англ. Ігор Петренко

Стаття надрукована за підтримки компанії «Пфайзер».

PP-ZVA-UKR-0074

## ЗМІСТ

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Застосування повідон-йоду під час сезонного

спалаху SARS-CoV-2 та грипу

Т.Л. Можина ..... 25-26

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Перспективні методи фармакотерапії

в оториноларингології

О.Ф. Мельников, В.В. Березнюк, С.А. Левицька та ін. .... 28-29

Коли два краще за один: декілька слів про комбіновані

лікарські препарати в разі болю в горлі

Н.В. Бездітко, Н.А. Цубанова ..... 32-33

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Діагностика та лікування дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>:

алгоритми дій від NHS ..... 36-37

## КАРДІОЛОГІЯ

Лерканідипін у лікуванні гіпертензії:

ефективний контроль артеріального тиску

та захист органів-мішеней із фокусом

на нефропротекцію ..... 41

Новий метааналіз підтвердив переваги клопідогрелю

над АСК при вторинній профілактиці

в пацієнтів з ішемічною хворобою серця ..... 45

Здоров'я України<sup>®</sup> <sup>©</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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,

тиреологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн,

на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн,

на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн,

на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!



www.health-ua.com



## Сучасні підходи до вирішення проблеми антибіотикорезистентності

У листопаді відбувся VI міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP!, під час проведення якого висвітлювалися останні досягнення в боротьбі з антимікробною резистентністю. В заході взяли участь фахівці з різних галузей вітчизняної медицини.



**Перший заступник міністра охорони здоров'я України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров та асистент кафедри Максим Володимирович Денисюк** представили

спільну доповідь «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою».

– Від  $\frac{2}{3}$  до  $\frac{3}{4}$  нозокоміальних інфекційних ускладнень – грамнегативна флора. Існують певні фактори ризику виникнення резистентної грамнегативної інфекції, як-от наявність коморбідної патології, імуносупресія, нейтропенія, нещодавно перенесене хірургічне втручання (1 міс), вік >70 років. Імовірність резистентності підвищують нещодавнє використання карбапенемів/фторхінолонів (ФХ) протягом 3 міс, 2 шпиталізації упродовж 12 міс, ризик колонізації CRE (відділення анестезіології та інтенсивної терапії, подорожі до ендемічних районів / регіонів), часте вживання антибактеріальних препаратів для лікування коморбідних станів (хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет тощо), використання інвазивних пристроїв (катетери, штучна вентиляція легень тощо). До факторів тяжкості грамнегативної інфекції належать бактеріємія, сепсис/шок, відсутність покращення протягом 24-48 год у разі бактеріємії.

Згідно зі Стандартом медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 1513 від 23.08.2023 року, лікування антибактеріальними лікарськими засобами для системного застосування слід розпочинати лише у випадку наявності у пацієнта лабораторно підтвердженої або з високою імовірністю підозрюваної бактеріальної інфекції. У закладах охорони здоров'я, що надають спеціалізовану (стаціонарну) медичну допомогу, керівник закладу організовує цілодобовий доступ до забору зразків біологічного матеріалу, тимчасового зберігання до надсилання до мікробіологічної лабораторії та отримання результатів мікробіологічних досліджень. Вибір емпіричного режиму антибіотикотерапії (АБТ) має враховувати типи / групи пацієнтів з інфекційними захворюваннями та ризик наявності множинної резистентності (додаток 1 до Стандарту). Призначення антибактеріальних препаратів для системного застосування з метою лікування інфекційних хвороб, зумовлених вірусами, грибами чи паразитами, заборонено. Персистенція бактерій у кількості 102-103 КУО/мл у нестерильному локусі чи виділення з нестерильного локусу нового мікроорганізму без клінічних симптомів інфекційного захворювання в пацієнта не може бути обґрунтованим для початку, продовження або корекції АБТ.

Обґрунтування призначення АБТ має містити:

- 1) встановлене / з високою імовірністю підозрюване захворювання бактеріальної етіології та критерії, які враховувалися для призначення АБТ;
- 2) назву антибактеріального препарату (зазначається у формі МНН);
- 3) дозу, лікарську форму, кратність та шлях введення антибактеріального препарату;
- 4) передбачувану тривалість АБТ;
- 5) дату наступного перегляду та/або припинення призначеної АБТ (через 48-72 год).

При сепсисі / септичному шоці АБТ необхідно розпочинати в межах 1-ї год після встановлення діагнозу.

Комбінована емпірична АБТ показана в таких випадках:

1) за умови, що один із імовірних бактеріальних інфекційних агентів може бути стійким до одного антибактеріального препарату, а також якщо такий інфекційний агент невідомий;

2) змішані аеробно-анаеробні інфекційні хвороби (абдомінальні інфекції або інфекції органів малого таза), за яких необхідно додати метронідазол.

Емпіричне призначення кількох антибактеріальних препаратів із лікувальною метою слід упродовж 72 год замінити одним антибактеріальним препаратом після отримання даних щодо визначеного етіологічного збудника (провести деескалацію).

Шляхи введення антибактеріальних препаратів – пероральний, внутрішньовенний, внутрішньокістковий та інгаляційний. Такі шляхи введення, як інтраартеріальний, ендолімфатичний, внутрішньочеревний, внутрішньом'язовий та безпосередньо в рану, не мають доведених переваг, тому їхнє застосування заборонено.

Припинення АБТ необхідно розглянути після досягнення пацієнтом таких критеріїв:

- 1) зниження температури тіла ( $\leq 37,5$  °C протягом 24-48 год без використання антипіретиків);
- 2) зникнення та/або значне ослаблення проявів основних клінічних симптомів / синдромів інфекційної хвороби;
- 3) тенденція до нормалізації або нормалізація основних лабораторних показників (наприклад, зниження лейкоцитозу, нейтрофілозу, зменшення зрушення лейкоцитарної формули ліворуч, нормалізація чи зниження на  $>80\%$  рівня прокальцитоніну);
- 4) ерадикація бактерії з крові / інших стерильних локусів або зменшення їхньої кількості в нестерильному локусі (наприклад, аспірат із трахеї, матеріал із рани, сечі);
- 5) відсутність ознак поліорганної недостатності, пов'язаної з інфекційною хворобою.

Терапію протигрибковими лікарськими засобами для системного застосування слід призначати винятково за наявності в пацієнта лабораторно підтвердженої / обґрунтовано підозрюваної грибової інфекції.

В закладах охорони здоров'я, що надають спеціалізовану (стаціонарну) медичну допомогу, лікуючий лікар повинен мати цілодобову можливість для збору зразків біологічного матеріалу, надсилання до мікробіологічної лабораторії та отримання результатів мікробіологічних досліджень.

Виявлення в пацієнта без ознак інфекційного запалення штамів грибів-коменсалів (за результатами мікробіологічного дослідження) не є показанням для призначення антифунгальних засобів і заборонено, за винятком грибів, які підлягають обов'язковій ерадикації, визначених галузевими стандартами медичної допомоги.

Шлях введення антифунгальних лікарських засобів слід обирати так, аби досягти фунгіцидних концентрацій у тканинах вогнища грибової інфекції.

До чинників ризику розвитку інвазивного кандидозу в пацієнта (не є показанням до призначення антифунгальної, у т. ч. профілактичної, терапії) належать попереднє виявлення грибової колонізації; призначення раніше антибактеріального препарату широкого спектра дії; наявність внутрішньосудинних пристроїв (наприклад, катетери, датчики, порти); парентеральне харчування; проведення гемодіалізу; хронічна ниркова недостатність (ШКФ <30 мл/хв); цукровий діабет у стадії декомпенсації; панкреонекроз тощо.

За наявності в анамнезі хворого тяжкої реакції гіперчутливості негайного чи сповільненого типу на введення пеніциліну необхідно уникати призначення пеніцилінів / цефалоспоринов; варто розглянути доцільність призначення не  $\beta$ -лактамних антибактеріальних препаратів, азтреонаму або карбапенемів.



Член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, професор кафедри хірургії, анестезіології та ІТ Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук **Юрій Леонідович Кучин** свій виступ присвятив менеджменту антибіотиків в інтенсивній терапії з фокусом на оптимізацію призначення.

– Антимікробна резистентність є глобальною проблемою; вона сприяє негативним клінічним результатам, збільшенню тривалості перебування в лікарні, вищій частоті захворюваності та смертності, збільшенню витрат на госпіталізацію.

Щорічна смертність, пов'язана з антибіотикорезистентністю, складає 33 тис. смертей на рік в Європі і до 1,2 млн у світі, при цьому  $\frac{1}{3}$  призначень АБТ у відділеннях інтенсивної терапії є необґрунтованою (Mokrani D. et al., 2023).

У відділенні інтенсивної терапії найпоширенішими є патогени з полірезистентністю. Сьогодні *K. pneumoniae* резистентна до колістину та карбапенемів.

Для зменшення початкового емпіричного призначення антибіотиків допускається відтермінування призначення АБТ за підозри на сепсис, якщо не верифіковано джерело інфекції та немає потреби у вазопресорах (Surviving Sepsis Campaign, 2021). Прокальцитонін має обмежену користь за початку антимікробної терапії (за винятком нетяжкої респіраторної інфекції), оскільки він не є високоспецифічним при диференціації інфекційного та неінфекційного запального синдрому в пацієнтів відділення інтенсивної терапії.

Розумним підходом при веденні пацієнтів із підозрою на сепсис без шоку та очевидної інфекції може бути очікування остаточних доказів інфекції. Першим кроком є виявлення джерела інфекції шляхом проведення клінічної оцінки, візуалізації, мікробіологічного дослідження. Виявлення джерела – привід для початку АБТ. Якщо джерело відсутнє, слід виконати КТ усього тіла. За виявлення потенційного джерела без ознак шоку призначається монотерапія протягом 3-4 год. Якщо джерело не виявлено, АБТ не призначається; слід продовжити диференційну діагностику (Mokrani D. et al., 2023).

Препаратами першої лінії емпіричної АБТ є  $\beta$ -лактами без антисиньогнійної активності (виняток – пацієнти із факторами ризику MDR). Цефалоспорино III покоління – препарати вибору (цефтріаксон – виняток в Україні через значне поширення резистентності). Важливо дотримуватися карбапенем-зберігальної стратегії. З метою ранньої деескалації АБТ використовуються хромогенні тести для виявлення ESBP.

Більшість штамів ESBP залишаються чутливими до аміноглікозидів, тому комбінація  $\beta$ -лактаму + аміноглікозид є ефективною. Додавання аміноглікозиду до карбапенему чи піперациліну/тазобактаму зумовило підвищення рівня ефективності емпіричного лікування до 94,2 і 91,4% (порівняно із 89,7 та 79,6% при застосуванні монотерапії).

Проте комбінована терапія не розширює спектра чутливості збудників, а більша ефективність емпіричної АБТ спричиняє покращення виживання лише в пацієнтів із шоком. У дослідженні, в якому брали участь хворі з тяжким сепсисом, комбінація меропенему та моксифлоксацину не перевершувала монотерапію меропенемом.

Рекомендовано використовувати комбіновану терапію в емпіричному лікуванні пацієнтів відділення інтенсивної терапії з інфекцією та шоком, щоб збільшити ймовірність охоплення патогенів, відповідальних за інфекцію. В цих випадках, за винятком позалікарняної пневмонії, для якої рекомендовано  $\beta$ -лактаму і макроліди чи ФХ, найкращою комбінацією, імовірно, є  $\beta$ -лактаму та аміноглікозид.

Немає чіткої переваги комбінованої терапії порівняно з монотерапією в лікуванні інфекцій, спричинених грамнегативними паличками (ГНП), навіть при неферментувальних ГНП. Пролонгована комбінована терапія не покращує прогнозу пацієнтів порівняно з монотерапією. У хворих з інфекцією кровотоку, спричиненою *P. aeruginosa*, кілька досліджень не виявили позитивного ефекту комбінованої терапії порівняно з монотерапією



(в разі адекватного початкового лікування). Комбінована АБТ не запобігає виникненню резистентності.

Отже, комбінована терапія рекомендована лише для емпіричного лікування підозрюваного чи підтвердженого септичного шоку в пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Для остаточного лікування монотерапію слід застосовувати вже на 2-3-й день антимікробної терапії (згідно з даними посівів). Комбінована терапія допустима для пацієнтів із підтвердженою інфекцією, спричиненою збудниками, які складно піддаються лікуванню (CRE або MDR *S. maltophilia*).

Першим кроком деескалації АБТ у пацієнтів відділення інтенсивної терапії є припинення прийому антибіотиків за відсутності інфекції. Звуження спектра від карбапенему до іншого  $\beta$ -лактаму чи ФХ здійснюється лише в 14,9% випадків. Деескалація є безпечною і не збільшує летальності. Тривалість АБТ за деескалації є довшою, але частота успіху не відрізняється. Звуження антимікробного спектра не асоціюється зі зменшенням виникнення бактеріальної резистентності.



**Президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Ігор Геннадійович Березняков мав слово з доповіддю «Застосування антибіотиків у хворих на хронічні захворювання печінки».**

– В пацієнтів із некомпенсованим цирозом печінки (ЦП) захворюваність на інфекції є у 5 разів вищою, ніж у загальній популяції. Найпоширенішими типами інфекцій є спонтанний перитоніт, інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія.

Значна частка ліків (у т. ч. антибіотиків) мобілізується в печінці. Метаболізм ліків у печінці розподіляється на 2 фази: I фаза – здебільшого окислення, редукція, гідроліз; II фаза – реакції поєднання з ендogenous речовинами (глюкуроною кислотою, сульфатом, гліцином). Обидві фази значною мірою залежать від 2 факторів – кровотоку в печінці та метаболічної здатності печінки. Для виникнення потреби в корекції дози ліків метаболічна здатність печінки має зменшитися на >90% (Zoratti C. et al., 2022).

Можливі патофізіологічні зміни в розподіленні ліків у хворих на ЦП включають зменшення печінкового кровотоку, гіпоальбумінемію (ГА), асцит, набряк кишечника, зниження активності цитохрому, порталну гастропатію тощо. Наслідками ГА є зменшення зв'язування з білками, отже, підвищення вмісту в плазмі вільних ліків (Amagurkar D.N., 2011).

При ГА вміст альбуміну в сироватці становить <35 г/л (клінічно значима ГА: вміст альбуміну складає <25 г/л). Причинами ГА в хворих на ЦП є порушення синтезу альбуміну в гепатоцитах, підвищена затримка натрію і води, підвищений транспільлярний вихід. Лише не зв'язана з альбуміном фракція медикаменту здатна чинити фармакологічну дію, може розподілятися в тканини організму, доступна для виведення із судинного простору (Ulldemolins et al., 2011).

Слід зауважити, що дані стосовно відхилень фармакокінетичних (ФК) і фармакодінамічних (ФД) параметрів антибіотиків при захворюваннях печінки отримані зазвичай у незначній кількості пацієнтів і не можуть розповсюджуватися на всіх хворих із різними ступенями ушкодження печінки. Зміни ФК/ФД параметрів можуть мати різне значення залежно від властивостей ліків, шляху введення, етіології, тяжкості ураження печінки (Büdingen F.V. et al. 2014).

Багато рекомендацій щодо вибору та дозування ліків у хворих на ЦП є недостатньо специфічними і навіть суперечливими. В характеристиці медикаментів із боку виробників замість терміна «ЦП» зазвичай використовують терміни «ушкодження / захворювання / дисфункція печінки». Лише незначна кількість рекомендацій стосується дозування ліків залежно від ступеня тяжкості ЦП.

При захворюваннях печінки слід уникати використання (або застосовувати з обережністю) азитроміцину, амоксициліну/клавуланату, доксициліну, метронідазолу, кліндаміну, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефтріаксону.

Також важливо пам'ятати, що станом на сьогодні жоден із наявних на ринку класів антибіотиків не слід розглядати як небезпечний для використання в хворих на ЦП.

За обмежених рекомендацій рішення щодо корекції доз антибіотиків у хворих з ураженнями печінки залишається на розсуд лікаря.



**Член-кореспондент НАМН України, експерт МОЗ України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова** виступила з доповіддю «Інтерферони з позиції доказової медицини: можливості використання в профілактиці та лікуванні респіраторних захворювань».

– В експерименті, проведеному в 1957 році А. Isaacs і J. Lindenmann, було виявлено пригнічення росту живого вірусу грипу в хоріоалантоїсних оболонках курячого ембріона за допомогою інактивованого теплом вірусу грипу. Цей противірусний фактор назвали інтерфероном (IFN).

IFN – це група сигнальних білків (цитокінів) із молекулярною масою 15-70 кД, що здійснюють зв'язок між клітинами для реалізації захисних механізмів імунної системи проти експресії стороннього генетичного матеріалу. Вони синтезуються і вивільнюються клітинами, інфікованими вірусами, змушуючи сусідні клітини посилювати свій противірусний захист. Залежно від типу рецептора, через який людські IFN передають сигнали, вони класифікуються на 3 типи.

Здорова людина має дуже низьку концентрацію IFN у сироватці крові. Різне підвищення інтерферонів у крові спостерігається за розвитку інфекційного процесу, а також після стимуляції мітогенами чи антигенами. Поява IFN у сироватці крові – маркер активації однієї з перших ліній захисту, спрямованих проти внутрішньоклітинних інфекційних агентів (насамперед вірусів).

Інфікована вірусом клітина вивільняє вірусні частинки, які заражають сусідні клітини, але вона може і захистити сусідні клітини від зараження вірусом, вивільнюючи інтерферони.

У відповідь на інтерферон клітини синтезують фермент протеїнкіназу R (PKR), що фосфорилує eIF-2 та утворює неактивний комплекс із білком eIF2B, зменшуючи синтез білка в клітині. Інший клітинний фермент (РНК-аза L), індукований інтерфероном, руйнує РНК у клітинах, щоб ще більше зменшити синтез білка, а також порушити реплікацію вірусу. Крім того, IFN індують синтез сотень інших білків (інтерферон-стимульованих генів), які також відіграють важливу роль у боротьбі з вірусами. Водночас вони обмежують поширення вірусу шляхом збільшення активності р53, запускаючи процес апоптозу.

Під регулювальним впливом IFN знаходиться транскрипція >1000 інтерферон-стимульованих генів, що впливають на різні ланки циклу реплікації вірусу в інфікованих клітинах та обмежують її, забезпечують «антивірусний статус» неінфікованих клітин (запобігають поширенню вірусу).

IFN активують NK-клітини, що розпізнають інфіковані вірусом клітини, які не мають молекул МНС-I, а також запускають процес апоптозу, отже, формується бар'єр із неінфікованих клітин навколо вогнища інфекції, що обмежує її розповсюдження.

Деякі віруси уникають противірусної дії інтерферонів через мутацію гена та білка (вірус грипу H5N1; має стійкість до інтерферону й інших противірусних цитокінів через зміну однієї амінокислоти в його неструктурному білку 1 – NS1).

Багато вірусів обходять відповідь IFN, блокуючи сигнальні події, що відбуваються після того, як цитокін зв'язується з його рецептором, запобігаючи подальшому синтезу IFN і пригнічуючи функції білків, індукованих IFN (вірус японського енцефаліту, вірус Денге типу 2, цитомегаловірус, HHV8, EBV, поліомавірус, вірус папіломи людини, вірус коров'ячої віспи, реовірус, SARS-CoV-2).

Коронавіруси уникають вродженого імунітету в перші 10 днів інфекції. На ранніх стадіях інфекції SARS-CoV-2 індукує дуже низьку реакцію на IFN-I, а також обмежує відповідь на IFN-III.

Зменшення з віком кількості плазматоїдних дендритних клітин, які є значними продуцентами IFN, пов'язане зі збільшенням тяжкості COVID-19. 10% пацієнтів із небезпечною для життя COVID-19 мають автоантитіла проти IFN I типу.

Відтермінована відповідь IFN-I сприяє формуванню цитокінового шторму, що спостерігається на пізніх стадіях COVID-19. Застосування IFN-I до чи на дуже ранніх стадіях вірусної інфекції може бути захисним.

SARS-CoV-2 не лише перешкоджає синтезу, а й функціонуванню IFN, що спричиняє зниження рівня нейтралізуювальних антитіл. IFN  $\alpha$ 2b відновлює імунну відповідь, знижує вірулентність вірусу. IFN зв'язується з рецепторами на поверхні клітин, індукує сигнальний шлях JAKSTAT, посилює експресію генів, які відповідають за продукцію антивірусного ферменту рибонуклеази та інших хемокінів, інгібує реплікацію вірусу.

Найбільшим доказом противірусної дії IFN  $\alpha$ 2b проти інфекції SARS-CoV-2 є зниження титру вірусу в декілька тисяч разів *in vitro*. Наразі IFN  $\alpha$ 2b активно вивчається в клінічних дослідженнях як перепрофільований препарат (з доданою цінністю).

Отже, 60 років різнопланових досліджень продемонстрували захисну роль IFN I типу як на культурах клітин і моделях тварин, так і в людей. На сьогодні потрібне подальше вивчення ефекторних механізмів окремих інтерферон-стимульованих генів у складних сигнальних мережах при вірусних захворюваннях людини, щоб розробити конкретніші та ефективніші терапевтичні стратегії.



**Доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету, голова Національної технічної групи експертів з імунопрофілактики, кандидат медичних наук Федір Іванович Лапів** озвучив власні міркування щодо дискусії про антибіотикорезистентність та вакцинацію.

– Одна із причин нижчої резистентності до вакцин (як порівняти з антибіотиками) полягає у тому, що антибіотики зазвичай призначають після того, як інфекція вже розвинулася, тобто коли популяція патогенів в організмі вже є значною та генетично різноманітною, може містити мутантів, здатних протистояти дії препарату. З іншого боку, більшість вакцин вводять до інфікування, а також обмежують реплікацію, що мінімізує еволюційні можливості збудників.

Прогнозування результату вакцинації потребує знання того, що саме стимулює відбір стійких до ліків бактеріальних патогенів і що підтримує циркуляцію як чутливих до антибіотиків, так і стійких до них штамів бактерій. Щоб відповісти на це запитання, використали математичне моделювання та дані 2007 року щодо споживання пеніциліну і нечутливості до нього інвазивних ізолятів *S. pneumoniae* із 27 європейських країн. Моделювання продемонструвало, що частоту резистентності до пеніциліну в *S. pneumoniae* можна пояснити різноманіттям у застосуванні антибіотиків, спадковою різноманітністю тривалості носійства пневмокока чи залежною від частоти селекцією, спричиненими конкуренцією всередині господаря між стійкими до антибіотиків, антибіотиками й чутливими штамми *S. pneumoniae*. Було виявлено, що відносна сила та спрямованість конкуренції між резистентними та чутливими до ліків штамми пневмококів є найважливішим фактором, що визначає, чи сприятиме вакцинація, гальмуватиме або мало впливатиме на еволюцію стійкості до антибіотиків. Також показано, що відмінності в передачі патогенів у різних країнах суттєво змінили прогнозований вплив вакцинації, підкреслюючи, що політика боротьби з резистентністю до антибіотиків за допомогою вакцин має бути адаптована до конкретного збудника та умов.

Вакцинація – важливий засіб для зменшення поширення та тягаря захворювання широко поширеним бактеріальним збудником *S. pneumoniae*. Однак сучасні вакцини спрямовані лише на частку серотипів пневмококів, а невакцинальні типи часто залишаються непоширеними після початку вакцинації. У деяких випадках невакцинальні серотипи демонструють тривожне збільшення частоти стійкості до антибіотиків після того, як населення було вакциновано PCV7 або PCV13; причина цього незрозуміла. Використання математичного моделювання надає можливість показати, що усунення конкуренції з вакцинними серотипами може спричинити зростання стійкості до антибіотиків. Ця модель досліджує умови, що спричиняють таке збільшення, і сприяє кращому розумінню такого процесу.

Вакцини можуть бути ключовими для обмеження поширення резистентних патогенів, отже, й антимікробної стійкості. Вакцини – профілактичні засоби; вони ефективні до того, як збудники розмножаться та поширяться в різних органах. Це має вирішальне значення для мінімізації ймовірності резистентності до ліків, спричиненої мутаціями в геномі збудника. Відповідно до клінічних випробувань, проведених у 2018 році щодо дітей віком 6-35 міс, особи, які отримували квадривалентні вакцини проти грипу, показали на 47% нижчу захворюваність на грип порівняно із групою плацебо. Цей результат супроводжувався зменшенням на 50% призначення антибіотиків.

Отже, при розгляді питання боротьби з антибіотикорезистентністю доцільно робити ставку на вакцини.

Підготував **Олександр Соловійов**

## Тяжкі інфекції: як лікувати ефективно та зменшити резистентність



К.Ю. Белка

Останніми роками в усьому світі через неправильне застосування антибіотиків значно зростає антибіотикорезистентність, що ставить під загрозу ефективну профілактику та лікування тяжких інфекційних захворювань.

У листопаді відбувся VI міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP!, присвячений упровадженню національного плану дій щодо боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів, а також іншим завданням, пов'язаним із подоланням проблеми антибіотикорезистентності. В рамках заходу доцент кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Катерина Юрївна Белка розповіла про ведення пацієнтів із тяжкими інфекціями, а також заходи щодо боротьби з антибіотикорезистентністю.

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

### Що відображають нові дані стосовно поширення антибіотикорезистентності в світі?

За глобальними звітами Всесвітньої організації охорони здоров'я та згідно зі спостереженнями в Європі, антибіотикорезистентність – найбільша загроза охорони здоров'я XXI ст., яка може зумовити зниження якості життя і зростання смертності. За даними системного аналізу, з антибіотикорезистентністю пов'язані 1,27 млн смертей щороку. Причинами летального результату можуть бути грамнегативні (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* тощо) і грампозитивні штами (*S. aureus*, *S. pneumoniae* тощо). Частіше за все через інфекції, резистентні до антибіотиків, помирають в Африці,

Південній Азії та Східній Європі. Інфекції – провідна причина летальності у відділеннях інтенсивної терапії.

Спостереження за антимікробною резистентністю в Європі в 2023 році демонструють високий рівень резистентності *E. coli* в Україні до цефалоспоринів III покоління та карбапенемів, *P. aeruginosa* – до карбапенемів, а також високу поширеність метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA).

Завдання працівників охорони здоров'я – запобігати інфекціям і розповсюдженню збудників (гігієна рук та дотримання вимог інфекційного контролю, скринінг пацієнтів із ризиком інфікування, виявлення хворих із бактеріальними інфекціями, вакцинація, освіта пацієнтів), покращувати алгоритм

призначення антибіотиків (дотримання протоколів лікування, програми Antibiotic Stewardship), своєчасно вживати заходів щодо зниження антибіотикорезистентності. Програма Antibiotic Stewardship – це заходи, спрямовані на контроль та покращення схеми призначення антибіотиків. Ключова формула: правильний та вчасно призначений антибіотик для пацієнта у правильній дозі з точно обраним шляхом введення і найменшою шкодою для хворого та майбутніх пацієнтів.

Важлива дія в боротьбі з антибіотикорезистентністю – стандартизація призначення антибіотикотерапії. Схожа програма використовується в КНП «Київський міський пологовий будинок № 5». Її завдання – оптимізація клінічних результатів використання антибіотиків із лікувальною та профілактичною метою за мінімізації небажаних наслідків застосування антимікробних засобів через визначення та впровадження певних політик і стандартизованих практик, спрямованих на оцінку потреб у використанні антибіотиків, збільшення ефекту дії антибіотиків, зниження ризику виникнення й розвитку антибіотикорезистентності. Процедура застосовується всім медичним персоналом на всій території медичного закладу. Система має специфічну термінологію. Так, одним із важливих моментів є антибіотик-таймаут – заплановане втручання в призначену схему антибіотикотерапії з метою оперативної оцінки її ефективності та за потреби оперативної зміни.

### Якими є сучасні підходи до ведення пацієнтів із сепсисом?

При веденні хворого з тяжкою інфекцією (а поготів із сепсисом), звичайно, важливим є якнайшвидший початок лікування. Сепсис потребує негайної антибіотикотерапії та контролю джерела. Найпоширеніша причина сепсису – бактерії. Водночас гриби також можуть бути відповідальними за розвиток патології. Грамнегативні мікроорганізми зустрічаються частіше, ніж грампозитивні, і бактерій мають множинну лікарську стійкість, що слід враховувати під час обрання емпіричної терапії.

Слід зауважити, що застосування початкової відповідної терапії зумовлює зниження смертності, тривалості госпіталізації та витрат. Її слід обирати на основі підозрюваного джерела інфекції, ймовірності інфікування збудником із множинною лікарською стійкістю, врахування місцевих моделей чутливості мікробів. Початкову терапію варто розпочинати не пізніше ніж через 3-5 год після початку інфекції, але негайно для

пацієнтів із септичним шоком, а також для хворих із тяжким захворюванням і високою ймовірністю інфікування.

Такі біомаркери, як прокальцитонін (ПКТ) і С-реактивний білок, можуть відігравати певну роль в антимікробному управлінні, але їх не слід використовувати окремо для визначення того, чи варто розпочинати антибіотикотерапію пацієнтам із сепсисом.

Навіть за відповідної антибіотикотерапії необхідно використовувати правильну дозу, тобто часто вищу, ніж зазвичай, у пацієнтів із сепсисом, у яких може бути підвищений нирковий кліренс антибіотиків разом зі змінами об'єму розподілу, серцевого викиду та проникнення до місця інфекції.

Перед призначенням антибіотика слід підтвердити найочікуванішу інфекцію. Найпоширенішими тяжкими інфекційними хворобами є інфекції сечових шляхів (уретрит, цистит, пієлонефрит), інфекції нижніх дихальних шляхів (госпітальна / негоспітальна пневмонія та вентилятор-асоційована пневмонія), інфекції м'яких тканин (гнійні рани після травм чи укусів; флегмони / некротизуючі фасциїти, абсцеси); інфекції шлунково-кишкового тракту (сальмонельоз, шигельоз, холера, інфекції жовчовивідних шляхів, перитоніт); сепсис невідомої етіології, інфекції *C. difficile*, внутрішньоутробне інфікування в новонароджених.

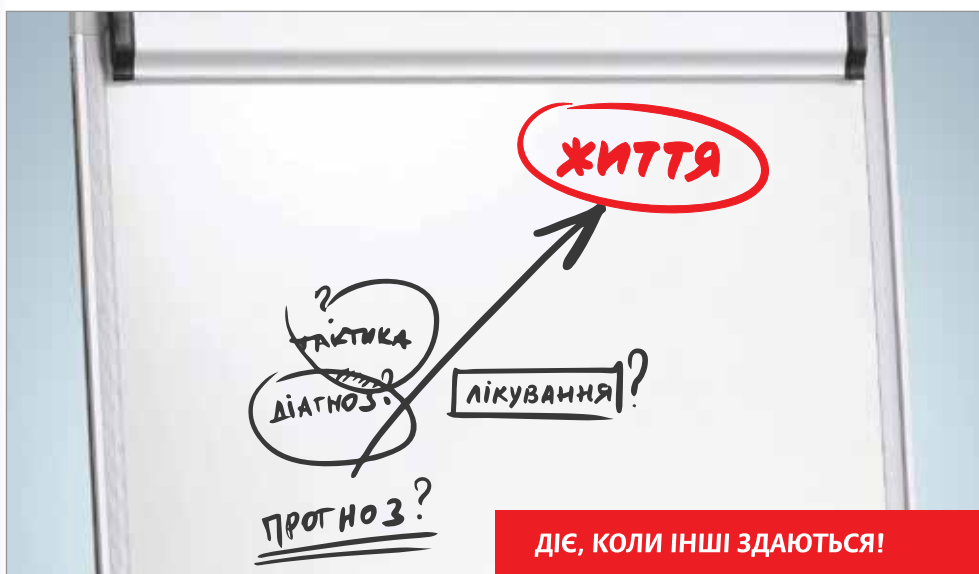
За наявності септичного шоку призначити антибіотик слід протягом 1 год після розпізнавання, за його відсутності – впродовж 3 год, якщо побоювання щодо інфекції не зникають. У кожному випадку перед призначенням антибіотиків варто обґрунтувати дію в історії хвороби (група А, В – щоденник із відповідальним лікарем або завідувачем відділення в робочий час, група С (резерв) – тільки консилиум). Також необхідно взяти посів із джерела бактеріальної інфекції, зробити бактеріоскопію, при цьому важливо врахувати поширені штами в цьому закладі охорони здоров'я.

Обґрунтування призначення антибіотикотерапії при тяжких інфекціях має містити:

- 1) встановлене або з високою ймовірністю підозрюване захворювання бактеріальної етіології та критерії, які враховувалися для призначення антибіотикотерапії;
- 2) назву антибактеріального препарату; зазначається у формі міжнародного непатентованого найменування;
- 3) дозу, лікарську форму, кратність та шлях введення антибактеріального препарату;
- 4) передбачувану тривалість антибіотикотерапії;
- 5) дату наступного перегляду та/або припинення призначеної антибіотикотерапії (через 48-72 год).

Після призначення антибіотика слід обов'язково доповісти на ранковій нараді (кожний випадок застосування антибіотикотерапії).

Емпіричні антибіотики широкого спектра дії призначаються за підозри на сепсис негайно, якщо діагностовано тяжке



ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

**МЕПЕНАМ**  
MEPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г.  
Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

**ПОКАЗАННЯ.**  
Мепенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхогенних інфекцій при микозидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час полової і післяполової інфекції;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менингіту.

Мепенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гаречкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

**ПРОТИПОКАЗАННЯ.**  
Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Також підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого талу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів).

**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.**  
Оральний та вагітальний кандидоз; ангіоневротичний набряк; анафілактична реакція; діарея; блювота; крохот, біль у животі; висип, свербіж, крохот шкіри; запалення, біль, тромбофлебіт; біль у м'язах і суглобах та ін.

\*Доза і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем.  
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.  
Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенем, порошок для розчину для ін'єкцій. Інформація викладена для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання професійної діяльності. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).  
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.11.2023 р.

**МЕПЕНАМ** (меропенем) — антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

**Увага! Нова форма та нові можливості застосування!**

Препарат Мепенем у дозуванні 0,5 г доцільно використовувати:

- Інфекція
- Пневмонія негоспітальна та госпітальна ..... 0,5–1 г
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів ..... 0,5–1 г
- Ускладнені інтраабдомінальні інфекції ..... 0,5–1 г
- Інфекції під час полової та післяполової інфекції ..... 0,5–1 г
- Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин ..... 0,5–1 г

захворювання та/або шок. Швидкість емпіричної терапії та обрання конкретних засобів визначаються клінічною картиною пацієнта з підозрою на сепсис: поширені патогени – грамнегативні (67%), грампозитивні (37%), грибкова флора (16%); місцева мікробіологія; основні джерела – легені, черевна порожнина, серцево-судинна / сечовидна система; тяжкість захворювання – шок, дихальна недостатність, підвищення рівня ПКТ, ризики полірезистентності (ПР) – попередня антибіотикотерапія, попередня колонізація ПР-штамами, тривала госпіталізація.

### У чому полягають особливості застосування деескалаційної стратегії та техніки зниження антибіотикорезистентності?

Деескалація антибіотикотерапії здійснюється на основі клінічного перебігу, даних культури, серійних вимірювань біомаркерів. Деескалація може бути у формі скорочення тривалості терапії, меншої кількості препаратів широкого спектра дії, меншої кількості ліків або комбінації цих втручань.

Персоналізувати рішення щодо призначення антибіотикотерапії допоможе використання таких біомаркерів, як ПКТ. Консенсусом міжнародних експертів щодо оптимізованого клінічного використання (2019) запропоновано три модифіковані алгоритми раціонального використання антибіотиків під контролем ПКТ для пацієнтів із легким, середнім і тяжким ступенями тяжкості захворювання, які дозволяють знизити кількість антибіотиків, а також забезпечити меншу кількість побічних ефектів та покращення клінічних результатів. Алгоритми включають такі пункти: сумнівна бактеріальна інфекція в пацієнтів середнього ступеня тяжкості (не перебуває у відділенні інтенсивної терапії); визначається за допомогою оцінки за шкалами (наприклад, qSOFA, MEDS, NEWS); передбачає утримання від антибіотикотерапії, розгляд діагностичних тестів для встановлення діагнозу чи використання антибіотиків з огляду на клінічний стан; розгляд проведення другого тесту ПКТ через 6-24 год перед випискою пацієнта додому; при підозрюваній бактеріальній інфекції слід використовувати емпіричну антибіотикотерапію з огляду на клінічний стан, розглянути інші діагностичні тести чи використання антибіотиків з огляду на клінічний стан; визначати ПКТ кожні 24-48 год для моніторингу та припинення антибіотикотерапії, якщо ПКТ <0,25 мкг/л або знижується на 80%; розглянути друге визначення ПКТ через 24 год для припинення антибіотикотерапії, якщо рівень ПКТ усе ще <0,25 мкг/л. З обережністю – хворим з імунодепресією (включаючи ВІЛ), муковісцидозом, панкреатитом, травмою, вагітністю, великим об'ємом переливань крові, малярією. Керування антибіотикотерапією з огляду на показники ПКТ не слід застосовувати до пацієнтів із хронічними інфекціями (абсцес, остеомиєліт, ендокардит тощо).

Багато переваг має стратегія нетривалого курсу, до якої належать зменшення розвитку резистентності до антибіотиків, токсичності для органів, ускладнень, пов'язаних із центральним катетером, включаючи ускладнення, кровотечу, попередження взаємодії лікарських засобів, зниження витрат і підвищення ефективності, покращення зручності та дотримання режиму лікування.

До факторів, що впливають на ухвалення рішення про нетривалі чи тривалі курси антибіотикотерапії, належать характеристика мікроорганізмів – можливість розвитку генералізованої інфекції, поведінка

й утворення біоплівки, кінетика росту, характер чутливості мікроорганізмів (мультирезистентні – MDR, з екстенсивною резистентністю – XDR, панрезистентні – PDR), характеристики пацієнта – імунний статус (наприклад, ВІЛ, автоімунні захворювання), супутні захворювання (наприклад, цироз), сторонній матеріал, місце отримання – госпітальна чи позагоспітальна, характеристика інфекції – тривалість інфікування, джерело інфекції (наприклад, недостатній кровоток), тяжкість захворювання (наприклад, шок, тяжкий сепсис), наявність погано проникаючих ділянок (наприклад, центральна нервова система, простата, погано васкуляризована тканина й ендovasкулярна вегетація), наслідки ефективності / невдачі терапії, відповідь на терапію, антимикробні властивості – бактерицидні/бактеріостатичні, біодоступність препарату в місці інфікування (монотерапія проти комбінованої терапії), контроль джерела чи викорінення тощо.

Нещодавнє рандомізоване клінічне дослідження за участю 504 пацієнтів (170 були включені до групи тривалості антибіотикотерапії під контролем СРБ, 169 – до групи 7-денної антибіотикотерапії та 165 – до групи 14-денної антибіотикотерапії) показало, що серед дорослих із неускладненою грамнегативною бактерією 30-денні показники клінічної невдачі при тривалості лікування антибіотиками під контролем СРБ та фіксованому 7-денному лікуванню не поступалися фіксованому 14-денному лікуванню (von Dach E., Albrich W.C., Brunel A. et al., 2020).

У 2022 році проведено апостеріорний аналіз ретроспективного спостережного дослідження пацієнтів із сепсисом із використанням національної бази даних Японії за період із 2010 по 2017 рік (>896 тис. пацієнтів) із метою оцінити зв'язок нетривалого курсу антибіотиків із 28-денною смертністю порівняно із тривалішим курсом. Аналіз продемонстрував, що 28-денна смертність виявилася значно нижчою в групі нетривалого курсу, хоча за такого курсу спостерігався вищий рівень повторного початку прийому антибіотиків (Takahashi N., Imaeda T. et al., 2022).

Також свою ефективність довела тривала чи безперервна інфузія меропенему порівняно з періодичною інфузією. Меропенем (наприкладі препарату Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій по 0,5 та 1,0 г, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер\* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів) – антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій. За даними дослідження, тривала інфузія меропенему пов'язана зі швидшою ерадикацією збудника, вищим рівнем клінічного поліпшення та нижчою смертністю, тому, за висновком дослідників, рекомендується хворим із тяжкою інфекцією або інфікованим менш чутливими мікробами (Yu Z., Pang X. et al., 2018).

Сьогодні важливо стандартизувати призначення антибіотиків, оскільки часто навіть у межах однієї лікарні спеціалісти можуть мати різні думки щодо антибіотикотерапії. Отже, в закладі охорони здоров'я має детально прописуватися адміністрування призначення антибіотиків для лікування певних інфекцій. Наприклад:

- меропенем: інфекційні хвороби, пов'язані з наданням медичної допомоги у відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії; тяжкий сепсис; інфекційні захворювання, спричинені продуцентами β-лактамаз розширеного спектра; гострий деструктивний панкреатит; менінгіт;

- лінезолід: захворювання, зумовлені MRSA, різноманітної локалізації (крім ангиогенних і органів сечовидільної системи), в т. ч. спричинені штамми зі зниженою чутливістю до ванкомицину (MIK >1 мкг/мл), у комбінованій терапії вентилятор-асоційованої пневмонії, пов'язаних із наданням медичної допомоги інфекційних хвороб шкіри, м'яких тканин; існує ризик лікарської взаємодії.

При складанні адміністрування слід зауважити, що β-лактами (пеніциліни, цефалоспори, карбапенеми, монобактами), аміноглікозиди, макроліди, фторхінолони, кліндаміцин, триметоприм/сульфаметоксозол, хлорамфенікол є неефективними щодо грампозитивних резистентних інфекцій.

Водночас ефективною антибіотикотерапією резистентної грампозитивної флори, зокрема MRSA, є глікопептиди (тейкоплатин, ванкомицин), оксазолідони (лінезолід), циклічні ліпопептиди (даптоміцин), гліцілантибіотики (тайгециклін). Серед цих антибіотиків лише лінезолід (наприкладі препарату Лінезолідин виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер\* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів)) наявний як в ін'єкційній, так і в таблетованій формі, що дозволяє використовувати його в ступінчастій терапії і раніше переводити пацієнта

на пероральний прийом препарату. Також слід додати, що лінезолід є дієвим щодо ванкомицинорезистентних ентерококів (VRE).

За результатами дослідження (2023) підтверджено ефективність лінезоліду при лікуванні грампозитивних резистентних інфекцій у критично хворих дорослих (абсолютна більшість пацієнтів були або вилікувані, або мали покращення) (Aijia Ma, Meiling Dong, Jiangli Cheng et al., 2023).

Під час порівняння лінезоліду та ванкомицину в обох препаратах виявляється однакова клінічна ефективність, проте згідно з мета-аналізом (2022) лінезолід має менше побічних ефектів. Слід зауважити й те, що вартість курсу лікування Лінезолідом набагато доступніша (при призначенні Лінезолідину – перші 2 доби в/в, згодом – 5 діб у таблетованій формі проти ванкомицину 1 г 2 р/добу протягом діб\*\*).

Перегляд (TIME-OUT) і деескалацію антибіотикотерапії слід робити за оновленим стандартом адміністрування антибіотикотерапії 2023 року. В усіх клінічних випадках необхідно спрямувати емпіричне лікування до вибору антибактеріальної монотерапії. Емпіричне призначення декількох антибактеріальних препаратів із лікувальною метою слід упродовж 72 год замінити одним антибактеріальним препаратом. Оцінку доцільності продовження антибіотикотерапії необхідно проводити кожні 48-72 год.

Отже, сьогодні антибіотикорезистентність – глобальна проблема, що продовжує зростати. Шляхами її зменшення є призначення антибіотиків лише пацієнтам із бактеріальною інфекцією, обрання ефективного антибіотика (чи комбінації) з урахуванням паспорту відділення та мікробіологічних даних. Важливою є стандартизація підходу. Пацієнтам із неускладненою інфекцією бажано обирати нетривалі курс антибіотикотерапії (7 днів). Деескалацію або відміну антибіотика слід проводити через 48-72 год.

Підготував **Олександр Соловійов**



**Сучасна зброя проти резистентної грампозитивної флори**

- **Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE<sup>1</sup>**
- **Високий профіль тканинної penetрації<sup>2</sup>**
- **Високий профіль безпеки<sup>3</sup>**

Діюча речовина: лінезолід. 1 мл розчину містить лінезолід 2 мг; 1 таблетка містить лінезолід у перерахуванні на 100% речовину 600 мг. Лікарські форми: розчин для ін'єкцій, таблетки, покриті плівковою оболонкою. Фармакологічна група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X03. **Клінічні характеристики.** Показання: Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: носоглоточна (госпітальна) пневмонія; нетривалі пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структури; інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкомицину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолід не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають препарати, що приймають моноаміноксидазу А та В (включаючи фенелзин, токарбаскід, селегін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. **Побічні реакції.** Кожний день або грибові інфекції; головний біль, перверсія смаку; діарея, нудота, блювання та ін. Wunderink RG et al. Clin Ther. 2003; 25: 980–992. Рандомізоване, подвійне сліпе, мультицентрове, мультинаціональне дослідження (нозоглоточна пневмонія, G23 пацієнт, включно BANI, Venetk). Kambhampati NM, Dasu KM, Swanson RH. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004; 188: 760–766. Клінічна ефективність лінезоліду в/в ванкомицину при інфекції шкіри. [Міжклінічний випуск] комюніке. <sup>2</sup> Geel et al. AAC 2001 45:1843-5. Gorpal Rao Get al. JAC 2001; 48:931-2. Perry CM & Jarvis B. Drugs 2001; 61:525-51. Conte J. et al. AAC 2002; 44(5):1475-80. Lamer S. et al. AAC 1993; 37(2):281-6. <sup>3</sup> Див. Інструкції для мед. застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для ін'єкцій та Лінезолідин, таблетки, покриті плівковою оболонкою. Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для ін'єкцій та Лінезолідин, таблетки, покриті плівковою оболонкою. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Випуск лікарських засобів відбувається в умовах GMP на сучасному обладнанні на АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сахарно-Гоголівська 139 та АТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська 6/6. Р. Л. № UA/17248/01/01 невідомої дії з 15.12.2016 р., № UA/14297/01/01 невідомої дії з 11.12.2019 р. Інформація викладена для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.11.2023 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua



\* Роздрібний аудит Sale out Системи дослідження фармацевтичного ринку Pharmxplorer.

\*\* Проксіма Рісерч Інтернешнл, березень 2023 р.

\*\*\* Порівняно з найдоступнішим генеричним ванкомицином, ціни з tabletki.ua станом на 19.12.2023.

## Раціональне застосування пероральних β-лактамів як запобіжник поширення антибіотикорезистентних бактерій



Я.О. Дзюблик

У світі щороку (із 2020 року) 12-18 листопада проводиться Всесвітній тиждень обізнаності щодо антибіотиків (АБ). Головне завдання – розповісти про небезпеку самолікування АБ, а також пропагувати відповідальне ставлення до їх призначення. З кожним роком антимікробні препарати втрачають свою ефективність через неправильне їх застосування; бактерії видозмінюються через невиправданий прийом засобів і стають стійкішими до них. Лікувати бактеріальні хвороби стає усе складніше.

17-18 листопада відбувся VI Міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP!, де медичні експерти в своїх доповідях пояснювали, чому не варто вірити в міфи про АБ, для чого потрібні стандарти медичної допомоги, що в них змінили COVID і війна, а також розповідали про небезпеку неконтрольованого використання АБ, самолікування ними, побічні ефекти, ефективне відновлення після курсу антибіотикотерапії (АБТ).

Доповідь провідного наукового співробітника Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ), доктора медичних наук, професора Ярослава Олександровича Дзюблика була присвячена одному з підходів, який здатен запобігти поширенню антибіотикорезистентних бактерій, – раціональному застосуванню пероральних β-лактамів.

У цьому огляді надано ключові положення його доповіді у форматі «запитання – відповідь».

### Наскільки актуальною наразі та загрозливою в перспективі є проблема антибіотикорезистентності (АБР)?

АБР крокує світом із загрозливою швидкістю. Про глобальний масштаб цієї проблеми свідчать такі цифри: щороку в результаті АБР-інфекцій помирають

2300 пацієнтів у США, 2500 – у країнах Європи; 1 дитина гине кожні 9 хв унаслідок АБР-бактерій в Індії; в Європі фіксується 40 000 інфекцій/рік із найпоширенішими бактеріями із множинною АБР; 20 000 інфекцій/рік із бактеріями, стійкими до одного чи декількох АБ, фіксуються в США.

Якщо нічого не робити якнайшвидше (не контролювати обіг АБ, не впроваджувати раціональне використання АБ не лише в медицині, а й у сільському господарстві, ветеринарії), вже в 2050 році від хвороб, спричинених бактеріями, стійкими до наявних АБ, кожні 3 секунди гинутьиме 1 людина.

### Якими є першочергові завдання клініциста з огляду на зазначену проблему?

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) на сьогодні чітко окреслює напрямки руху, за якими можна здійснювати контроль АБР. Зокрема, є ті, які мають запроваджувати безпосередньо клініцисти: застосування всіх постулатів раціональної АБТ, обґрунтовані призначення та відміна АБ, застосування септиків, антисептиків, використання профілактичних стратегій – імунізації тощо. Важливою є роз'яснювальна робота з пацієнтами: пояснення правил прийому АБ, наслідків порушення рекомендацій, зокрема загрози виникнення АБР, а також інформування щодо профілактичних заходів (гігієни рук, вакцинації тощо). Саме рух у цьому напрямку може зробити вагомий внесок в обмеження розповсюдження АБР.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1513 від 23.08.2023 року «Раціональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» запроваджено стандарти раціональної АБТ на самперед для стаціонарної медичної допомоги, а також окреслено використання АБ в амбулаторних умовах, де зазначено наявність посади клінічного фармацевта та його роль у призначенні антиінфекційних препаратів, обмеження емпіричної АБТ, необхідність отримання матеріалу для мікробіологічного дослідження до початку АБТ, стратифікація пацієнтів з інфекційною патологією з урахуванням

факторів ризику АБР, упровадження груп АБ за системою AWARe (Access. Watch. Reserve – класифікація антимікробних препаратів ВООЗ).

### Якою є найчастіша причина призначення АБ серед інфекцій дихальних шляхів (ІДШ)?

Актуальною проблемою на сьогодні серед негоспітальних ІДШ залишається пневмонія. В 7% (~45 000 000 людей) населення планети щороку фіксується ця патологія. І це одна із провідних причин інфекційної смертності в усьому світі.

Серед бактеріальних збудників, здатних спричинити пневмонію, переважна роль належить пневмококу (49,9%) та гемофільній паличці (15,3%), але також досить часто ця патологія зумовлюється грамнегативною флорою, в т. ч. проблемною (наприклад, клебсіелою). Їхня резистентність може поставити під загрозу проведення АБТ, тому надзвичайно важливо дотримуватися раціонального призначення АБ.

### Якими є ключові принципи АБТ негоспітальних ІДШ?

Обсяг і структура терапії визначаються тяжкістю перебігу, наявністю коморбідної патології, попереднім прийомом АБ упродовж останніх 3 міс.

АБТ має призначатися пацієнтам обґрунтовано – із вагомою підозрою або встановленим діагнозом бактеріальної інфекції.

Системну АБТ необхідно використовувати залежно від тяжкості стану пацієнта: на амбулаторному етапі слід віддавати перевагу пероральним препаратам, у стаціонарі – парентеральному введенню АБ.

Якщо перебіг інфекції тяжкий, не варто зволікати із призначенням АБ: розпочинати АБТ упродовж 1 год за підозри на сепсис або в разі наявності критеріїв високого ризику.

Під час обрання АБ варто враховувати регіональні дані АБР.

Важливо зазначити, що системна АБТ при своєчасному призначенні та адекватному виборі АБ значно поліпшує прогноз.

### Яке місце мають β-лактамі АБ у профілактиці АБР?

Пероральні β-лактамі – це препарати вибору для АБТ амбулаторних бактеріальних негоспітальних ІДШ. У фокусі сьогодишньої доповіді – пеніциліни та цефалоспорины, адже всі провідні світові

**АМОКСИЛ**  
**АМОКСИЛ-К**  
**ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР**  
для лікування інфекцій в амбулаторній практиці

**АМОКСИЛ-К 1000.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксицилін (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі клавуланату) 125 мг.  
**АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксицилін тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш клавуланату і мікрокристалічної целюлози з опівводненнями (Е13) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг.  
**Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтвержене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліт, укуси тварин, тяжкі дерматологічні абсцеси з поширеним септолізом; інфекції вух, носу та глотки, у т.ч. отомієліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамічних агентів (у т.ч. цефалоспоринов, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтячки або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імуна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. **Травний тракт:** діарея, нудота, блювотка. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). З боку шлунку та сечовидільної системи: гострий інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату та/або до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (у т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамічних агентів (у т.ч. цефалоспоринов, карбапенемів або монобактамів). Інфекційні мононуклеоз та лейкомоє реакції лімфатичного типу. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагайдацького, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
**ARTERIUM**

клінічні настанови щодо лікування негоспітальної пневмонії, зокрема за легкого перебігу, саме ці групи препаратів виводять на перший план. Їхніми представниками є амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефдінір (цефалоспорин III генерації для перорального прийому).

Згідно з класифікацією AWARe, амоксицилін та амоксицилін/клавуланат належать до групи доступу А, а цефдінір – до групи спостереження В.

Для стартової АБТ негоспітальної пневмонії з легким перебігом рекомендований такий підхід при виборі АБ:

- для пацієнтів без супутньої патології за відсутності лікування АБ протягом останніх 3 міс препаратом вибору є амоксицилін;
- у хворих із супутньою патологією та/або в разі наявності лікування АБ протягом останніх 3 міс препарат вибору – амоксицилін/клавуланат. Як альтернативний препарат у цій групі також може бути застосований цефдінір з огляду на високий ризик продукції β-лактамаз збудниками, що викликали захворювання.

### Які доступні та якісні представники β-лактамів є на ринку України? Які їхні основні характеристики та переваги?

Серед доступних і якісних генеричних представників β-лактамів, які наразі присутні на вітчизняному ринку, можна відмітити АМОКСИЛ (амоксицилін), АМОКСИЛ-К, 3-ДІНІР (цефдінір) від корпорації «Артеріум», що на сьогодні є лідером\* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів у нашій країні. Україна дотримується світових трендів, адже >70% АБ, які використовуються в нашій державі, – генеричні препарати. Це дозволяє мінімізувати витрати в системі охорони здоров'я, зберегти високу ефективність лікування.

Амоксицилін (АМОКСИЛ, таблетки по 250 мг, 500 мг) – бактерицидний АБ широкого спектра дії, який добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), має біодоступність 85-90%. Це забезпечує високі концентрації препарату в плазмі та вогнищі ураження, що сприяє досягненню основного фармакодинамічного ефекту. Препарат проходить через плацентарний бар'єр, виділяється в грудне молоко. Період напіввиведення складає 1-1,5 год. Звичайна рекомендована доза амоксициліну в Україні – 1500 мг/добу в дорослій практиці.

Амоксицилін/клавуланат (препарат АМОКСИЛ-К, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 625 мг, 1000 мг) – захищений пеніцилін. Клавуланова кислота зв'язує бактеріальні β-лактамази та в такий спосіб захищає β-лактаме кільце амоксициліну від руйнування. У проведених дослідженнях біоеквівалентності генеричного лікарського засобу АМОКСИЛ-К було продемонстровано його біоеквівалентність оригінальному препарату (Артіш Б.І. і співавт., 2017).

### Які рекомендовані дози амоксициліну та амоксициліну/клавуланату?

В педіатричній практиці АМОКСИЛ рекомендований дітям з масою тіла

<40 кг у дозі 40-90 мг/кг/добу щоденно за 3 прийоми або від 25 мг до 45 мг/кг/добу за 2 прийоми. Максимальна добова доза для дітей становить 100 мг/кг. Для дорослих та дітей масою тіла >40 кг добова доза складає 1500 мг (у 3 прийоми).

В дорослій практиці (діти масою тіла ≥40 кг) АМОКСИЛ-К зазвичай використовується в дозі 625 мг (500 + 125 мг) 3 р/добу чи 1000 мг (875 + 125 мг) 2 р/добу. Для дітей із масою тіла від 25 до 40 кг добова доза складається з розрахунку 25 мг/3,6 мг/кг – 45 мг/6,4 мг/кг/добу (в 2 прийоми).

### Цефдінір – відносно нова для України молекула серед представників цефалоспоринів III генерації. В чому полягає особливість цефдініру?

На прикладі 3-ДІНІРУ, капсули по 300 мг, порошок для оральної суспензії 250 мг / 5 мл, який нещодавно з'явився в Україні, можна сказати, що унікальна структура молекули цефдініру забезпечує його стійкість до >13 β-лактамаз, які продукуються грамнегативними збудниками (Guay D.R., 2002). Варто зазначити, що більшість інших представників цефалоспоринів III-IV генерації не є стійкими до β-лактамаз розширеного спектра (Paterson, Bonomo, 2005; EFSA, 2011).

Цефдінір містить вінілову та амінотіазольну групи. Перша полегшує усмоктування в ШКТ без етерифікації, тому біодоступність не залежить від прийому їжі (Sader H., 1992; Garcia-Rodriguez J.A. et al., 1995); друга – підвищує афінність до пеніцилін-зв'язувальних білків, посилює протимікробну активність (Romano A. et al., 2015; Zasowski E.J. et al., 2015).

Цефдінір активний проти грамположитивних (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) та грамнегативних (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*) збудників (включно зі штамми, які продукують β-лактамази). У разі перорального прийому препарат створює високі терапевтичні концентрації у тканинах дихальних шляхів (мигдалики, носові пазухи, слизова бронхів, легень), забезпечує найкращий рівень МПК до основних збудників.

### Які рекомендовані дози цефдініру?

Цефдінір схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA), а також зареєстровано в Україні для лікування інфекційних захворювань дихальних шляхів, шкіри, м'яких тканин. У пульмонологічній практиці для дорослих цефдінір рекомендований у дозі 300 мг кожні 12 год; тривалість лікування становить 10 діб. Для терапії хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) можна використовувати одноразовий прийом на добу дози 600 мг протягом 10 діб. Важливим для цефдініру (3-ДІНІРУ) є також те, що вживання їжі не впливає на його ефективність.

### Які переваги цефдініру за інфекцій нижніх дихальних шляхів?

3-ДІНІР може бути застосований як альтернатива препаратам першої лінії, у т.ч.

при загостренні ХОЗЛ, негоспітальній пневмонії, особливо за інфекцій, зумовлених *H. influenzae* і *M. catarrhalis*.

Оскільки молекула цефдініру характеризується низькою гепатотоксичністю, він може застосовуватися в пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки, а структурна відмінність від амоксициліну дозволяє рекомендувати цефдінір за алергії на пеніциліни.

Важливим підтвердженням ефективності цефдініру (3-ДІНІРУ) як перорального компонента ступінчастої терапії (Lojanarivat B. et al., 2019). А для педіатричного сегмента, де важливим критерієм є смакова привабливість препарату, 3-ДІНІР у формі пероральної суспензії має найкращий показник (Sader H.S., Jones R.N., 2007).

### Яка роль правильного призначення β-лактамів у запобіганні АБР?

Ризик розвитку АБР (як і ефективність терапії) залежить від правильної дози препаратів. Звичайні дози β-лактамічних АБ розраховані на лікування інфекцій, спричинених чутливою флорою. При потенційній резистентності мікроорганізму дози можна збільшувати з огляду на рекомендації міжнародних настанов. Загалом вибір дози залежить від очікуваних патогенів, а також їхньої чутливості до АБ, тяжкості захворювання, локалізації інфекції, віку, маси тіла, функції нирок хворого.

Помилки у виборі оптимальної дози АБ можуть полягати як у недостатній, так і в надмірній дозі призначеного препарату, а також у неправильному обранні інтервалів між введеннями. Якщо доза АБ

не створює в крові та тканинах дихальних шляхів МПК, необхідної для пригнічення основних збудників інфекції, це не лише стає однією із причин неефективності терапії, а й створює реальні передумови для формування резистентності мікроорганізмів.

Неправильний вибір інтервалів між введеннями АБ може бути зумовлений складнощами прийому препаратів в амбулаторних умовах, негативним настроєм хворих та, на жаль, необізнаністю лікаря щодо деяких фармакодинамічних і фармакокінетичних особливостей препаратів, які мають визначати режим їхнього дозування. Варто виявляти ці ризики, а також докласти зусиль для їхнього усунення.

Наостанок спікер підкреслив, що пероральні β-лактами є особливо важливими в ліванні пацієнтів із негоспітальними ІДШ за їхнього легкого перебігу. Вони мають чудові фармакокінетичні властивості, які сприяють створенню високих концентрацій препаратів у легенях і бронхах, що забезпечує високу клінічну ефективність, доведену багатьма дослідниками. Високий рівень безпеки та зручність прийому роблять їх препаратами вибору для амбулаторних пацієнтів. І саме пероральні β-лактами рекомендовані вітчизняними та міжнародними настановами для лікування хворих із негоспітальною пневмонією та загостренням ХОЗЛ.

Поводимося з АБ відповідально – збережемо АБ для наступних поколінь лікарів і пацієнтів.

Підготувала **Олена Костюк**



**ПРЕМ'ЄРА В 3D**  
РЕКОМЕНДОВАНО ДЛЯ СІМЕЙНОГО ПЕРЕГЛЯДУ

**ДІЄВИЙ**  
ЦЕФАЛОСПОРИН 3-ГО ПОКОЛІННЯ

**ДОРЕЧНИЙ**  
ПРИ БІЛЬШОСТІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ\*

**ДОСТУПНИЙ**  
ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ В УКРАЇНІ\*\*

**3D нір**

**6 МІСЯЦІВ ДІТЯМ**

**3-ДІНІР (cefdinir):** 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакологічна група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибактеріальні засоби. Цефалоспорины третьего поколения. **Цефдінір.** Код АТХ J01D 015. **Показання.** Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамми мікроорганізмів, таких як негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. **Загальна добова доза** для всіх інфекцій становить **600 мг**. **Дозування 1 раз на добу протягом 10 діб** настільки ж ефективно, як і дозування **2 рази на добу**. **Противопозачняння.** Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду. 3-ДІНІР у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років. **Побічні реакції.** сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, гранулоцитопенія, нейтропенія, печінкова недостатність, гострий гепатит, порушення функції нирок, токсична нефропатія, висипання, свербіж шкіри, анафілактичні реакції, кон'юнктивіт, гарячка, підвищення АСТ, алмаїзи у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі, вагінальний кандидоз, вагініт, свербіж до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астена. **Виробник:** ПАТ "Київмедпрепарат" (пакування з іп білк фірми-виробника ФармаВижі Санат ве Тікарет А.С., Туреччина), Україна. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП ЦА/17823/01/01 від 17.12.2019 до 17.12.2024

**3-ДІНІР (cefdinir):** 5 мл суспензії містять цефдініру 250 мг. **Лікарська форма.** Порошок для оральної суспензії. **Фармакологічна група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины III поколения. Код АТХ J01D 015. **Показання.** Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамми мікроорганізмів, таких як негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, гострий бактеріальний середній отит. Для всіх пацієнтів віком від 6 місяців до 12 років разова доза препарату становить 7 мг/кг маси тіла, або 0,14 мл суспензії на 1 кг маси тіла, максимальна добова доза – 600 мг на добу. **Противопозачняння.** Препарат протипоказаний пацієнтам з відомою алергією на антибіотики цефалоспоринового ряду. **Побічні реакції.** Діарея, висип, бльовання, кандидоз м'яких тканин, біль в епігастральній ділянці, лейкопенія, вагінальний кандидоз, вагініт, атипові випороження, диспепсія, гіперкінезія (підвищена м'язова активність), підвищення рівня АСТ, макулопапульозний висип, нудота. **Заявник:** ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. **Виробник:** Сієнс Лабораторієс Пвт. Лтд., Індія. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП ЦА/17849/01/01 від 27.12.2019 до 27.12.2024

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення в виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.12.2023 р.

\* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу 3-ДІНІР, капсули, порошок для оральної суспензії.

\*\* Перший зареєстрований в Україні лікарський засіб з діючою речовиною цефдінір, що з'явився для продажу в Україні станом на липень 2021 року.

Згідно аналітичних даних компанії ТОВ «Проксіма Рісєрч Інтєрнєшнл» від 14 вересня 2021 року.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
**ARTERIUM**

# Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

У формі розчину та мазі

ВІРУСИ

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

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

**Бетадин®**

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

**30** мл

**Бетадин®**  
**Betadine®**

Повідон-йод  
мазь **10%**  
**20** г

**Бетадин®** мазь **10%**

Повідон-йод  
мазь **10%**

**EGIS**

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

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

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





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

# Застосування повідон-йоду під час сезонного спалаху SARS-CoV-2 та грипу

Згідно із прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом сезону грипу 2023-2024 рр. очікується продовження персистенції SARS-CoV-2 та спалах грипу з можливим одночасним інфікуванням вірусами SARS-CoV-2 і грипу [6]. Крім проведення вакцинації, експерти міжнародних організацій підкреслюють доцільність покращення загального здоров'я, що нерозривно пов'язано зі станом ротової порожнини та глотки [13, 14]. Дисбаланс фізіологічного мікробіому в ротоглотці з подальшою колонізацією патогенними мікроорганізмами (вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими) здатний спричинити різноманітні захворювання, як-от локальні ураження у вигляді болю, карієсу, пародонтозу, гінгівіту, а також сприяти розвитку такої системної патології, як застуда, грип, COVID-19 [13, 14].

Одним із результативних способів боротьби з патогенними мікроорганізмами та дієвим методом підтримання здорового мікробіому ротоглотки є використання антисептиків. Серед їхнього великого різноманіття виокремлюють повідон-йод, який довів свою результативність у хірургії, ортопедії, стоматології, забезпечуючи ефективне лікування локальних запальних процесів і дбайливий догляд за ранами. Згідно з результатами останнього метааналізу 16 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), професійне застосування антисептиків визнано найдієвішим ад'ювантним способом нівелювання перімплантажного мукозиту порівняно із використанням системних антибіотиків і пробіотиків [11].

## Мікробіологія ротоглотки: ключові особливості

Порожнина рота, ротоглотка – резервуари для широкого спектра потенційно патогенних мікроорганізмів, у т. ч. грампозитивних (штами *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*) і грамнегативних (*P. aeruginosa*, штами *Neisseria* та *Klebsiella*, *E. coli*, *Bacteroides*) бактерій, вірусів (цитомегаловірус, вірус простого герпесу, вірус вітряної віспи, SARS-CoV-2), а також грибів (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, штами *Aspergillus* й *Mucormycosis*). Окрім такого різноманіття, іншою важливою особливістю орального мікробіому вважають здатність мікроорганізмів до об'єднання та утворення біоплівки, що надає їм змогу протистояти несприятливим умовам навколишнього середовища, в т. ч. дії антибіотиків та антисептиків. Саме тому під час вибору антисептичного засобу для перорального застосування доцільно обирати речовини із широким спектром дії, який розповсюджується на бактерії, гриби, віруси та біоплівки. Саме такі властивості має повідон-йод [12].

## Мультитаргетність – «візитівка» повідон-йоду

В багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях доведено широку антимікробну

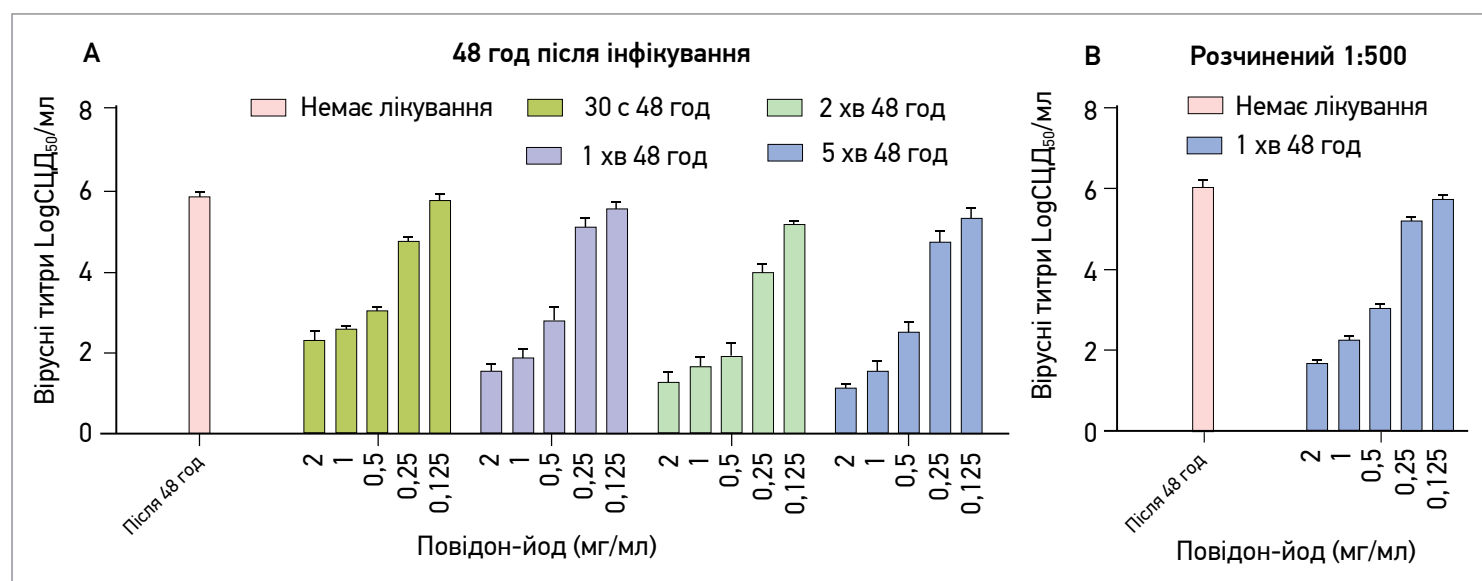


Рис. 1. Вплив різноманітних концентрацій повідон-йоду на SARS-CoV-2 [26]

дію повідон-йоду, яку пояснюють багатогранним механізмом дії: він не тільки порушує цілісність клітинної оболонки бактерій, а й посилює окисні процеси, змінює внутрішньоклітинний метаболізм, інгібує активність ферментативних систем патогенів [2]. Механізм віруліцидної дії повідон-йоду також обумовлений здатністю цього антисептика дестабілізувати мембранну оболонку вірусу, зумовлювати лізис вірусних білків, порушувати синтез білка, руйнувати вірусні нуклеопротеїни, змінювати метаболічні шляхи, спричиняючи незворотні ушкодження вірусу [5, 21]. Крім того, вільний йод поглинає вільні радикали, забезпечуючи в такий спосіб протизапальну дію за вірусних інфекцій [2, 5, 21].

Доведено, що повідон-йод ефективно знищує грампозитивні та грамнегативні бактерії, спори бактерій, грибів, найпростіших, а його антимікробний спектр дії достовірно перевищує такий хлоргексидину, октенідину, полігексаніду [19]. *In vivo* повідон-йод виявляє значну бактерицидну активність щодо метицилінрезистентного золотистого стафілокока (MRSA), синьогнійної та гемофільної паличок, *in vitro* пригнічує життєдіяльність високорезистентного *E. faecium*, коагулазонегативних стафілококів, штамів *Proteus*, *Serratia* та *Pseudomonas* [15].

Велике клінічне значення має здатність повідон-йоду руйнувати біоплівки, сформовані як бактеріями

(MRSA, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*), так і грибами (*C. albicans*, *C. auris*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *A. fumigatus*) [3].

Полоскання порожнини рота повідон-йодом – запорука загибелі значної кількості вірусів: ротавірусу, аденовірусу, вірусів поліомієліту, епідемічного паротиту, герпесу, краснухи, грипу, імунодефіциту людини [8], у т. ч. SARS-CoV-2 [9, 10, 25, 26]. Віруліцидна активність повідон-йоду щодо оболонкових і безоболонкових вірусів значно перевищує таку інших широко відомих антисептиків, у т. ч. бензетонію хлориду, бензалконію хлориду, хлоргексидину глюконату й алкілдіаміноетилгліцину гідрохлориду [17]. Доведено, що повідон-йод запобігає прикріпленню SARS-CoV-2 до тканин ротоглотки, знижує уміст вірусних частинок у слині, дихальних шляхах [5]. Оскільки інші антисептики не мають значної віруліцидної дії проти SARS-CoV-2, застосування повідон-йоду з метою інактивації цього вірусу вважається критично важливим [5]. Нині використання повідон-йод-вмісних ополіскувачів підтримується в усьому світі як профілактичний захід для зменшення передачі SARS-CoV-2 [5].

Така мультитаргетність дії повідон-йоду – його «візитівка», що, з одного боку, забезпечує високу протимікробну, противірусну, протифунгальну активність й унеможлиблює розвиток прямої та перехресної антибіотикорезистентності, з іншого –

значно відрізняє повідон-йод від інших антисептиків, які мають усього один механізм дії, зазвичай пов'язаний з порушенням цілісності бактеріальної стінки [12].

## Повідон-йод-вмісний ополіскувач проти вірусу SARS-CoV-2 / грипу: перемога антисептика

Віруліцидна активність повідон-йоду підтверджена в декількох експериментальних дослідженнях. В одному з них досліджували віруліцидну та цитотоксичну дію різноманітних концентрацій повідон-йоду в культурах клітин Vero та Calu-3 проти SARS-CoV-2 через 30 с, 1; 2; 5 хв після внесення антисептика [26]. Забір культуральної рідини для проведення полімеразно-ланцюгової реакції та визначення середньої цитопатогенної дози (СЦД<sub>50</sub>) з метою оцінки віруліцидного й цитопатичного ефектів проводили через 48 год після інфікування. Встановлено, що вірусне навантаження при однаковій тривалості контакту з антисептиком знижувалося зі збільшенням концентрації повідон-йоду (2; 1; 0,5; 0,25 і 0,125 мг/мл) (рис. 1). Динаміка зниження вірусного навантаження за різної тривалості контакту з антисептиком (30 с, 1; 2; 5 хв) мала схожу характеристику за використання розчинів повідон-йоду з концентрацією 2 і 1 мг/мл. Незважаючи на те що

Продовження на стор. 26.

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

# Застосування повідон-йоду під час сезонного спалаху SARS-CoV-2 та грипу

Продовження. Початок на стор. 25.

повідон-йод чинив найсильніший протівірусний ефект у концентрації 2 мг/мл, знижуючи титри SARS-CoV-2 приблизно на 5 Log<sub>10</sub> СЦД50/мл порівняно з контролем, учені не виявили достовірної різниці в зниженні вірусного навантаження, яке спостерігали при застосуванні розчину повідон-йоду з концентрацією 1 мг/мл. Застосування високих концентрацій повідон-йоду протягом тривалого часу не зумовлювало посилення віруліцидного ефекту; використання будь-якого розчину повідон-йоду не супроводжувало виникненням цитопатичної дії. На підставі отриманих даних учені встановили оптимальну концентрацію та часову експозицію антисептика: «Дезінфекція порожнини рота за допомогою повідон-йоду з концентрацією 1 мг/мл протягом 1 хв є ідеальною» [26].

За результатами проспективного РКД наведено докази здатності повідон-йоду пригнічувати активність SARS-CoV-2: одразу після полоскання порожнини рота 1% розчином цього антисептика зазначений вірус був відсутній у мазках у 62,5% хворих, через 45 хв після полоскання – у 37,5% пацієнтів [9]. Наведені показники повідон-йоду значно перевищували результати застосування 1% перекису водню (вміст вірусу до/після полоскання – 18,2% в обох випадках), хлоргексидину (через 45 хв після полоскання – лише 12,5%) та плацебо (в обох випадках – 9,1%) [9].

Автори систематичного огляду 14 випробувань *in vitro* та 9 досліджень *in vivo* визнали повідон-йод найвивченішим ополіскувачем для порожнини рота, а також підкреслили, що повідон-йод-вмісні ополіскувачі – найкращий вибір для передпроцедурального ополіскування в стоматологічному контексті зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 [25]. Слід додати, що в цьому систематичному огляді порівнювали віруліцидну активність різноманітних антисептиків: хлоргексидину, перекису водню, цетилпіридинію хлориду, повідон-йоду [25]. Під час проведення ще одного систематичного огляду підтримано доцільність перипроцедурального застосування повідон-йод-вмісного ополіскувача в стоматології з метою зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 [10]. В нещодавньому опублікованому метааналізі підтверджено високу ефективність 1% повідон-йод-вмісного ополіскувача в зниженні вірусного навантаження SARS-COV-2

| Таблиця. Рекомендації щодо орального / назального застосування повідон-йоду [5, 16, 20]   |                                 |                           |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| Хворі   | Повідон-йод                     |                           |
|   | спосіб застосування             | дозування                 |
| <b>Пацієнти, які</b><br>• мають підтверджену / підозрювану інфекцію SARS-CoV-2;<br>• проходять процедури з високим ризиком, пов'язаним із контактуванням із носовими, оральними виділеннями, глотковим, легневим секретом;<br>• мешкають у зоні спалаху COVID-19;<br>• перебувають без свідомості                 | оральне чи назальне             | кожні 2-3 год до 4 р/добу |
| <b>Медичні працівники до/після контакту із хворим та які</b><br>• доглядають за пацієнтами з підозрюваною / підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2;<br>• беруть участь у процедурах високого ризику із хворими, які надійшли з осередку спалаху COVID-19;<br>• не мають належних персональних засобів захисту (маски) | назальне та оральне             |                           |
| <b>Пацієнти та/або медичні працівники в осередках COVID-19, які беруть участь у проведенні процедур високого ризику, в т. ч. у безсимптомних пацієнтів</b>  | опціонально назальне та оральне |                           |

Примітки: назально: 0,5% розчин повідон-йоду можна вводити в дозі 0,3 мл у кожну ніздрю (бажано за допомогою розпилювача – 2 розпилення для середнього пристрою) або за його відсутності – за допомогою шприца чи крапельниці. Такий спосіб введення асоційовано із потраплянням до організму загальної дози йоду 0,33 мг.

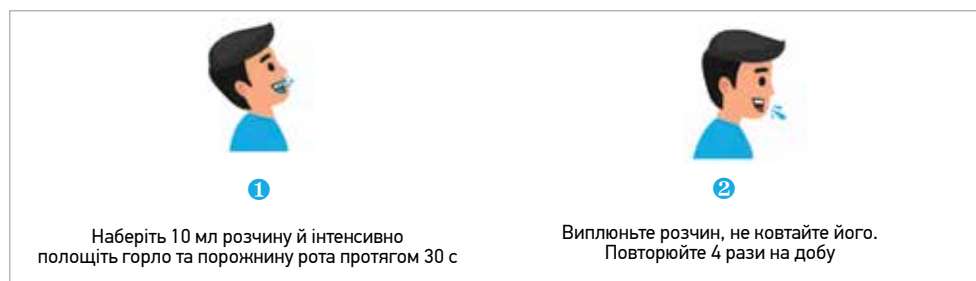


Рис. 2. Застосування повідон-йод-вмісного ополіскувача для полоскання ротоглотки [23]

(відносний ризик (ВР) 3,61; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,03-6,19) порівняно із цетилпіридинію хлоридом (ВР 0,61; 95% ДІ від -1,03 до 2,25) та хлоргексидином (ВР -0,04; 95% ДІ від -1,20 до 1,12), які не змогли довести свою активність проти SARS-CoV-2 [7].

Водночас описано віруліцидну активність повідон-йоду щодо інших вірусів, здатних зумовлювати гострі респіраторні вірусні інфекції, грип, пташиний / свинячий грип [5].

### Ополіскувач із повідон-йодом: безпека

Порівняно з іншими антисептиками полоскання ротової порожнини розчином повідон-йоду переноситься

дуже добре. Дослідження *in vivo* продемонструвало, що тривале застосування 1 та 1,25% повідон-йод-вмісного ополіскувача не подразнює слизової оболонки та не спричиняє появи будь-яких побічних ефектів протягом 28 міс. Ополіскувачі з повідон-йодом не забарвлюють зуби, не зумовлюють змін смакових відчуттів [24]. Доведено таке: незважаючи на системне всмоктування незначної кількості йоду під час застосування повідон-йод-вмісного ополіскувача, функція щитоподібної залози зазвичай не порушується [1]. Призначення повідон-йоду рекомендується уникати особам із гіпертиреозом, дисфункцією щитоподібної залози,

вагітним і жінкам, котрі годують грудьми [15]. Алергія на повідон-йод зустрічається рідко: її поширеність складає усього 0,4% [8].

### Ополіскування порожнини рота та ротоглотки повідон-йодом: кому, як саме, як довго?

Різні країни мають власні рекомендації щодо перорального застосування повідон-йоду для боротьби із SARS-CoV-2/грипом (табл.).

З метою профілактики та лікування болю в горлі передбачається застосування 10 мл 0,5% розчину повідон-йоду, який використовується спочатку для полоскання рота протягом 30 с, потім – для полоскання горла впродовж 30 с [4]. Американська стоматологічна асоціація (American Dental Association, ADA) наполягає на використанні 0,2% розчину повідон-йоду перед усіма стоматологічними процедурами під час пандемії COVID-19 з метою профілактики перехресного зараження стоматологів [18].

Оскільки на цей час готові повідон-йод-вмісні ополіскувачі для рутинного використання відсутні, нині рекомендується розводити базовий 10% розчин повідон-йоду, використовуючи для цього 5 мл 10% повідон-йоду та 100 мл стерильної води чи фізіологічного розчину (рис. 2) [18, 23].

Режим і тривалість застосування повідон-йоду залежать від патології, яку необхідно вилікувати / попередити, а також чутливості достовірних збудників. Застосовувати повідон-йод-вмісні ополіскувачі слід щонайменше протягом 2 тиж або до офіційного оголошення зменшення ризику інфікування SARS-CoV-2/грипом [5].

### Висновки

З огляду на мультитаргетний механізм дії повідон-йоду його комбіновану віруліцидну, протибактеріальну й антифунгіцидну дію, активність щодо вірусів SARS-CoV-2, грипу та інших респіраторних патогенів, полоскання порожнини рота, ротоглотки повідон-йодом (Бетадин®) може бути рекомендовано з метою зниження захворюваності на респіраторні інфекції, що передаються повітряно-крапельним шляхом: гострі респіраторні вірусні інфекції, COVID-19, грип, пташиний / свинячий грип. Протягом сезону грипу 2023-2024 рр. використання повідон-йод-вмісних ополіскувачів доцільне для хворих із першими ознаками застуди / COVID-19, осіб, котрі контактували з пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2, тих, хто планує перебувати / знаходиться в зоні спалаху COVID-19/грипу. Оральне застосування розчинів повідон-йоду необхідно як пацієнтам, так і медичним працівникам перед проведенням стоматологічних втручань / процедур високого ризику, пов'язаних із контактуванням назальним, оральним, легневим секретом. Важливими компонентами успіху є комплаєнс і мотивація пацієнтів, детальне пояснення та опис методики полоскання ротоглотки й розведення 10% розчину повідон-йоду.

Полоскання порожнини рота та ротоглотки розчином повідон-йоду не здатне вилікувати COVID-19/грип, але може значно зменшити поширення вірусів у громаді, на робочих місцях завдяки суттєвому зниженню вірусного навантаження вірусів SARS-CoV-2, грипу.

Список літератури знаходиться в редакції.



# Перспективні методи фармакоterapiї в оториноларингології

2-3 жовтня 2023 року у м. Львів відбулася науково-практична конференція «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвячена 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України. У конференції взяли участь отоларингологи, сурдологи, алергологи, лікарі сімейної медицини й інші фахівці з різних областей України.



Завідувач лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), професор, доктор медичних наук Олег Феодосійович

Мельников мав слово з доповіддю «Дослідження механізмів противірусної дії комплексного препарату Цинабсин».

– Цинабсин – комплексний препарат, створений саме для лікування риносинуситів, який відновлює носове дихання, за рахунок протинабрякової дії, розриджує густий носовий секрет, нормалізує механізми природного очищення порожнини носа та пазух, позитивно впливає на реакції імунітету, особливо місцевого характеру. Цинабсин містить компоненти мінерального (*Cinnabaris, Kalium bichromicum*) та рослинного (*Echinacea, Hydrastis*) походження.

Дослідження *in vitro*, яке проводилося в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології

Таблиця. Відносна частота (%) відхилень та вектор відхилень у впливі препарату Цинабсин у культурі клітин глоткового мигдалика

| Показник     | Кількість відхилень ± 30% | Відносна частота (%) | Вектор відхилення |
|--------------|---------------------------|----------------------|-------------------|
| γ-Інтерферон | 72 із 90 проб             | 80%                  | підвищення        |
| ІЛ-10        | 56 із 90 проб             | 62,2%                | підвищення        |
| ІЛ-1β        | 55 із 90 проб             | 61%                  | зниження          |
| CD16+        | 66 із 90 проб             | 73%                  | підвищення        |
| α-Інтерферон | 70 із 90 проб             | 77,7%                | підвищення        |

ім. О.С. Коломійченка НАМН України», було присвячено вивченню впливу препарату Цинабсин на продукцію клітинами глоткового мигдалика клітинних та гуморальних факторів імунітету та запалення методами молекулярної імунології (визначали інтерлейкіни (ІЛ) 1β, 4 і 10, γ- та α-інтерферон, клітини CD16<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, а також цитолітичну активність природних кілерів).

Дослідження показало, що препарат Цинабсин як у дозі 10 мкг/мл, так і 100 мкг/мл збільшував в культурі клітин число клітин з експресією антигена CD16<sup>+</sup> і частково CD14<sup>+</sup>, активував природні цитотоксичні клітини мигдаликів, знижував продукцію прозапального цитокіну

ІЛ-1β, при цьому підвищував продукцію протизапального цитокіну ІЛ-10 та γ-інтерферону (табл.).

Отже, комплексний препарат Цинабсин модулює противірусну активність та клітини вродженого імунітету, а також активує протизапальні механізми.

Імунологічні дослідження дії Цинабсину в клініці у пацієнтів із гострим ринітом показали, що у хворих на гострий риніт порівняно зі здоровими донорами рівні інтерферонів були вищими в 2-5 разів, як і вміст прозапального цитокіну – інтерлейкіну-1β. Через тиждень від початку прийому препарату Цинабсин виявлено зниження рівня інтерферону-α до рівня його вмісту у здорових донорів, достовірне зниження інтерлейкіну-1β і – інтерферону-γ на ≈50% від вихідного рівня. Отримані дані свідчать про те, що Цинабсин має активний вплив на процеси запалення, знижуючи їхні рівні, а також позитивно впливає на противірусні механізми.

наявність гострого болю в горлі (спонтанний та при ковтанні), відчуття садіння і першіння, що значною мірою порушує якість життя пацієнта.

Важливо пам'ятати, що один із факторів розвитку хронічної патології лімфоглоткового кільця – персистувальна бактеріальна інфекція, що дозволяє бактеріям утворювати біоплівки. Вважається, що більшість мікроорганізмів у природних і штучно створених навколишніх середовищах існує у вигляді біоплівок. Біоплівка – це конгломерат мікроорганізмів, розташованих на будь-якій поверхні, – клітин, прикріплених одна до одної чи до субстрату, вкритих екзополісахаридним матриксом (глікокаліксом), що виробляється самими мікробами для захисту бактерій усередині біоплівки.

Існують 3 основні стадії утворення біоплівки: прикріплення (адгезія), ріст і дисемінація. Із практичного погляду найцікавішою є саме перша стадія – адгезія. Водночас немає переконливих даних щодо ролі біоплівок у розвитку гострої ЛОР-патології.

Чи можливо одним лікувальним засобом одночасно провести етіотропне і патогенетичне лікування, вплинути на віруси та бактерії, надати протизапальну дію, забезпечити захист від потенційних подразників, а також мікроорганізмів? Терапевтичний потенціал мають препарати, вироблені за допомогою низькотемпературної апі-технології, за якої не використовується хімічна обробка, завдяки чому зберігаються всі корисні природні властивості речовин. Ефективним засобом для лікування гострого та хронічного запалення глотки є медичний засіб Апіколд, який містить продукти бджільництва (прополісу), лікарських рослин. До складу Апіколду спрею орального входять екстракт прополісу, гліцерин, олія м'яти перцевої. Засіб чинить антибактеріальну, противірусну, протизапальну, знеболювальну дію, руйнує бактеріальні біоплівки. За 5 хв дії Апіколду спрею орального спостерігається 100% антибактеріальний ефект щодо найпоширеніших антибіотикорезистентних штамів, як-от *S. pyogenes* LO 5674/1, *S. pneumoniae* ATCC49619, *S. aureus* ATCC25213, *H. influenzae* ATCC49247, *M. catarrhalis*.

Флавоноїди прополісу мають потужну дію. Противірусна ефективність прополісу є зіставною з ацикловіром при VZV-інфекції.

Вони зупиняють вивільнення арахідонової кислоти із клітинних мембран, що, своєю чергою, пригнічує активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2, а також блокує активацію гена, відповідального за експресію ЦОГ-2; блокують транскрипцію гена ІЛ-2.

Засіб слід розпилювати на запалену ділянку горла 2-3 р/день. Прополісно-гліцерінова плівка сприяє відновленню слизової оболонки, що запобігає адгезії мікроорганізмів.

Власні дослідження показали, що застосування Апіколду спрею орального в пацієнтів із хронічним запаленням лімфоглоткового кільця запобігає утворенню біоплівок; у разі гострого фарингіту вже на 5-й день лікування сприяє досягненню максимального клінічного ефекту: зменшення гіперемії слизової оболонки ротоглотки на 56,5%, піднебінних мигдаликів на 57,3%, зернистості задньої стінки глотки на 68,4%.

## Апіколд – будь вільним від застуди

Сила лікарських рослин та прополісу  
проти бактерій, грибків та вірусів

**Апіколд мінт** - м'яка судинозвужувальна дія<sup>1</sup>, сприяє відновленню слизової оболонки носа<sup>2</sup>

**Апіколд пропо** - антибактеріальна дія, протизапальна дія, зменшує потребу в призначенні інтраназальних кортикостероїдів<sup>2</sup>

**Апіколд орал спрей** - створює захисну плівку з прополісу та гліцерину, гальмує розвиток і поширення бактеріальних біоплівок<sup>3</sup>



1. Косаківський А.Л. Оцінка ефективності та безпеки застосування Апіколд мінт назального спрею при гострому вірусному та бактеріальному риносинуситі. Оториноларингологія. Восточная Европа. 2021, том 11, № 3:357.  
2. Шевчук Ю.В., Сьомушкіна М.Ю. Оцінка ефективності та безпеки застосування препаратів «Апіколд мінт» назального спрею та «Апіколд пропо» назального спрею в комплексному лікуванні гострих аденоїдитів у дітей. Оториноларингологія. №6 (4), 2021:57-65.  
3. Косаківський А.Л., Голованова О.М., Гуцько С.Ф., Косаківська І.А. Визначення антимікробної дії засобу «Апіколд спрей оральний». Оториноларингологія, 2021 №3 (4).

Інформація про медичний виріб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності.  
Апіколд мінт, назальний спрей, 30 мл. Є протипоказання та побічні дії. Декларація про відповідність № 07/UA версія 2 від 31.03.2023 р., терміном дії до 31.03.2028 р.  
Апіколд пропо, назальний спрей, 30 мл. Є протипоказання та побічні дії. Декларація про відповідність № 09/UA версія 2 від 31.03.2023 р., терміном дії до 31.03.2028 р.  
Апіколд, спрей оральний, 20 мл. Є протипоказання та побічні дії. Декларація про відповідність № 08/UA версія 2 від 31.03.2023 р., терміном дії до 31.03.2028 р.  
Виробник: АЛПХАРМА д. о. о., Загреб, Хорватія, ЄС. Вироблено для: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Уповноважений представник в Україні: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водичка, 04075; телефон: (044) 401-81-03. Інформація подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для застосування медичного виробу, перш ніж застосувати або призначати його. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість медичного виробу Апіколд мінт 30 мл, Апіколд пропо 30 мл, Апіколд, спрей оральний, 20 мл, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: [pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com](mailto:pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com).



Темою доповіді професора кафедри оториноларингології Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук Володимира Васильовича Березнюка була раціональна

місцева терапія в разі гострого та хронічного запалення глотки.

– Відомо, що 70-95% причин захворюваності на гострий інфекційний тонзиліт, фарингіт складають вірусні інфекції (аденовірус, віруси грипу А і В, парогрипу, герпесу: ентеровіруси) та 5-30% – бактеріальні інфекції (β-гемолітичний стрептокок групи А (*S. pyogenes*), стрептококи груп С і J, *Haemophilus influenzae, Moraxella*).

Одна з основних причин підвищення резистентності до антибіотиків – їхнє необгрунтоване призначення. Так, лише до 30% випадків гострого тонзиліту в дітей мають бактеріальну етіологію, при цьому загальна частота призначення антибіотиків складає ≈90%.

Знеболення і відтерміноване призначення антибіотиків – одна зі стратегій скорочення їхнього необгрунтованого призначення в дорослих і дітей з неускладненими гострими респіраторними інфекціями (Porovich et al., 2018).

Основними причинами необгрунтованого призначення антибіотиків є

Значне зниження рівня болю (на 56,5%) за шкалою ВАШ також спостерігається на 5-й день лікування.

Отже, Апіколд спрей оральний – ефективний протизапальний засіб, що прискорює одужання в хворих із гострим фарингітом.



**Професор кафедри дитячої хірургії та оториноларингології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), доктор медичних наук Світлана Анатоліївна Левицька**

виступила з доповіддю «Проблеми протимікробної терапії в лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів».

Хронічні синусити (ХС) є одними з найчастіших причин призначення антибактеріальних препаратів, хоча ефективність протимікробної терапії далеко не завжди відповідає очікуванням.

Зайва і нерациональна антибіотикотерапія здатна спричинити зміни видового складу мікробіоти слизової оболонки із різким збіднінням мікробного пейзажу за рахунок загинелі толерогенних бактерій і зміщення рівноваги в бік імуногенних, що створює передумови розвитку хронічного запалення (Abreu N.A. et al., 2012).

Іншою проблемою протимікробної терапії при лікуванні хронічних синуситів є здатність бактерій утворювати біоплівки, що має місце в 29-72% випадків. Системна антибіотикотерапія не спроможна вплинути на бактерії «ядра» біоплівки, а місцева – ефективна тільки за умови перевищення концентрації препарату в 100-1000 разів від середньої інгібувальної, що з'являється неможливо, тому перспективним насамперед вважається використання препаратів, здатних руйнувати біоплівку. Існують дані про те, що біоплівки золотистого стафілокока ефективно руйнують наночастки срібла (Jia M. et al., 2017).

З огляду на вищесказане на особливу увагу заслуговує препарат наноколоїдного срібла КОЛДІСЕПТ НАНОСІЛЬВЕР, який представлений на ринку України в 3 формах: назальний спрей, спрей для горла, вушні краплі.

В дослідженні, що тривало протягом 3 міс (жовтень-грудень 2021 рр.), взяли участь 3400 пацієнтів і 171 лікар-оториноларинголог. Ефективність використання назального спрею КОЛДІСЕПТ НАНОСІЛЬВЕР оцінена лікарями як «відмінно» в 73%, «добре» – в 27%. Відмічено, що 68% пацієнтів спостерігали значне покращення загального стану вже наприкінці першої доби лікування. Переносимість, оцінена на «відмінно» і «добре», зафіксована в 100% випадків.

Отже, використання назального спрею КОЛДІСЕПТ НАНОСІЛЬВЕР є ефективним, безпечним, позбавленим побічних і небажаних ефектів, методом місцевого лікування запальних захворювань верхніх дихальних шляхів.



**Завідувач кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗ) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), професор, доктор медичних наук Анатолій Лук'янович Косаковський**

присвятив свій виступ застосуванню

комбінованих сольових розчинів у терапії запальних захворювань носової порожнини.

– Регулярне зрошення слизової оболонки носа ізотонічними сольовими розчинами – це простий, безпечний, економічно доступний захід комплексної індивідуальної неспецифічної профілактики і лікування гострих респіраторних інфекцій та COVID-19.

Першим етапом лікування риносинуситу є елімінаційна терапія. Дія ізотонічних розчинів включає розрідження і видалення в'язкого секрету з поверхні миготливого епітелію, звільнення від інфекційних агентів, продуктів клітинного розпаду, запальних субстанцій, поновлення умов функціонування мукоциліарного транспорту, зменшення набряку слизової оболонки порожнини носа, відновлення дренажної функції.

Перспективний засіб при запальних захворюваннях носової порожнини – назальний спрей Апіколд мінт, до складу якого входять ізотонічний розчин, ментол і евкаліпт. Олія ментолу забезпечує м'яку судинозвужувальну дію, зумовлює приємне відчуття свіжості після застосування. Ментол подразнює холодові рецептори слизової оболонки, надає інформацію передається до спинного мозку. Не доходячи до спинного мозку, від нервів відходять невеликі відгалуження, з яких під впливом ментолу зменшується вивільнення субстанції Р та АТФ до навколишніх тканин, отже, зменшується вивільнення гістаміну з опастичних клітин, простагландинів із клітин слизової оболонки, що спричиняє звуження судин. Завдяки цьому зменшуються процеси ексудації, слизу в порожнині носа стає менше, хворому легше дихати.

Олія евкаліпту, яку містить у своєму складі назальний спрей Апіколд мінт, підвищує частоту коливань війок клітин епітелію, запобігає приєднанню бактеріальної мікрофлори, чинить імуностимулювальну й антибактеріальну дію, надає приємне відчуття свіжості після застосування.

До складу іншого медичного засобу – назального спрею Апіколд пропо – входять ізотонічний розчин і екстракт прополісу; під час його виготовлення застосовано апі-технології – комплекс удосконалених технологій виробництва засобів із вмістом продуктів бджільництва (прополісу) та лікарських рослин (без хімічної обробки, за низьких температур; забезпечено кількісне визначення рівня флавоноїдів, виробництво здійснено за міжнародними стандартами GMP). Назальний спрей Апіколд пропо чинить протизапальну, противірусну й антибактеріальну дію, зволожує та очищує оболонку носа (руйнує біоплівки).

Розчини з екстрактом прополісу, до яких належить назальний спрей Апіколд пропо, зазначені в рекомендаціях Незалежного інституту охорони здоров'я Польщі як допоміжна терапія запалення навколоносових пазух, зокрема за його гострої форми.

Медичний засіб призначено для дітей віком >4 роки та дорослих. Для зволоження слизової оболонки рекомендовано 1 розпилення в кожну ніздрю. Для видалення секрету з носа – рясне розпилення в кожну ніздрю.

Спільна доповідь професора Анатолія Лук'яновича Косаковського та професора кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук Ілони Анатоліївни Косаківської стосувалася терапевтичних можливостей



в оптимізації результатів тонзилектомії у дітей.

– Тонзилектомія – одне з найпоширеніших хірургічних втручань, тому пошук ефективних лікувальних заходів для оптимізації перебігу процесів регенерації у післяопераційній рані є актуальним.

Відносно нещодавнє рандомізоване контрольоване клінічне дослідження ефективності препарату Тонзилотрен (SilAtro-5-90) при рецидивному тонзиліті показало, що ризик розвитку ангіни в пацієнтів, які отримували лікування, зменшився в 2,2 раза (Palma et al., 2017).

Було проведено власне дослідження оцінки впливу комплексного препарату Тонзилотрен на репаративні процеси післяопераційного періоду в дітей, яким проводили тонзилектомію. Під спостереженням перебували 70 пацієнтів із хронічним тонзилітом (тестова група) та 30 хворих (контрольна група) віком від 6 до 17 років. Всі пацієнти тестової групи отримували Тонзилотрен за 7 днів до операції та протягом 2 тиж після хірургічного видалення мигдаликів. Огляд ЛОР-лікаря проводився під час 5 візитів: 1-й візит до операції, 2-5 візит відповідав періоду з 1-ї по 14-ту добу післяопераційного періоду. Результати спостереження оцінювали за такими показниками: гіперемія слизової оболонки піднебінних дужок, набряк слизової оболонки піднебінних дужок, фібринозні нашарування в післяопераційній рані, епітелізація післяопераційної рани, кровотеча із післяопераційної рани, кров'яні згустки

в післяопераційній рані, рубцева деформація піднебінних дужок, інтенсивність болю за шкалою ВАШ під час ковтання та вживання твердої їжі, побічні реакції, переносимість препарату Тонзилотрен, ускладнення захворювання, необхідність і тривалість застосування анагетиків.

Призначення препарату Тонзилотрен хворим на хронічний тонзиліт під час хірургічного лікування (тонзилектомії) значно підвищує ефективність лікування, а саме сприяє зменшенню інтенсивності болю під час ковтання та вживання твердої їжі, гіперемії та набряку слизової оболонки піднебінних дужок, прискоренню епітелізації післяопераційної рани, зменшує рубцеву деформацію піднебінних дужок ( $p < 0,05$ ). Епітелізація післяопераційної рани площею >75% її поверхні спостерігалася у 24 (34,3%) хворих на 10-ту добу та у 68 (97,1%) хворих на 14-ту добу після операції в тестовій групі, тоді як у групі контролю цей показник мав місце лише у 13 (43,3%) дітей на 14-ту добу після операції. Під час спостереження не було виявлено побічних реакцій препарату Тонзилотрен та небажаних явищ, що підтверджує безпеку його застосування.

**Отже, курсове використання препарату Тонзилотрен у дітей при підготовці до тонзилектомії та в післяопераційному періоді демонструє кращу ефективність порівняно зі стандартним лікуванням за показниками загоєння післяопераційної рани, темпами епітелізації, відсутністю рубцювання та кров'яних згустків та менш виразним больовим синдромом.**

Підготував **Олександр Соловійов**



## КОЛДІСЕПТ НАНОСІЛЬВЕР

сучасне мистецтво захисту від вірусів та бактерій

### Сучасна допомога при лікуванні:

- ➊ фарингіту, тонзиліту та після видалення мигдаликів
- ➋ риносинуситу, алергічного та атрофічного риніту
- ➌ зовнішнього отиту грибкової та бактеріальної етіології

**ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ**

Інформація про медичний верб для спеціалістів медичної та фармацевтичної сфери для застосування у професійній діяльності. Перш ніж застосувати або призначити медичний верб Колдісепт Наносільвер, будь ласка, ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Є протипоказання та побічні реакції. Збережіть у місці недоступному для дітей. Якщо Ви хочете дізнатися більше про медичний верб Колдісепт Наносільвер, будь ласка, надішліть лист на електронну адресу [info@kolodsept.com](mailto:info@kolodsept.com). Колдісепт Наносільвер – це комплексний засіб для лікування риніту, фарингіту, тонзиліту, отиту середнього вуха, отиту зовнішнього вуха, отиту слизової оболонки носа, отиту слизової оболонки ротоглотки, отиту слизової оболонки гортані. Склад: вода очищена, наноколоїдне срібло, екстракт французького меду, сорбітол, гіалуронова кислота, лімонена кислота. Декларация про відповідність ІСО 9001:2015 р. Колдісепт Наносільвер назальний спрей. Склад: вода очищена, наноколоїдне срібло, екстракт французького меду, сорбітол, гіалуронова кислота, лімонена кислота. Декларация про відповідність ІСО 9001:2015 р. Колдісепт Наносільвер вушні краплі. Склад: вода очищена, сорбітол, прополісний екстракт, наноколоїдне срібло, наноколоїдне мідь. Декларация про відповідність ІСО 9001:2015 р. Вироблено для: Альона Фарма АГ (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Виробник: АРІОНА Лабораторія Спеціалізованої Фармакології Гієгієки Кабардинка, Польща. Уповноважений представник в Україні: ТРАІ-Інтерфарма, 04073, м. Київ, Пушча-Варшавська, вул. Ласка, 30а, телефон: (044) 401-61-61.

Famciclovir

# ВІРОСТАТ® — противірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю

- Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), — генітальний герпес
- Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), — оперізувальний лишай
- Прискорення лікування постгерпетичної невралгії<sup>4</sup>



• **Фамцикловір** входить до світових протоколів як препарат першої лінії для лікування та профілактики інфекцій, що викликаються Herpes Simplex та Varicella Zoster<sup>1,2,3</sup>

• **Фамцикловір** має високу біодоступність — 77% (10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру)<sup>4,5,6</sup>

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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

*Якість без компромісів!*

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІРОСТАТ: Склад: 1 таблетка містить фамцикловіру 250 мг або 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди та нуклеотиди. Фамцикловір. Код АТХ J05A B09. Фармакодинаміка. Фамцикловір швидко перетворюється in vivo в пенцикловір, який демонструє in vitro наявність противірусної активності відносно вірусів простого герпесу (типу 1 і 2), вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу. Пенцикловіру трифосфат має період напіввиведення 10 годин у клітинах, інфікованих HSV-1 (вірус Herpes Simplex), 20 годин у клітинах, інфікованих HSV-2, та 7 годин у клітинах, інфікованих вірусом Varicella Zoster (VZV), вирощених у культурі. У неінфікованих клітинах, які піддалися дії пенцикловіру, концентрація пенцикловіру-трифосфату ледь виявляється. Вірогідність його токсичної дії на клітини свавців надто низька, і малоімовірно ураження неінфікованих клітин за умови терапевтичних концентрацій пенцикловіру. Дослідження показали, що фамцикловір значно знижував тривалість постгерпетичної невралгії у пацієнтів віком понад 50 років, хворих на оперізувальний лишай, за умови застосування якомога швидше після появи висипу (протягом 72 годин). У процесі досліджень за участю пацієнтів з імунодефіцитом, хворих на СНІД, виявлено, що фамцикловір у дозі 500 мг 2 рази на добу значно знижував величину співвідношення кількості днів із проявами симптомів HSV-пов'язаних уражень і кількості безсимптомних днів. У дослідженні було показано ефективність та гарну переносимість фамцикловіру в лікуванні оперізувального лишая з очною локалізацією. Фармакокінетика. При пероральному застосуванні фамцикловір швидко й ефективно абсорбується та перетворюється на активну антивірусну сполуку пенцикловір. Біодоступність пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру становить 77%. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення №UA/19436/01/01 та №UA/19436/01/02. Наказ МОЗ України №995 від 28.05.2022. Інформація надана скорочено для спеціалістів та працівників охорони здоров'я. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

## Сучасне лікування генітального герпесу

**У грудні відбулася науково-практична конференція «Точки дотику», присвячена актуальним питанням дерматології та алергології. У рамках заходу віцепрезидентка Української асоціації дерматовенерологів та косметологів, завідувачка кафедри шкірних та венеричних захворювань Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Тетяна Вікторівна Святенко представила доповідь «Діагностика та лікування генітального герпесу: ключові питання та огляд доказів».**



Т.В. Святенко

– Генітальний герпес, спричинений вірусом простого герпесу (HSV) 1 або 2 типу, є поширеною інфекцією, яка передається статевим шляхом. З огляду на те що HSV – невиліковна інфекція, існують важливі питання щодо належного використання діагностичних інструментів, лікування інфекції, запобігання її передачі статевим партнерам і належного консультування. HSV-1 і HSV-2 – поширені інфекції; 47,8 та 12,1% населення США віком 14-49 років виявилися серопозитивними щодо HSV-1 і HSV-2 відповідно; в 2015-2016 рр. HSV-2 – це хронічна інфекція, яка тривало впливає на сексуальне здоров'я.

Точна діагностика генітального герпесу може бути реалізована за допомогою типоспецифічних молекулярних або вірусологічних тестів, якщо спостерігаються генітальні виразки, а також типоспецифічного серологічного тесту для виявлення антитіл, коли уражень немає. Генітальний герпес можна лікувати або епізодичною протівірусною терапією, коли пацієнти проходять нетривалі курси протівірусної терапії під час рецидиву генітального герпесу, або супресивною протівірусною терапією, коли хворі щодня приймають ліки для запобігання рецидивам. Вірус може бути наявним у статевих шляхах без симптомів, що зумовлює його передавання статевим партнерам або новонародженим, якщо він є у статевих шляхах під час пологів. Окрім того, HSV-2 сприяє епідемії вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Станом на 5 квітня 2019 р. 17 діагностичних тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти HSV (NAAT) схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для виявлення HSV у клінічних зразках. Хоча молекулярні аналізи HSV є дуже чутливими та специфічними, можуть виникати ситуації з хибнонегативними результатами.

Для діагностування інфекції генітального герпесу не слід проводити молекулярні аналізи HSV за відсутності генітальної виразки; через періодичний характер генітального виділення HSV мазки, отримані за відсутності генітальних виразок, не будуть чутливими. В таких ситуаціях варто провести серологічні аналізи на HSV.

Прямий імунофлюоресцентний аналіз HSV і мазок Цанка не мають чутливості й не рекомендуються для діагностування генітальної виразки HSV.

Типоспецифічні серологічні аналізи HSV диференціюють HSV-1 і HSV-2. Схвалені FDA аналізи перевіряють сироватку на антитіла до глікопротеїну G1 або G2 HSV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) чи хемілюмінесцентного імунологічного аналізу (CLIA).

Золотим стандартом для серологічного тестування на HSV є вестерн-блотинг, спрямований на антитіла до кількох антигенів HSV на додаток до глікопротеїну G. Наявні наразі серологічні тести на HSV-2 не є специфічними. Результати ІФА забезпечують значення індексу, які є кількісними показниками кількості наявних антитіл.

Хоча декілька стратегій дозування антигерпесвірусних препаратів (ацикловіру, фамцикловіру та валацикловіру) вивчено і схвалено FDA для першого клінічного епізоду генітального герпесу, епізодичної / супресивної терапії, деякі схеми є менш практичними для використання, ніж інші, через частоту дозування.

Стратегії дозування, які є найбільш можливими для прихильності пацієнта, мають бути пріоритетними.

Хоча епізодична та супресивна терапія генітальної інфекції HSV-1 не вивчена так всебічно, як для генітальної інфекції HSV-2, однакові дози ліків і частота рекомендовані для генітальної інфекції HSV-1.

Для лікування генітального герпесу існують 2 важливі цілі: запобігання виникненню симптомів / рецидивів і покращення якості життя та запобігання передаванню статевим партнерам.

Симптоматичну інфекцію HSV-2 лікують за допомогою супресивної (щоденне приймання ліків для мінімізації рецидивів, запобігання передаванню інфекції статевим партнерам) або епізодичної терапії (нетривала терапія з метою лікування симптоматичних рецидивів).

Усі пацієнти повинні знати про обидва підходи до лікування хронічної інфекції HSV-2; їм слід запропонувати супресивну терапію. Хоча супресивну терапію для запобігання передаванню HSV-2 вивчали в гетеросексуальних парах, механізм профілактики однаковий у всіх групах.

Рецидиви є менш частими за генітальної інфекції HSV-1 порівняно з такою HSV-2. З огляду на це епізодичній терапії надається перевага над супресивною в осіб із генітальною інфекцією HSV-1. Для хворих із частими рецидивами генітального HSV-1 можна розглянути супресивну терапію.

Для осіб із генітальною інфекцією HSV-1 або тих, хто має безсимптомну інфекцію HSV-2, супресивна терапія може бути розглянута для пацієнтів, котрі мають значний психосоціальний дистрес через генітальний герпес та/або занепокоєння щодо передавання статевим партнерам.

Жодних нових схем лікування не схвалено FDA для першого клінічного епізоду HSV або епізодичної терапії HSV. Також FDA не схвалено нових схем лікування для супресивної терапії рецидивів генітального герпесу. Повідомлення про випадки свідчать про те, що бринцидофовір, іміквімод і місцево цидофовір можуть бути корисними для лікування інфекцій, стійких до ацикловіру. Тривають клінічні випробування інгібіторів гелікази-праймази. Немає нових даних щодо порівняння ефективності протівірусних препаратів для епізодичної або супресивної терапії. Кілька терапевтичних вакцин випробували на ранній фазі клінічних досліджень, але жодна не досягла III фази випробувань, крім того, жодну не схвалено FDA.

Обсерваційне дослідження, проведене серед серодискордантних гетеросексуальних пар із ВІЛ/HSV-2 у кількох місцях Африки, засвідчило, що презервативи знижують ризик передання вірусу від чоловіків до жінок на 96% (відносний ризик (BP) 0,04; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,01-0,16), але вони не були ефективними для запобігання передаванню вірусу від жінок до чоловіків (BP 0,35; 95% ДІ 0,12-1,04). Ці дані узгоджуються з попередніми дослідженнями презервативів щодо запобігання передаванню HSV-2, зокрема підтверджуючи ефективність чоловічих презервативів при запобіганні передаванню HSV жінкам (Johnston C., 2022).

Немає даних, які б свідчили про те, що протигерпетичні препарати (ацикловір, фамцикловір або валацикловір) можна приймати як передекспозиційну профілактику для запобігання зараженню HSV-2.

Серед чоловіків є суперечливі результати щодо ефективності обрізання для запобігання зараженню HSV-2. В одному рандомізованому контрольованому дослідженні у гетеросексуальних дорослих чоловіків у Ракаї (Уганда) зараження HSV-2 було значно меншим серед чоловіків, які пройшли обрізання (коефіцієнт ризику (КР) 0,72; 95% ДІ 0,56-0,92). Крім того, дослідження в одному місці в Південній Африці виявило 30% зменшення зараження HSV-2 (95% ДІ 1-51%). Однак інше випробування в одному місці в Кенії з високою частотою HSV-2 не виявило суттєвої різниці в отриманні HSV-2 після 72 міс спостереження (КР 0,89; 95% ДІ 0,73-1,091) (Johnston C., 2022).

Вагітним рекомендується проходити обстеження за наявності генітального герпесу в анамнезі. Немає нових даних для рутинного скринінгу вагітних щодо серологічних підтверджень інфікування HSV.

Попередні рандомізовані клінічні випробування продемонстрували, що жінки з генітальним герпесом в анамнезі мають знижений ризик виділення вірусу, рецидивів і пологів за допомогою кесаревого розтину, коли вони приймають супресивний ацикловір (400 мг 3 р/добу) або валацикловір (500 мг 2 р/добу) із 36-го тиж вагітності.

Випробування типу «випадок – контроль», проведене в рамках Національного дослідження запобігання вродженим вадам розвитку, підтвердило збільшення ймовірності розвитку гастрошизису в 4,7 раза (95% ДІ 1,7-13,3) серед жінок, які застосовували протигерпетичні препарати в період між місяцем перед зачаттям і третім місяцем вагітності. Також був підвищений ризик розвитку гастрошизису серед жінок, які не застосовували

протівірусну терапію, але мали в анамнезі генітальний герпес. Окрім того, існували значні демографічні відмінності між випадками та контрольною групою, а також можливе упередження пригадування. Ацикловір залишається препаратом категорії B.

Протівірусна профілактична терапія розподіляється на нетривалу, або епізодичну (5-10 днів), а також супресивну, або тривалу (≥3-6-12 міс). Мета профілактичної терапії – зменшення частоти рецидивів і покращення якості життя пацієнтів. Як профілактичну терапію використовують перорально ацикловір (400 мг 2 р/добу), валацикловір (250-500 мг 1 р/добу), фамцикловір (250 мг 1-2 р/добу). Тривалість визначається індивідуально (в літературі є спостереження тривалістю 18 років безперервно з доведеною безпечністю). Рішення ухвалюється разом із хворим. Ефективність лікування оцінюється за двома рецидивами.

Більшість досліджень ефективності супресивної терапії проводилися в пацієнтів із частотою рецидивів, еквівалентною ≥6 рецидивам на рік. Останнім часом проведено випробування в хворих із менш тяжким перебігом хвороби. Дані засвідчують, що частота рецидивів, за якої варто розпочинати супресивну терапію, є суб'єктивним питанням і має ураховуватися разом із впливом хвороби на людину, вартістю, незручностями лікування. Всі пацієнти мають високу ймовірність значного зниження частоти рецидивів на тлі супресивної протівірусної терапії. Однак більшість хворих і під час такого режиму терапії спостерігатимуть симптоматичні рецидиви.

Досвід роботи із супресивною терапією є найбільшим для ацикловіру. Однак навіть після тривалого періоду пригнічення вірусу багато хворих не спостерігають значних змін у частоті рецидивів захворювання або тяжкості після припинення супресивної терапії.

У клінічній практиці штами HSV зі зниженою чутливістю до ацикловіру виділяли здебільшого в хворих із пригніченим імунітетом (насамперед, зі СНІДом), які отримували тривалу терапію цим препаратом. За рецидивного герпесу може розвинути резистентність до ацикловіру (57%) або спочатку він може не проявляти лікувальної дії. Стійкість до ацикловіру обумовлена дефіцитом тимідинкінази, зниженням активності вірусної тимідинкінази. Наслідком змін вірусної ДНК-полімерази є порушення спорідненості ацикловіру до цього ферменту.

На тлі збільшення кількості резистентних штамів герпесвірусів до аналогів нуклеозидів результати досліджень застосування пенцикловіру та фамцикловіру в пацієнтів, включаючи лікування фамцикловіром тривалістю до 12 міс, засвідчили низьку частоту виявлення пенцикловірорезистентних культур: 0,2% із 913 усіх тестованих культур від імунокомпетентних пацієнтів та 2,1% із 288 вірусних культур, виділених у хворих із порушеною імунною системою. Незначний досвід застосування пенцикловіру, доки не сформувалася місцева резистентність, надає шанс новій молекулі виявити більшу ефективність.

Перспективний протівірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю – Віростат (активна речовина – фамцикловір). Як і валацикловір, він є також синтетичним аналогом ацикловіру гуанінового нуклеозиду. Препарат має високу специфічність щодо герпесінфікованих клітин, ефективно блокує реплікацію вірусу, активується в клітині за допомогою фосфорилування; водночас фамцикловір є стабільнішим у клітині, ніж ацикловір, тому тривалість його дії є більшою. Біодоступність – 77% проти 10-20% в ацикловіру та 54% у валацикловіру. Застосування фамцикловіру тривалістю до 12 міс показало низьку частоту виявлення пенцикловірорезистентних культур.

Фамцикловір використовується як етіотропна терапія першого ряду при оперізуючому лишайі та генітальному герпесі згідно зі світовими рекомендаціями, має авторитетну доказову базу, входить до світових протоколів лікування герпетичної інфекції.

Підготував **Олександр Соловійов**

Н.В. Бездітко, д.м.н., професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків; Н.А. Цубанова, д.фарм.н., професор кафедри фармакології Львівської медичної академії ім. А. Кривинського

# Коли два краще за один: декілька слів про комбіновані лікарські препарати в разі болю в горлі

Сучасна медицина має значний арсенал різних методів лікування (хірургія, фізіотерапія, рефлексотерапія, лазеротерапія тощо), але найпоширенішим (як і раніше) залишається фармакотерапія. Саме зі створенням нових ліків пов'язують свої надії щодо підвищення ефективності та безпеки лікування найрізноманітніших захворювань як лікарі, так і пацієнти. І ці сподівання вже багато разів виправдовувалися. Отже, які шляхи створення нових лікарських препаратів можливі на сучасному етапі розвитку фармації та медицини?

Безумовно, це шлях розробки нових ліків на основі синтезу оригінальних молекул із новими фармакологічними властивостями. Шлях складний, трудомісткий, фінансово затратний і дуже довгий. Час від синтезу нової молекули до препарату на аптечній полиці займає 10-15 років. Інший варіант – поглиблене вивчення вже відомих сполук, відкриття в них нових властивостей, отже, й нових показань до застосування. Класичний приклад – ацетилсаліцилова кислота, яка з таблетки від головного болю перетворилася на антиагрегант із потужною доказовою базою. Цей шлях є набагато менш витратним і швидшим. На жаль, далеко не кожна молекула містить у собі приховані резерви; не кожному науковцю вдається ці резерви відшукати. Дуже перспективним є «класичний» шлях підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії за рахунок синергізму (сумації або потенціювання ефекту) різних фармакологічно-активних молекул у разі їхнього поєднання в одному лікарському препараті. При такому підході можливі одночасний вплив на різні ланки патологічного процесу та покращення результатів лікування за використання найменших доз кожної діючої речовини [2]. Принцип комплексної терапії – стандарт лікування більшості захворювань. Водночас існують численні наукові докази того, що фіксовані комбінації кількох діючих речовин не лише є зручнішими в застосуванні, а й значно підвищують комплаєнс пацієнтів і позитивно впливають на результати лікування.

Напередодні зими та сезону застуд цілком обґрунтовано приділити увагу фіксованій комбінації, призначеній для симптоматичного лікування захворювань, що характеризуються подразненням горла, слизової оболонки порожнини рота і ясен, фарингіту, ларингіту. До складу цієї фіксованої комбінації входять бензидамін і цетилпіридинію хлорид (ЦПХ) [1].

Бензидамін – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) із фармакологічними властивостями, відмінними від інших сполук цієї фармакологічної групи; він має зовсім іншу хімічну будову, ніж інші НПЗП. Саме відмінності в структурі можуть пояснити інший механізм протизапальної дії бензидаміну. Так, НПЗП інгібують фермент циклооксигеназу (ЦОГ), внаслідок чого виникає зниження синтезу простагландинів (ПГ), зокрема ПГ E2 (ПГЕ2) –

одного з ключових медіаторів запалення та болю. Бензидамін не впливає на рівень ПГЕ2, а запобігає вивільненню прозапальних цитокінів (невеликих білкових сполук, які регулюють міжклітинні взаємодії в організмі), особливо фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну 1β (IL-1β) [8, 11]. Зменшення синтезу прозапальних цитокінів TNF та IL-1β спричиняє зниження активності ЦОГ-2, що, своєю чергою, сприяє зменшенню синтезу ПГЕ2.

Дослідження останніх років показали, що бензидамін може інгібувати хемотаксичну міграцію до осередку запалення моноцитів і макрофагів, а також блокувати фермент р38 MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) – ключовий регулятор біосинтезу прозапальних цитокінів [9]. Отже, бензидамін гальмує ранню, початкову стадію розвитку запалення.

Особливості хімічної структури, певна схожість молекули бензидаміну з молекулами місцевих анестетиків пояснюють його місцевоанестезувальні властивості. Як і місцеві анестетики, він зворотно блокує нервову провідність при місцевому застосуванні у відповідних концентраціях [12, 13].

Ще однією відмінною перевагою бензидаміну перед іншими НПЗП є основний характер його молекули (інші протизапальні засоби мають кислотний характер). Основні властивості дозволяють бензидаміну накопичуватися в запалених тканинах, де рН є кислішим [10].

Протизапальну та знеболювальну дію бензидаміну підтверджено доклінічними дослідженнями, в яких його дія була зіставною з напроксеном [3], кеторолаком [4]. У рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) продемонстровано, що місцеве застосування бензидаміну за вираженістю протизапального та знеболювального ефекту не поступається пероральному застосуванню ібупрофену [6], диклофенаку, флурбіпрофену в пацієнтів із запальним процесом у порожнині рота [5]. Показано, що в цієї категорії

хворих місцеве застосування бензидаміну не лише сприяє зменшенню ознак запалення, а й є ефективнішою альтернативою пероральним НПЗП – диклофенаку та флурбіпрофену в покращенні показників якості життя [5]. За гострого тонзилофарингіту клінічна ефективність перорального спрею на основі бензидаміну не поступалася комплексному спрею, що містить лізоцим/цетилпіридиній/лідокіаїн [7].

Найчастішою причиною болю в горлі є інфекційне запалення. Бактерії – причина фарингіту, тонзиліту та ларингіту (набагато рідше, ніж віруси), тому призначення антибіотиків у більшості випадків не виправдане [14]. Водночас наявність протиінфекційної дії у препараті для симптоматичного лікування болю в горлі є дуже бажаною. Молекула бензидаміну має незначний антисептичний ефект [15, 16], але може значно посилювати активність інших антибактеріальних засобів [17]. З огляду на це до фіксованої комбінації для симптоматичного лікування болю в горлі до бензидаміну додали ЦПХ.

ЦПХ – монокатіонне четвертинне з'єднання амонію, яке складається з четвертинного азоту, пов'язаного з гідрофобним гексадекановим бічним ланцюгом (рис.). Завдяки такій молекулярній структурі ЦПХ характеризується як амфотерна поверхнево-активна речовина [21].

ЦПХ – антисептичний засіб широкого спектра дії. Ця сполука, вперше описана в 1939 році, сьогодні активно використовується в розчинах для полоскання рота, зубних пастах, лосьйонах, пастилках, таблетках, спреях для горла, назальних спреях, а також у розчинах для знезараження продуктів харчування.

**Механізм дії** цього антисептичного засобу добре вивчено останніми роками. Бактеріальна цитоплазматична мембрана складається із вбудованих у подвійний шар фосфоліпідів молекул білків, ліпополісахаридів (грамнегативні мікроорганізми), ліпотьохоевої кислоти (грампозитивні). Вона несе



Н.В. Бездітко



Н.А. Цубанова

природний негативний заряд, що нейтралізується позитивно зарядженим іоном Ca<sup>2+</sup>. Молекула ЦПХ має позитивно заряджений іон піридину, здатний замінювати позитивний іон Ca<sup>2+</sup>. Гідрофобний «хвіст» молекули ЦПХ легко інтегрується в ліпідну мембрану та дезорганізує її. В результаті змінюються властивості плинності мембрани, порушуються функції вбудованих у мембрану білків. Зрештою мембрана руйнується, відбувається лізис клітини [18, 19]. Поверхнево-активні властивості ЦПХ ще більше підвищують його ефективність на макробіологічному рівні, оскільки дозволяють рівномірно покривати нерівні шорсткі поверхні [20].

**Спектр протиінфекційної дії** ЦПХ достатньо широкий, що пов'язано як з універсальним механізмом дії, так і з розмірами молекули. Склад клітинної стінки в грамнегативних бактерій є складнішим, ніж у грампозитивних; він не пропускає сполук із молекулярною масою >600 Да. Оскільки молекулярна маса ЦПХ становить 339 Да, він високоактивний як до грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. За допомогою флуоресцентного забарвлення, конфокальної та сканувальної електронної мікроскопії доведено здатність ЦПХ ушкоджувати мембрани бактерій у полімікробних біоплівках. Бактерії, які утворюють біоплівки в 50-1000 разів, є стійкішими до протимікробних препаратів, ніж їхні планктонні аналоги. Матрикс біоплівки, позаклітинні полімерні речовини уповільнюють дифузію ЦПХ по всій структурі біоплівки. Кількість різних видів бактерій у полімікробних біоплівках також може бути різною. З огляду на вищезазначені фактори вплив ЦПХ на мікроорганізми в біоплівках підтверджено в більшості проведених експериментальних досліджень, а його ефективність варіювала залежно від концентрації, часу впливу та умов застосування розчину ЦПХ [22, 23, 30].

В експериментах *in vitro* та *in vivo* показано, що ЦПХ має протигрибкову дію проти *S. albicans* і переваги перед іншими поширеними антисептиками [31, 32].

Віруси – найрозповсюдженіша причина фарингіту, тонзиліту та ларингіту, тому дуже важливою є здатність ЦПХ впливати саме на віруси. Наразі наявні дослідження щодо противірусної активності ЦПХ проти вірусів грипу, коронавірусів, вірусу простого герпесу. Віруліцидну активність ЦПХ щодо чутливих і стійких до осельтамівіру штамів вірусів грипу оцінювали

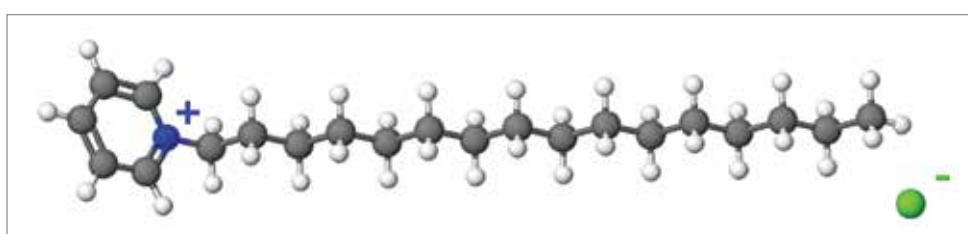


Рис. Хімічна структура ЦПХ

Нольори атомів: сірий – вуглець; білий – водень; блакитний – азот; зелений – хлор.

в експериментальних дослідженнях на культурі тканини, а також на моделі грипозної інфекції у мишей. Результати випробування показали, що ЦПХ чинить значну активність проти вірусу грипу через пряму віруліцидну дію за рахунок руйнування вірусної оболонки. Ознак розвитку стійкості не виявлено. Підвищення виживання мишей, які отримували ЦПХ, порівняно з мишами, котрі не одержували лікування, було зіставним із дією протигрипозного препарату осельтамівіру [28].

Тяжкий гострий респіраторний синдром зумовлює коронавірус SARS-CoV-2. Передача вірусу відбувається здебільшого шляхом поширення краплин слини чи аерозолу від інфікованої людини. Проведено систематичний огляд 6 РКД за участю 301 пацієнта. За результатами огляду зроблено висновок, що рідини для полоскання рота, що містять ЦПХ, є ефективними проти вірусного навантаження SARS-CoV-2 в слині *in vivo*. Можна припустити, що використання рідини для полоскання рота із ЦПХ в осіб із позитивним результатом на SARS-CoV-2 допомагає знизити заразність і тяжкість захворювання на COVID-19 [29].

В експерименті на культурі епітеліальних клітин і фібробластів ясен людини вивчалася противірусна дія ЦПХ проти вірусів простого герпесу-1 та -2, а також вірусів, резистентних до ацикловіру. Отримані результати продемонстрували, що препарати ЦПХ здатні обмежити реплікацію простого герпесу в інфікованих тканинах, а також зменшити його виділення [27].

**Поява резистентності** до ЦПХ вивчалася щодо бактерій порожнини рота, оскільки ЦПХ широко використовується в стоматологічній практиці та входить до багатьох безрецептурних засобів, як-от рідини для полоскання рота чи догляду за зубами. Після використання рідини із ЦПХ для полоскання рота 2 р/день протягом 6 тиж не виявлено ні колонізації ротової порожнини чужими мікроорганізмами, ні збільшення кількості грамнегативних бактерій. Автори дослідження оцінили отримані дані як відсутність резистентності до ЦПХ [25]. В іншому випробуванні вивчали ізоляти стафілокока з рук студентів-стоматологів, які використовували рукавички з покриттям ЦПХ. Виявлено, що жоден бактеріальний штам не вижив при дії ЦПХ протягом 30 хв. Отже, рукавички з покриттям ЦПХ не спричинили проблем із резистентністю мікробіоти шкіри на руках студентів-стоматологів [26]. Ризик резистентності до ЦПХ у неоральних бактерій досі, на жаль, систематично не досліджувався. Це питання потребує подальшого вивчення. Відсутність резистентності до ЦПХ у вірусів грипу продемонстрована в дослідженні D.L. Porkin і співавт. (2017).

**Безпека застосування** – не менш важлива, ніж ефективна характеристика антисептика. Безпека місцевого застосування ЦПХ підтверджується багаторічним досвідом використання різних засобів гігієни ротової порожнини, що містять ЦПХ у різній концентрації. Останніми роками проведено низку цілеспрямованих досліджень. У РКД здорові особи для поліпшення стану ясен протягом 6 міс застосовували гель, що містить 0,10% ЦПХ. Продемонстровано

статистично значуще покращення показників здоров'я ясен у групі ЦПХ порівняно з контрольною. Ефективність лікувального гелю підтверджено результатами мікробіологічного аналізу зразків зубного нальоту. Будь-яких небажаних явищ не спостерігалось [33]. Аналогічні результати отримано в РКД, де оцінювався вплив 6-місячного застосування ополіскувачів для рота, що містять 0,075 і 0,10% ЦПХ, на розвиток гінгівіту та зубного нальоту [34]. У РКД за участю 1727 хворих на тонзилофарингіт, асоційований із застудою, оцінювали ефективність і безпеку спрею для перорального застосування, що містить комбінацію лізоциму хлориду, а також ЦПХ. Досліджуваний препарат швидко та ефективно нівелював

симптоми гострого тонзилофарингіту, при цьому 97% пацієнтів перенесли його добре, дуже добре та чудово [35]. В подвійному сліпому РКД 250 дорослих отримували за болю в горлі комбіновані пастилки з різними дозами лідокаїну та постійною дозою ЦПХ. У разі використання вищих доз лідокаїну частка пацієнтів мала головний біль, декілька хворих – нетривале подразнення горла. За період оцінки не зареєстровано серйозних небажаних явищ [36]. Комбінацію ЦПХ із грамїцидином у вигляді спрею в РКД отримували 94 пацієнти віком від 6 до 15 років із гострим нестрептококовим тонзилофарингітом. Дослідження показало високу ефективність та безпеку цього комбінованого спрею [37].

Отже, з огляду на вищезазначені дані підтверджено високу ефективність та безпеку використання бензидаміну і ЦПХ при лікуванні інфекційно-запальних патологічних процесів у порожнині рота й глотки, а також доцільність їхнього поєднання в одному препараті. Такий комбінований препарат у вигляді спрею з'явився на фармацевтичному ринку України – Зіпелор Плюс. Можна сподіватися, що Зіпелор Плюс посяде належне місце поряд із препаратом Зіпелор, що вже зарекомендував себе як ефективний та безпечний лікарський засіб.

Список літератури знаходиться в редакції.

## При болю в горлі

# ZipelOR<sup>Plus</sup>

## + антисептик<sup>1</sup>

### ПОТРІЙНА ДІЯ

- знеболювальна<sup>1</sup>
- протизапальна<sup>1</sup>
- антибактеріальна<sup>1</sup>

**НПЗП<sup>1</sup>**

- бензидаміну гідрохлорид<sup>1</sup>
- цетилпіридинію хлорид<sup>1</sup>

**Антисептик<sup>1</sup>**



<sup>1</sup> Інструкція до медичного застосування «Зіпелор Плюс»  
 Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA/19354/01/01, від «5» травня 2022 р. (наказ МОЗ України від «19» вересня 2023 р. №1648). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /web-сайт: www.farmak.ua UKP/ПРОМО/12/2023/ЗІП\_П/ДМ/002

# Особливо небезпечні інфекції в практичній роботі лікаря

27-29 вересня відбувся 5-й Національний конгрес із клінічної імунології, алергології та інфектології. Цьогоріч чимало доповідей було присвячено проблемним питанням профілактики, діагностики й лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), захворюваність на яку останнім часом істотно зростає, а також можливим викликам небезпечних пандемій у майбутньому. Завідувачка кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Наталія Олексіївна Виноград розповіла про потенційну загрозу спалахів особливо небезпечних інфекцій (ОНІ) й алгоритм дій лікаря в разі виявлення пацієнтів із підозрою на них.



Н.О. Виноград

На початку промови доповідачка нагадала, що інфекційні хвороби – це розлади здоров'я людей, які спричиняються живими збудниками (вірусами, бактеріями, рикетсіями, найпростішими, грибами, гельмінтами, кліщами, іншими патогенними паразитами), продуктами їхньої життєдіяльності, токсинами, патогенними білками (пріонами), передаються від заражених осіб здоровим і схильні до масового поширення. З-поміж них розрізняють небезпечні інфекційні хвороби – ті, що характеризуються важкими та/або стійкими розладами здоров'я в окремих хворих і становлять небезпеку для їхнього життя та здоров'я (небезпечні інфекційні хвороби – 26 нозоформ; небезпечні паразитарні хвороби – 62 нозоформи; особливо небезпечні інфекційні хвороби – ті, що характеризуються важкими та/або стійкими розладами здоров'я в значній кількості хворих, високим рівнем смертності, швидким поширенням цих хвороб серед населення, – 38 нозоформ).

Визначальними характеристиками ОНІ є висока контагіозність, високий ступінь тяжкості захворювання, високий рівень смертності, поява нових синдромів («невідомі» хвороби).

Серед глобальних небезпек, пов'язаних зі здоров'ям населення, першість займають саме інфекційні захворювання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 43% позаштатних ситуацій у галузі охорони здоров'я були пов'язані саме з інфекційними захворюваннями (проаналізовано більш як 200 подій у понад 40 країнах світу). Враховуючи рівень глобалізації, поширення інфекцій у сучасному світі може відбуватися надзвичайно швидко. За оцінками експертів, від 1 до 3 міс цілком достатньо, щоб пандемія охопила всю земну кулю. Тому ВООЗ постійно відстежує епідемічну ситуацію у світі, щоби вчасно реагувати, надаючи

за потреби допомогу постраждалому регіону в разі неспроможності державної системи охорони здоров'я подолати загрозу, щоб не допустити значного поширення небезпечних та особливо небезпечних інфекцій.

Загалом будь-яка країна може постраждати від ОНІ внаслідок стрімкого поширення захворювання, а наявні медичні сили та засоби можуть виявитися недостатніми. Можлива велика кількість смертей, значні економічні та соціальні втрати, тому кожна країна має бути готовою до розвитку таких подій. Ситуацію ускладнює неможливість завчасно передбачити місце, час, вид збудника, масштаб епідемічних ускладнень. ОНІ можуть спричинити дестабілізацію політичної ситуації в державі, втрату позицій держави на зовнішньополітичній арені.

В Україні також чималу увагу приділяють інфекційним і паразитарним захворюванням. Основні положення в цій сфері відображено в чинному законодавстві: Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб» (квітень 2000 р.); Наказ МОЗ України № 1728 від 30.07.2020 «Про затвердження порядку ведення обліку, звітності й епідеміологічного нагляду (спостереження) за інфекційними хворобами та Переліку інфекційних хвороб, що підлягають реєстрації». Їхньою основною метою є вчасна підозра та недопущення поширення ОНІ. На жаль, у нашій країні обмаль фахівців із реагування на біологічні загрози.

Кількість потенційних патогенів дуже велика, тоді як ресурси для їх дослідження обмежені. Сьогодні серед природних збудників найбільшу загрозу становлять віруси, арсенал для боротьби з якими є дуже обмеженим (окрім того, не слід забувати про можливість штучного створення епідемічних процесів – так званих біотерористичних атак).

Тому ВООЗ у контексті надзвичайних ситуацій у сфері громадського здоров'я визначила пріоритети для досліджень і розробок, створивши відповідний список захворювань і патогенів. До нього були включені:

- геморагічна гарячка Крим – Конго;
- хвороба, спричинена вірусом Ебола, та хвороба, спричинена вірусом Марбург;
- лихоманка Ласса;
- коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) і тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS);
- хвороба, зумовлена вірусом Ніпа, та геніпавірусні захворювання;
- лихоманка долини Рифт;
- вірус Зіка;
- хвороба Х.

«Хвороба Х» означає, що серйозну міжнародну епідемію може спричинити невідомий сьогодні патоген. Цей перелік не є вичерпним, оскільки не вказує найімовірніші причини наступної епідемії. ВООЗ переглядає й оновлює цей список у міру необхідності та зміни методології з огляду на пріоритетні хвороби та працює надалі над розробленням дорожніх карт досліджень для кожної з них.

Згідно із сучасною міжнародною класифікацією інфекційних хвороб патогенні біологічні агенти також розподіляють на групи залежно від можливих несприятливих наслідків для популяції загалом та окремих категорій населення:

- група 1 (відсутній індивідуальний або суспільний ризик) – не спричиняють захворювання в імунокомпетентних дорослих осіб;
- група 2 (середній індивідуальний ризик, низький або середній суспільний ризик) – може спричинити захворювання, але є ефективне лікування або профілактика;

Таблиця 1. Патогенні біологічні агенти 4-ї групи

| Сімейство       | Рід          | Віруси   |
|-----------------|--------------|--|
| Herpesvirales   | Simplexvirus | B virus  |
| Bornaviridae    | Bornavirus   | Borna disease virus  |
| Filoviridae     | Ebolavirus   | Bundibugyo ebolavirus, Reston ebolavirus, Sudan ebolavirus, Tai Forest ebolavirus (більш відомий як Ebola Cote d'Ivoire virus), Zaire ebolavirus   |
| Filoviridae     | Marburgvirus | Marburg virus  |
| Arenaviridae    | Arenavirus   | Chapare virus, Guanarito virus, Junin virus, Lassa fever virus, Lujo virus, Machupo virus, Sabia virus   |
| Paramyxoviridae | Henipavirus  | Hendra virus, Nipah virus  |
| Bunyaviridae    | Nairovirus   | Crimson/Congo haemorrhagic fever virus   |
| Flaviviridae    | Flavivirus   | Far Eastern tick-borne encephalitis virus, Kyasanur Forest disease virus, Omsk haemorrhagic fever virus, Far Eastern tick-borne encephalitis virus |
| Poxviridae      | Orthopox     | Vaccinia virus, Variola virus (major and minor)  |

Таблиця 2. Високопріоритетні гриби (ВООЗ, 2023)

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Криптококоз – легенева інфекція (пневмонія), менінгіт або ураження шкіри, кісток чи внутрішніх органів; смертність – від 41 до 61% уражених  |
| <i>Candida auris</i>           | Інвазивний кандидоз – ураження шкірно-слизової тканини, фунгемія й іноді локальна інфекція із залученням різних органів; смертність – від 29 до 53%  |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>   | Інвазивні інфекції, які можуть уражати дихальну систему й інші органи; смертність у разі стійкого до протигрибкових препаратів інвазивного аспергілозу становить від 47 до 88%                   |
| <i>Candida albicans</i>        | Інвазивний кандидоз із рівнем смертності від 20 до 50%   |
| <i>Nakaseomyces glabrata</i>   | Інвазивний кандидоз із рівнем смертності від 20 до 50%   |
| <i>Histoplasma spp.</i>        | Гістоплазмоз – захворювання легень із рівнем смертності від 21 до 53% у пацієнтів із ВІЛ/СНІДом  |
| <i>Eumycetes spp.</i>          | Інфекції глибоких тканин із ризином ампутації від 39 до 60%  |
| Mucorales                      | Мукормікоз – хронічне захворювання з розвитком у лімфатичних вузлах легких гранулематозних процесів або виразок, некрозів, геморагічних інфарктів у травному тракті; рівень смертності – від 23% |
| <i>Fusarium spp.</i>           | Інвазивний фузаріоз із рівнем смертності від 43 до 67%   |
| <i>Candida tropicalis</i>      | Інвазивний кандидоз із рівнем смертності від 55 до 60% у дорослих  |
| <i>Candida parapsilosis</i>    | Інвазивний кандидоз, особливо в тяжкохворих і пацієнтів з ослабленим імунітетом, із рівнем смертності від 20 до 45%  |



Рис. Алгоритм дій у разі підозри на ОНІ

• група 3 (високий індивідуальний ризик, низький суспільний ризик) – зазвичай спричиняє серйозні захворювання, але має незначний епідемічний потенціал, можливі лікування та профілактика для окремих нозологій;

• група 4 (високий індивідуальний і суспільний ризики) – зазвичай спричиняє серйозні захворювання, має високий епідемічний потенціал, відсутні лікування та профілактика.

Відповідна класифікація використана й у чинному Наказі МОЗ України № 1728 від 30.07.2020 «Про затвердження порядку ведення обліку, звітності й епідеміологічного нагляду (спостереження) за інфекційними хворобами та Переліку інфекційних хвороб, що підлягають реєстрації».

Доповідачка зазначила, що до патогенів 4-ї групи належать виключно віруси (табл. 1).

Патогенні біологічні агенти 3-ї групи представлені досить численним переліком збудників, що включає 37 бактерій, 73 віруси (представники 12 сімейств), найпростіші, гриби, гельмінти, пріони.

Сьогодні значною проблемою для систем охорони здоров'я є патогенні гриби. ВООЗ відокремлює низку мікозів, які хоч і не становлять епідеміологічної небезпеки, але здатні спричинити захворювання з високим рівнем смертності (табл. 2). Зумовлені ними мікози погано діагностуються та важко піддаються лікуванню внаслідок високої резистентності до сучасних антифунгальних препаратів.

### Обставини, що визначають глобальні біологічні загрози

Сучасні умови існування людини та застосування технологій генної інженерії можуть призводити до виникнення та поширення небезпечних інфекцій. Це процеси глобалізації (зміна клімату, міграція тощо); неадекватність систем епіднагляду (повернення інфекцій), генетична штучна модифікація мікроорганізмів; формування полірезистентності; антропогенний вплив із дестабілізуючим впливом на екосистеми; модифікація природних осередків ОНІ; поява нових векторів, резервуарів збудників інфекційних хвороб.

### Основні принципи виявлення ОНІ

Для своєчасного виявлення перших випадків ОНІ ВООЗ рекомендує використовувати синдромальну діагностику. Вона передбачає виокремлення певних синдромів, які найчастіше супроводжують розвиток ОНІ:

- синдром геморагічної гарячки;
- синдром тяжкого гострого респіраторного синдрому;
- синдром гострої діареї;
- синдром гострої жовтяниці;
- гострий неврологічний синдром з ураженням центральної нервової системи;
- гострий неврологічний синдром з ураженням периферичної нервової системи;
- інтоксикаційний синдром із порушеннями з боку органа зору;
- синдром висипу.

За наявності хоча б одного з перелічених синдромів хворого слід ізолювати й залучити інфекціоніста для встановлення діагнозу та планування відповідних протиепідемічних заходів у разі підтвердження ОНІ.

Надалі для уточнення діагнозу проводять лабораторні дослідження: серологічна діагностика (IgM, IgG у сироватці крові або СМР), полімеразно-ланцюгова реакція або виділення вірусу; уточнюють епідеміологічний анамнез (укус кліща, вживання непастеризованого молока чи молокопродуктів).

При виявленні першого випадку *натуральної віспи; поліомієліту, спричиненого диким поліовірусом; грипу, зумовленого новим підтипом вірусу; тяжкого гострого респіраторного синдрому* слід обов'язково повідомити ВООЗ. У разі підозри на ОНІ ВООЗ рекомендує використовувати алгоритм дій, представлений на рисунку.

Якщо позитивними є відповіді на два та більше зі згаданих у рисунку запитань (*Чи є серйозний вплив подій на здоров'я населення? Чи є подія незвичайною, несподіваною? Чи існує суттєвий ризик поширення в міжнародному масштабі? Чи існує суттєвий ризик обмежень для міжнародних перевезень, торгівлі?*), рівень небезпеки вважається високим. У такому випадку слід виконати всі заходи, спрямовані на ізоляцію пацієнта та забезпечення лікаря засобами індивідуального захисту.

Важливим заходом є визначення рівня надзвичайної ситуації. Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 368 від 24.03.2004 «Порядок класифікації надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру за їхніми рівнями» розрізняють *загальнодержавний* (розвивається на території двох і більше областей або загрожує транскордонним перенесенням, а також у разі, коли для ліквідації необхідні матеріали та технічні ресурси в обсягах, що перевищують власні можливості окремої області, але не менш як 1% обсягу видатків відповідного бюджету), *регіональний* (розвивається на території двох або більше адміністративних районів (міст обласного значення) або загрожує перенесенням на територію суміжної області України, а також у разі, коли для ліквідації події необхідні матеріальні та технічні ресурси в обсягах, що перевищують власні можливості окремого району, але не менш як 1% обсягу видатків відповідного бюджету), *місцевий* (виходить за межі потенційно небезпечного об'єкта, загрожує поширенням самої ситуації або її вторинних наслідків на довкілля, сусідні населені пункти, інженерні споруди, а також у разі, коли для її ліквідації необхідні матеріальні та технічні ресурси в обсягах, що перевищують власні можливості потенційно небезпечного об'єкта, проте не менш як 1% обсягу видатків відповідного бюджету), й *об'єктовий* (розгортається на території об'єкта чи на самому об'єкті, наслідки не виходять за межі об'єкта чи його санітарно-захисної зони) рівні надзвичайної ситуації.

Відповідно до встановленого рівня надзвичайної ситуації багато в чому залежать характер реагування ВООЗ і можливий обсяг допомоги державі.

### Прогнозування

На думку світових експертів із біобезпеки, наступна пандемія може спричинити летальність у 20 разів вищу, ніж у разі COVID-19, і за масштабами бути подібною до «іспанки». Експерти з охорони здоров'я вважають, що людство вже на порозі наступної пандемії, яка може спричинити смерть 50 млн осіб.

Підготував В'ячеслав Килимчук





# Діагностика та лікування дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>: алгоритми гій від NHS

Дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> (кобаламіну) може бути неочевидною причиною анемії або неврологічних розладів, особливо в похилому віці та у осіб, які не вживають м'яса та молочних продуктів. Пропонуємо до вашої уваги оновлений алгоритм діагностики та лікування дефіциту вітаміну B<sub>12</sub> від госпітального альянсу Національної системи охорони здоров'я Великої Британії (NHS).

### ВАЖЛИВІ МІРКУВАННЯ

- Вимірювання вітаміну B<sub>12</sub> у пацієнтів із втомлюваністю за відсутності анемії/макроцитозу навряд чи буде корисним, якщо вони не мають документально підтверджених факторів ризику (наприклад, веганство, ахлоргідрія, хірургічне втручання на шлунку, запальне захворювання кишечника, перніціозна анемія, аутоімунне захворювання).
- 50% низьких результатів вітаміну B<sub>12</sub> НЕ свідчать про справжній дефіцит, тому слід враховувати ймовірність дефіциту до тестування перед його призначенням, інакше рівень хибнопозитивних результатів буде дуже високим.
- ЗАВЖДИ запитуйте пацієнтів про харчові звички. Веганство поширюється. Дайте дієтичну пораду, якщо дефіцит пов'язаний з харчуванням (див. блок нижче). Зауважте, що не всі пероральні продукти з ціанокобаламіном підходять для веганів.
- Розгляньте можливість періодичного моніторингу вітаміну B<sub>12</sub> у хворих на цукровий діабет, які приймають метформін та мають додаткові фактори ризику дефіциту вітаміну B<sub>12</sub> (наприклад, веганська дієта, використання ІПП, запальні захворювання кишечника (цей перелік не вичерпний, див. блок «Причини дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>» нижче).

### Діагностичний алгоритм для первинних пацієнтів



### Лікування:

| <p><b>Підтримувальна терапія при неврологічних симптомах:</b><br/>в/м гідроксикобаламін 1000 мкг кожні 2 міс протягом усього життя. Подальше тестування рівня вітаміну B<sub>12</sub> не потрібне.<br/><b>Ціанокобаламін перорально НЕ рекомендується</b></p> | <p><b>Початкова терапія</b><br/><b>Присутня неврологічна симптоматика:</b><br/>в/м гідроксикобаламін 1000 мкг через день, доки покращення не припиниться.<br/><b>Неврологічних симптомів немає:</b><br/>в/м гідроксикобаламін 1000 мкг 3 р/тиж протягом 2 тиж</p> | <p><b>Підтримувальна терапія при анемії, за відсутності неврологічних симптомів і якщо основна причина не дієтична:</b><br/>в/м гідроксикобаламін 1000 мкг кожні 2-3 міс. Подальше тестування рівня вітаміну B<sub>12</sub> не потрібне.<br/><b>Якщо причина дієтична:</b> після поповнення запасів B<sub>12</sub> розгляньте перехід на пероральний ціанокобаламін, якщо це можливо.<br/><b>Дієтична або недієтична причина:</b> якщо пацієнт не відповідає на ін'єкції, запропонуйте пероральний ціанокобаламін в дозі 1000 мкг (1 мг) на день</p> | <p><b>Референтні* сироваткові рівні B<sub>12</sub> у невагітних дорослих (нг/л)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>GWH</th> <th>RUH</th> <th>SFT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Нормальний</b></td> <td>181-914</td> <td>180-914</td> <td>187-771</td> </tr> <tr> <td><b>Пограничний</b></td> <td>145-180</td> <td>100-180</td> <td>100-196</td> </tr> <tr> <td><b>Низький</b></td> <td>&lt;145</td> <td>&lt;100</td> <td>&lt;100</td> </tr> </tbody> </table> |  | GWH | RUH | SFT | <b>Нормальний</b> | 181-914 | 180-914 | 187-771 | <b>Пограничний</b> | 145-180 | 100-180 | 100-196 | <b>Низький</b> | <145 | <100 | <100 |
|---|---|--|--|--|-----|-----|-----|-------------------|---------|---------|---------|--------------------|---------|---------|---------|----------------|------|------|------|
|   | GWH   | RUH  | SFT  |  |     |     |     |                   |         |         |         |                    |         |         |         |                |      |      |      |
| <b>Нормальний</b>   | 181-914   | 180-914  | 187-771  |  |     |     |     |                   |         |         |         |                    |         |         |         |                |      |      |      |
| <b>Пограничний</b>  | 145-180   | 100-180  | 100-196  |  |     |     |     |                   |         |         |         |                    |         |         |         |                |      |      |      |
| <b>Низький</b>  | <145  | <100   | <100   |  |     |     |     |                   |         |         |         |                    |         |         |         |                |      |      |      |

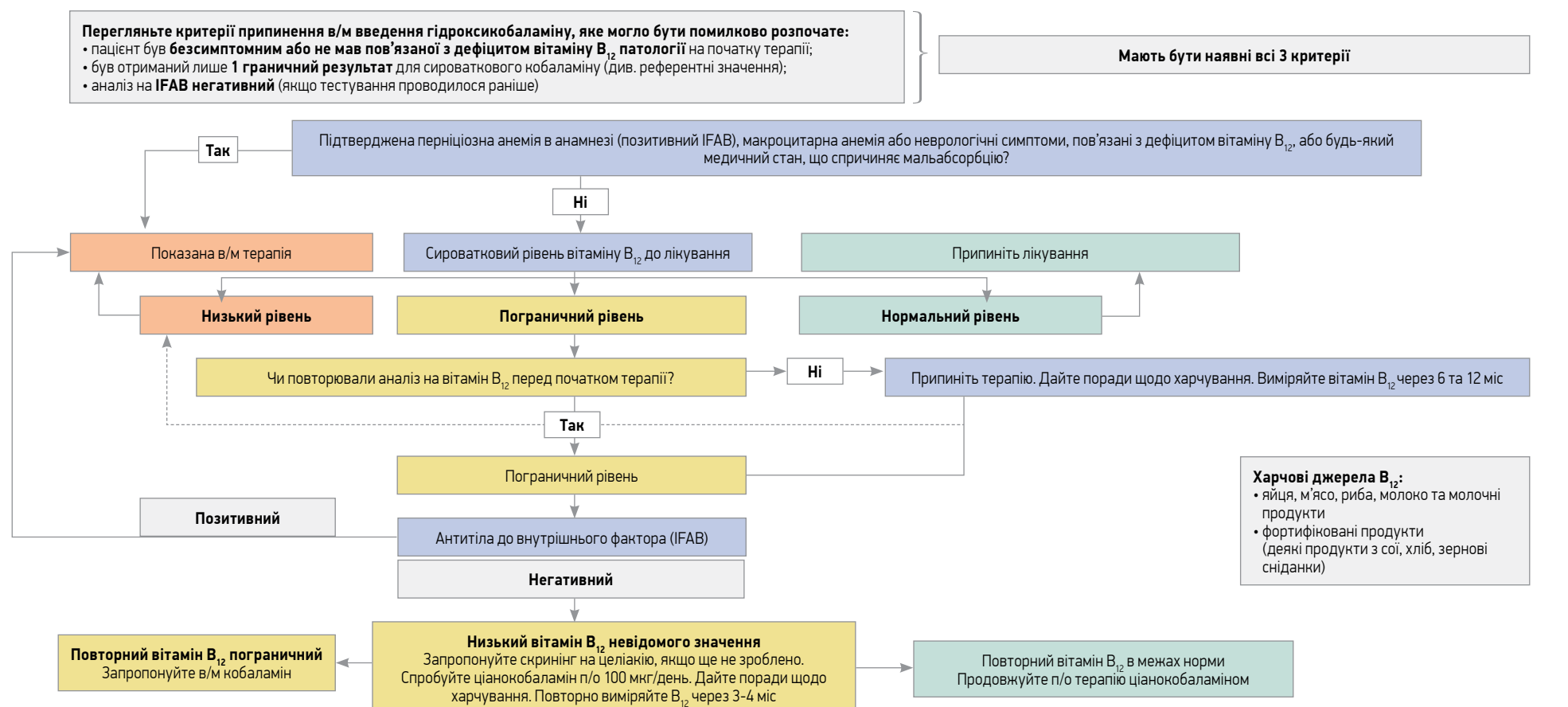
### Скорочення та примітки:

IFAB – антитіла проти внутрішнього фактора;  
TTG – тканинна трансглутаміназа (скринінговий аналіз на целиакию);

ІПП – інгібітори протонної помпи;  
ОК – оральні контрацептиви;  
п/о – перорально; в/м – внутрішньом'язово.

\* вказані референтні значення B<sub>12</sub> для трьох госпітальних округів у Великій Британії. GWH – Great Western Hospitals NHS Foundation Trust; RUH – Royal United Hospitals Bath NHS Foundation Trust; SFT – Salisbury NHS Foundation Trust. Українські лабораторії можуть встановлювати інші референтні значення

### Повторне обстеження / перегляд терапії у пацієнтів, які вже отримують ін'єкції гідроксикобаламіну



**Харчові джерела B<sub>12</sub>:**  
• яйця, м'ясо, риба, молоко та молочні продукти  
• фортифіковані продукти (деякі продукти з сої, хліб, зернові сніданки)

**Причини дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>**

Перніціозна анемія – найпоширеніша причина.

Серед інших причин:

- ліки, як-от метформін, колхіцин, неоміцин або антиконвульсанти. Тривале застосування антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів, ІПП може погіршити дефіцит.
- Метформін: доцільно проводити моніторинг рівня вітаміну В<sub>12</sub> у осіб, які приймають метформін і мають фактори ризику дефіциту чи невропатію, під час щорічного огляду щодо діабету;
- неадекватне харчування (наприклад, веганство);
- хронічний алкоголізм;
- шлункові причини, як-от гастректомія, резекція шлунка, атрофічний гастрит, інфекція *H. pylori*, шунтування шлунка, вроджений дефіцит внутрішнього фактора або аномалія;
- кишкові причини (наприклад, порушення всмоктування, резекція клубової кишки, хвороба Крона, що уражає клубову кишку, хронічна тропічна спру, ВІЛ або променева терапія шийки матки – спричиняє опромінення клубової кишки).

Також важливо зазначити, що:

- у жінок, які приймають ОК, може спостерігатися зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> через зниження білка-носія кобаламіну, а не через стан дефіциту;
- рівень вітаміну В<sub>12</sub> може бути хибно низьким у вагітних через збільшення об'єму плазми, а не через фактичний дефіцит, що дуже ускладнює діагностику під час вагітності.

Додаткова інформація про дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> під час вагітності (квітень 2022 р.): <https://www.sps.nhs.uk/articles/vitamin-b12-deficiency-treatment-during-pregnancy>

**Результати тестування**

Клінічна картина є найважливішим фактором під час оцінки результатів сироваткового рівня вітаміну В<sub>12</sub>. Граничні значення для клінічної та субклінічної недостатності не визначені. Слід мати на увазі:

- тест вимірює загальний, а не метаболічно активний вітамін В<sub>12</sub>;
- рівні вітаміну В<sub>12</sub> нелегко зіставити із клінічними симптомами, хоча пацієнти з рівнем <100 нг/л майже завжди мають клінічні або метаболічні ознаки дефіциту, і при рівні <150 нг/л теж зазвичай мають;
- у більшості пацієнтів із клінічно значущим дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub> рівень у сироватці крові нижчий за 200 нг/л, але клінічно значущий дефіцит може бути наявним, навіть якщо рівні знаходяться в межах норми, особливо у літніх пацієнтів;
- ≈50% хворих на перніціозну анемію мають IFAB. Якщо наявні IFAB, перніціозна анемія є дуже ймовірною, але відсутність IFAB не виключає діагнозу перніціозної анемії

**Застосування перорального ціанокобаламіну**

Для будь-якого пацієнта з діагнозом дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> (пов'язаного з дієтою чи не пов'язаного з дієтою) або порушенням всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>, як альтернативу в/м ін'єкціям гідроксикобаламіну доцільно призначити пероральний ціанокобаламін. Ознайомтеся з інструкцією щодо деталей та дозування.

Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні низьких доз перорального ціанокобаламіну, оскільки це загрожує неоптимальним лікуванням латентної та нової перніціозної анемії з можливим неадекватним лікуванням неврологічних проявів. Призначайте лише за показаннями.

**Перенаправлення**

Терміново зверніться до гематолога, якщо:

- пацієнтка вагітна (не при легкому дефіциті);
- якщо є підозра на функціональний дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, тобто сильні клінічні ознаки дефіциту, наприклад, мегалобластна анемія або підгостра комбінована дегенерація спинного мозку, незважаючи на нормальний рівень вітаміну В<sub>12</sub>.

**Подумайте про термінове звернення до невролога, якщо:**

- наявні неврологічні симптоми.

**Зверніться до гастроентеролога, якщо:**

- підозрюється порушення всмоктування або рак шлунка чи целиакія.

**Подумайте про скерування до дієтолога, якщо:**

- дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> виникає через неправильне харчування

**Оцінка відповіді на лікування**

Якщо у пацієнта є анемія, виконайте розгорнутий аналіз крові із підрахунком ретикулоцитів через 10 днів після початку лікування. Повторіть аналіз через 8 тиж, щоб упевнитися в нормалізації гемоглобіну. Зверніться за консультацією до гематолога, якщо відхилення не зникають, незважаючи на замісну терапію

**Дієтичний дефіцит**

Рекомендуйте пацієнтам споживання продуктів, збагачених вітаміном В<sub>12</sub>, наприклад, деякі (фортифіковані) соєві продукти, сухі сніданки, хліб, м'ясо, яйця та молочні продукти.

**Джерела корисної інформації щодо дієти:**

- <http://www.nhs.uk/Conditions/Anaemia-vitamin-B12-and-folate-deficiency/Pages/Treatment.aspx>
- <https://www.vegsoc.org/B12>

**Основне джерело**

Investigation, treatment and review of Vitamin B12 (cobalamin) deficiency. NHS Bath and North East Somerset, Swindon and Wiltshire ICB V1.4 updated Oct 2022.

[https://www.ruh.nhs.uk/For\\_Clinicians/departments\\_ruh/Clinical\\_Haematology/documents/Vitamin\\_B12\\_Treatment\\_Pathway.pdf](https://www.ruh.nhs.uk/For_Clinicians/departments_ruh/Clinical_Haematology/documents/Vitamin_B12_Treatment_Pathway.pdf)

**Додаткові джерела додаткової інформації**

1. Resources to Support Review of Hydroxocobalamin Prescribing. <https://bswtogether.org.uk/medicines/?s=hydroxocobalamin>
2. CKS Anaemia – B12 and folate deficiency (July 2015) <https://cks.nice.org.uk/anaemia-b12-and-folate-deficiency/#scenario>
3. BCSH Cobalamin and folate guidelines. Devalia et al 2014: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12959/full>
4. Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk. MHRA DSU June 2022. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk>
5. Oral vitamin B12 – what are the prescribing considerations and what formulations are available? Medicines Q&As UKMi SPS. May 2020. [https://www.ukmi.nhs.uk/qa/qa-oral-vitamin-b12-preparations\\_may-2020.pdf](https://www.ukmi.nhs.uk/qa/qa-oral-vitamin-b12-preparations_may-2020.pdf)

**ДОВІДКА «ЗУ»**

В Україні високодозовий препарат ціанокобаламіну для перорального прийому в статусі рецептурного лікарського засобу представлений, зокрема, під назвою В12 Анкерман експертом з нейротропних вітамінів – компанією «Вьорваг Фарма».

Показання для застосування В12 Анкерман в українській інструкції відповідають експертним настановам:

дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, який може проявлятися порушенням дозрівання еритроцитів (гемопоетичні розлади, як-от гіперхромна макроцитарна мегалобластна анемія, перніціозна анемія та інші макроцитарні анемії) та/або неврологічними розладами, як-от фунікулярний мієлоз (захворювання спинного мозку).

Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, який може виникнути внаслідок:

- довготривалої нестачі поживних речовин (наприклад, за суворої вегетаріанської дієти);
- порушення всмоктування їжі (мальабсорбція через недостатнє утворення внутрішнього фактора), захворювання клубової кишки (наприклад, целиакія);
- спадкового порушення транспортування вітаміну В<sub>12</sub>.

Дозування препарату В12 Анкерман залежить від стану пацієнта (табл.). Тривалість курсу лікування залежить від характеру та перебігу захворювання і визначається індивідуально.

Таблиця. Дозування препарату В12 Анкерман

| Пацієнти з дефіцитом вітаміну В <sub>12</sub>                                | Початкова терапія   | Підтримувальна терапія |
|--|---------------------|------------------------|
| Пацієнти з гематологічними та додатковими тяжкими неврологічними порушеннями | парентерально       | 1-2 таблетки/добу      |
| Пацієнти з окремими тяжкими неврологічними порушеннями                       | парентерально       | 1-2 таблетки/добу      |
| Пацієнти з гематологічними та/або неврологічними порушеннями                 | 2x2 таблетки/добу   | 1-2 таблетки/добу      |
| Пацієнти без гематологічних та неврологічних порушень                        | 2x1-2 таблетки/добу | 1-2 таблетки/добу      |
| Пацієнти після постгастректомії або інших резорбцій                          | 1-2 таблетки/добу   | 1-2 таблетки/добу      |

**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ В12  
ПРОСТО ТА ЕФЕКТИВНО****НОВИНКА  
1000 мкг****B12 Анкерман**

Шлях введення: пероральний.

50 таблеток, вкритих оболонкою

**В12 АНКЕРМАН**

Високодозовий препарат для перорального лікування дефіциту вітаміну В12



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

*Lercanidipine*

# Ванлерк

Антигіпертензивний засіб

з переважною дією на судини



біоеквівалентний  
референтному  
лерканідипіну<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Порівняльне, рандомізоване, перехресне з повторним (реплікативним) дизайном з чотирма періодами і двома послідовностями (по схемі TRTR/RTRT) дослідження по вивченню біоеквівалентності препаратів Ванлерк 20 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна та Занідіп 20 мг, виробництва «Рекордат Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А.», Італія при одноразовому прийомі здоровими добровільцями натще одноразової дози тестового і референтного препаратів з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження.

РП МОЗ України UA/18884/01/01, № UA/18884/01/02 від 06.08.2021. Перед використанням ознайомтесь з повною інструкцією до препарату!  
Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

# Лерканідипін у лікуванні гіпертензії: ефективний контроль артеріального тиску та захист органів-мішеней із фокусом на нефропротекцію

**Артеріальна гіпертензія (АГ) у клінічній практиці рідко зустрічається як ізольований чинник; переважно вона супроводжується комплексним ураженням органів-мішеней та коморбідними захворюваннями. Існує постійний зв'язок між підвищенням артеріального тиску (АТ) і ризиком інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності та прогресуванням хронічної хвороби нирок (ХХН). Окрім того, гіпертензія часто пов'язана з іншими факторами ризику, включаючи дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет 2 типу, що додатково підвищує ризик серцево-судинних катастроф [1]. Саме тому найбільший практичний інтерес становлять антигіпертензивні засоби з комбінованими механізмами дії та доведеними органопротекторними властивостями.**

## Лерканідипін: фармакологічні характеристики

Лерканідипін належить до дигідропіридинової групи блокаторів кальцієвих каналів (ДГП БКК) III покоління. Основний механізм дії – зворотна блокада потенціал-залежних кальцієвих каналів L-типу, що зменшує периферичний судинний опір шляхом розслаблення гладком'язового шару артерій, периферичної, а також коронарної вазодилатації. Отже, лерканідипін чинить антигіпертензивну та протиішемічну дію. Зниження АТ, спричинене лерканідипіном, не пов'язане з небажаною рефлекторною тахікардією або іншими несприятливими ознаками симпатичної активації через поступовий початок дії препарату. Крім того, лерканідипін інгібує низькопотенційні кальцієві канали T-типу, що чинить позитивний вплив на функцію нирок за рахунок зменшення клубочкової гіпертензії та протеїнурії, а також загальний позитивний вплив на гломерулярну морфологію [2, 3].

До низки корисних додаткових ефектів лерканідипіну, які безпосередньо не пов'язані з гіпотензивною дією, належать антиатерогенні властивості. Доклінічні дослідження показали, що він зменшує атеросклеротичні ураження в тварин із гіперхолестеринемією, а також пригнічує проліферацію та міграцію артеріальних гладком'язових клітин [4, 5]. Крім того, є повідомлення про те, що лерканідипін бере участь у захисті інших органів-мішеней. Дослідження продемонстрували, що препарат зменшує гіпертрофію лівого шлуночка серця [6], а також знижує частоту мозкових інсультів [7].

Після перорального прийому препарат значною мірою всмоктується зі шлунково-кишкового тракту та проходить розширений метаболізм першого проходження в печінці. Всмоктування лерканідипіну підвищується за наявності їжі, тому препарат рекомендується приймати перед вживанням їжі [1, 2]. Лерканідипін (як і інші ДГП БКК) метаболізується в печінці ізоформою СУР3А4 цитохрому Р450, тому при регулярному застосуванні одночасно з лерканідипіном інших лікарських засобів, які є субстратами чи індукторами / інгібіторами СУР3А4, слід урахувати можливі взаємодії. Фармакокінетичний профіль лерканідипіну практично не змінюється в людей літнього віку чи тих, хто страждає на цироз печінки, легку або помірну дисфункцію нирок. Отже, дозу лерканідипіну для цих пацієнтів не потрібно коригувати. Лише тяжка ниркова недостатність, коли розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/м<sup>2</sup>, є протипоказанням.

Період напіввиведення лерканідипіну із плазми досить тривалий – ≈8-10 год. Однак фактична дія препарату набагато довшіа. Тривалий антигіпертензивний ефект лерканідипіну, а також поступовий початок його дії можна пояснити високою ліпофільністю молекули, а це дозволяє препарат зберігатися в гідрофобних компонентах клітин, тому лерканідипін можна приймати 1 р/добу, що забезпечує 24 год контролю АТ [1].

Найчастішим побічним ефектом класичних БКК, що безпосередньо пов'язаний з вазодилатацією, є периферичні набряки. Відповідно до аналізу, проведеного Makani та співавт., застосування ліпофільних антагоністів кальцію, як-от лерканідипін, знижує ризик набряків на 57% [8]. Численні дослідження підтвердили значно нижчу частоту побічних ефектів у разі застосування лерканідипіну порівняно з іншими БКК [9-11].

## Лерканідипін як антигіпертензивний засіб

Клінічні випробування довели, що лерканідипін – ефективний препарат для лікування гіпертензії, котрий добре переноситься. В дослідженні Burnipie і співавт. [10] лерканідипін продемонстрував зрісте зниження АТ у пацієнтів з АГ, які раніше не отримували лікування, а також у хворих, котрих було переведено на лерканідипін через неадекватний контроль АТ або побічні ефекти від попереднього лікування.

Схожі спостереження відзначено і в дослідженні ELYPSE [12]. Крім того, лише 6,5% хворих повідомили про побічні ефекти під час дослідження.

Лерканідипін можна безпечно застосовувати людям літнього віку та пацієнтам із метаболічним синдромом. У дослідженні Viviani та співавт. [13] застосування лерканідипіну в хворих на цукровий діабет зумовило не лише значне зниження АТ, а й рівня глюкози в крові, вмісту глікованого гемоглобіну А1 (HbA1) і фруктозаміну. В дослідженні Acanfoga та співавт. [14] лерканідипін ефективно зменшував ознаки і симптоми ішемії у пацієнтів зі стабільною стенокардією, не спричиняючи симпатичної активації. У дослідженні LAURA [15] було встановлено таке: що вищим є серцево-судинний ризик, то більше покращується АТ при застосуванні лерканідипіну без істотної зміни переносимості.

**Дослідження ELderly and Lercanidipine (ELLE) [9] показало, що лерканідипін чинить найкращий антигіпертензивний ефект порівняно з лацидипіном і ніфедипіном.** Окрім того, лерканідипін спричиняв найнижчу частоту побічних реакцій серед цих трьох БКК. Мета випробування TOLERANCE [11] – порівняти переносимість високих доз лерканідипіну з високими дозами амлодипіну та ніфедипіну, причому основною змінною були побічні ефекти, пов'язані з розширенням судин. У результаті частота цих побічних реакцій виявилася значно нижчою в групі лерканідипіну. Отже, призначення лерканідипіну – раціональний варіант для пацієнтів, які потребують високих доз БКК, але остерігаються побічних ефектів.

Також проводилися порівняльні дослідження лерканідипіну з антигіпертензивними препаратами інших класів, зокрема із часто використовуваними інгібіторами ренін-ангіотензинової системи (РАС). У дослідженні James і співавт. [16] порівнювали ефективність і переносимість лерканідипіну та лосартану; виявлено, що монотерапія лерканідипіном була ефективнішою щодо нормалізації АТ. В іншому випробуванні лерканідипін забезпечував більш значуще зниження АТ, ніж периндоприл у режимі монотерапії [17].

Європейським товариством гіпертензії рекомендовано комбіновану терапію щонайменше двома препаратами з різними механізмами зниження АТ як базисне лікування АГ [1]. Доведено, що режим комбінованої терапії, який складається з лерканідипіну та інгібітора РАС (інгібітора АПФ або блокатора рецепторів ангіотензину II), є ефективним для зниження АТ завдяки комплементарним механізмам дії цих препаратів [18]. Крім того, поєднання лерканідипіну з інгібітором АПФ або БРА знижує рівні тригліцеридів і глюкози [18, 19], тому такі комбінації особливо ефективні в пацієнтів із цукровим діабетом, ІХС, цереброваскулярними захворюваннями [20].

## Нефропротекторні ефекти лерканідипіну

ХХН розвивається поступово та підступно без проявів жодних симптомів. Під ХХН слід розуміти погіршення функції або структури нирок із негативними наслідками для здоров'я, що триває щонайменше 3 міс (незалежно від причини). Критеріями ХХН є зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або наявність ознак ураження нирок, а також те й інше одночасно. ХХН сприяє розвитку та прогресуванню АГ через переважання об'ємом, накопичення натрію, підвищення симпатичної активності та зміни гормональних механізмів, які контролюють АТ, що може зумовити розвиток резистентної гіпертензії [21].

Лерканідипін має здатність знижувати АТ за рахунок прямої дилатації як еферентної, так і аферентної клубочкових артерій, підтримуючи внутрішньоклубочковий капілярний тиск на одному рівні [22]. Цей механізм пов'язаний із блокадою кальцієвих каналів L-типу, що характерно для більшості БКК, а також каналів T-типу в еферентних артеріолах, що є унікальною властивістю лерканідипіну [20]. Було показано, що комбінована блокада L- і T-каналів позитивно впливає на функцію

нирок за ХХН шляхом зменшення протеїнурії та підвищення життєздатності нирок [23, 24]. Одночасний вплив на кальцієві канали L- та T-типу спричиняє не лише зниження АТ, а й фракції клубочкової фільтрації, що споріднює лерканідипін із нефропротекторними інгібіторами РАС [25]. Крім того, лерканідипін має протизапальні та антиоксидантні властивості, а також захищає нирки від ушкодження, спричиненого ангіотензином II. В доклінічних дослідженнях лерканідипін запобігав потовщенню середньої оболонки та неоінтими стінок малих артерій і артеріол, у т. ч. ниркових, шляхом пригнічення проліферації клітин, запобігаючи в такий спосіб звуженню їхніх просвітів [26, 27], зменшував запалення тканин і тубулоінтерстиціальний фіброз, що було пов'язано зі збереженням функції нирок, зменшенням альбумінурії [28]. Через ці та інші позитивні ефекти лерканідипін особливо доцільно застосовувати пацієнтам із ХХН [1, 20].

Хворі з гіпертензією, високим серцево-судинним ризиком і захворюванням нирок потребують комплексного підходу та правильно підбраної фармакотерапії. Однею з можливих комбінацій, яку клініцисти використовують у таких випадках, є комбінація антигіпертензивних препаратів із нефропротекторними властивостями, зокрема лерканідипіну, з інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT-2). Інгібітори SGLT-2 блокують реабсорбцію відфільтрованої глюкози, що зумовлює глюкозурію і зниження рівня глюкози в крові. Цей ефект використовується в лікуванні цукрового діабету 2 типу. Крім того, SGLT-2 чинять кардіо- та нефропротекторні ефекти, запобігають гіперкаліємії та мають слабку гіпотензивну дію, тому комбінація лерканідипіну із SGLT-2 є надзвичайно перспективною для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з додатковим серцево-судинним або нефрологічним тягарем [29].

## Висновки

- Лерканідипін – ДГП БКК III покоління з унікальними властивостями, а саме з високою ліпофільністю, що забезпечує судинну селективність і тривалий ефект препарату, а також із подвійним механізмом блокування каналів L- та T-типу, що забезпечує нефропротекторну дію.
- Лерканідипін має потужні антигіпертензивні і антиішемічні ефекти, позитивно впливає на функцію нирок, зменшує запалення, чинить антифібротичну та антиоксидантну дію, сприяє відновленню ушкоджених тканин.
- За даними клінічних досліджень, лерканідипін є надзвичайно ефективним препаратом для лікування гіпертензії, який можна безпечно застосовувати в особливих групах пацієнтів, як-от люди літнього віку, хворі із цукровим діабетом і метаболічним синдромом. Порівняно з іншими БКК терапія лерканідипіном забезпечує кращий контроль АТ, покращення функції нирок і відмінний профіль переносимості.

## ДОВІДКА «ЗУ»

**Препарат Ванлерк від АТ «Київський вітамінний завод»** – один із небагатьох препаратів лерканідипіну, доступних в Україні. 1 таблетка містить лерканідипіну гідрохлориду 10 або 20 мг.

- ✓ Перед застосуванням необхідно брати до уваги таке:
  - ✓ приймати препарат бажано вранці (не менше ніж за 15 хв до сніданку);
  - ✓ цей лікарський засіб не можна приймати із грейпфрутовим соком (через метаболізм системою цитохрому).
- Початкова рекомендована доза становить 10 мг 1 р/добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта на лікування дозу можна підвищити до 20 мг. Підбір дози має бути поступовим, оскільки максимальна антигіпертензивна дія розвивається протягом 2 тиж лікування (характерний ефект насичення через нелінійну фармакокінетику). Оскільки крива «доза – ефект» має плато в проміжку доз 20-30 мг, малоймовірно, що ефективність препарату збільшиться при застосуванні вищої дози, тоді як ризик виникнення побічних ефектів може збільшитися [30]. Якщо АТ адекватно не контролюється за монотерапії лерканідипіном, слід подумати про додавання β-адреноблокатора, діуретика чи інгібітора АПФ залежно від профілю коморбідності пацієнта, що відповідає сучасним експертним настановам із лікування АГ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Магнікор - РП МОЗ України № UA/11211/01/01 та № UA/11211/01/02 з 09.04.2020.

Атерокард - РП МОЗ України № UA/3926/01/01 з 14.11.2019.

\* Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002.

• Клопідогрел 75 мг  
№30, №70



**Сучасний підхід до  
антитромбічної  
терапії**

**Знижує ризик  
тромбозу!\***



• Ацетилсаліцилова кислота 75 мг  
№30, №100



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

GMP STANDART

# Новий метааналіз підтвердив переваги клопідогрелю над АСК при вторинній профілактиці в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

**Антиагрегантна терапія – важлива складова лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) для запобігання серцево-судинним подіям, як-от інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність і серцево-судинна смерть. Протягом десятиліть антитромботичним препаратом першої лінії залишається ацетилсаліцилова кислота (АСК). Інгібітор рецепторів P2Y12 клопідогрель використовується як альтернатива в хворих, котрі не переносять АСК, а також у комбінації з АСК – подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТ) для забезпечення сильнішого пригнічення агрегації тромбоцитів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом і після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [1].**

Попередній метааналіз і клінічні настанови Американської колегії кардіологів підкреслюють, що раннє припинення прийому АСК та продовження монотерапії інгібітором P2Y12 для деяких пацієнтів після ЧКВ може ефективно знизити ризик ішемічних подій і при цьому не збільшує ризику кровотечі [2, 3]. Нещодавно проведено новий метааналіз, у якому порівняли ефективність і безпеку монотерапії АСК та клопідогрелем у пацієнтів з ІХС [4].

## Характеристика досліджень та пацієнтів

Пошук літератури англійською мовою здійснювали в базах даних PubMed, Embase та Кокранівській бібліотеці до березня 2023 р.

До уваги брали лише клінічні випробування, які мали такі характеристики:

1) порівняння ефектів АСК і клопідогрелю в пацієнтів з ІХС;

2) результати, про які повідомлялося, включали ішемічні події та кровотечі. За стратегією пошуку знайдено 1108 публікацій, з них 1082 були виключені (159 статей

виявилися дублікатами, а 923 статті не були клінічними дослідженнями). Загалом повністю вивчено 26 статей; 5 клінічних досліджень включили до метааналізу [4]. В 5 випробуваннях загалом брали участь 11 766 учасників з ІХС, у яких порівнювали переваги та ризики АСК і клопідогрелю [5-9]. За винятком популяції 1 дослідження, яку склали пацієнти зі стабільною ІХС після аортокоронарного шунтування [5], до інших випробувань залучали осіб з ІХС після ЧКВ.

Пропонуємо ознайомитися з результатами метааналізу щодо кожної з кінцевих точок, для яких були зібрані дані досліджень.

## Великі несприятливі кардіальні та цереброваскулярні події

Три дослідження із внесених до метааналізу, в яких взяли участь 10 102 пацієнти, мали комбіновану кінцеву точку «великі несприятливі серцеві та цереброваскулярні події» (МАССЕ) [6-8]. МАССЕ визначали як сукупність смерті від усіх причин, ІМ, інсульту та ревазуляризації

цільової судини. Неоднорідність даних серед цих досліджень була на високому рівні (I<sup>2</sup> 72%; p=0,03), тому для подальшого аналізу використовували модель випадкових ефектів (RAM). Результат аналізу сукупності пацієнтів показав, що в групах прийому АСК і в групах клопідогрелю ризик МАССЕ виявився схожим (відношення ризиків (ВР) 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,55-1,27; p=0,41). Щоб усунути неоднорідність, проведено аналіз чутливості, який показав, що результат 1 дослідження був основним джерелом неоднорідності [7]. Після вилучення цього випробування неоднорідність стала дуже низькою, а зведені результати свідчать про те, що клопідогрель може значно знизити ризик МАССЕ порівняно з використанням АСК (ВР 0,68; 95% ДІ 0,55-0,85; p=0,0007), як показано на рисунку 1. Отже, застосування клопідогрелю в пацієнтів з ІХС значно краще, ніж використання АСК, попереджало сукупність великих серцево-судинних подій.

## Інфаркт міокарда

За даними сукупності 5 досліджень за участю 11 766 пацієнтів було зареєстровано 107 випадків ІМ у групах АСК і 58 випадків у групах клопідогрелю. Аналіз показав, що дані випробувань є однорідними (I<sup>2</sup> 0%; p=0,50), що свідчить про узгодженість результатів, тому об'єднаний аналіз провели на моделі фіксованих ефектів (FEM) і виявили, що клопідогрель мав значущу перевагу в профілактиці ІМ порівняно з АСК (ВР 0,66; 95% ДІ 0,48-0,92; p=0,01) (рис. 2).

## Інсульт

Про випадки інсульту повідомлялося в 4 дослідженнях із залученням 11 582 пацієнтів [5-8]. Гетерогенність серед цих випробувань була високою (I<sup>2</sup> 68%; p=0,02), тому для комбінованого аналізу використовувалася модель REM. Між двома групами не було суттєвої різниці, але 1 дослідження продемонструвало очевидну неоднорідність [7]. Наступний аналіз чутливості підтвердив, що це випробування було основним джерелом неоднорідності. Після вилучення цього дослідження помітна неоднорідність була усунена (I<sup>2</sup> 8%; p=0,34), а результати зведеного аналізу показали значну різницю між групами на користь застосування клопідогрелю для профілактики інсультів (ВР 0,58; 95% ДІ 0,40-0,84; p=0,003) (рис. 3).

## Кінцева точка безпеки: великі кровотечі

Великими кровотечами вважаються кровотечі типів 3-5 за класифікацією Академічного консорціуму дослідження кровотеч (Bleeding Academic Research Consortium, BARC), що включають, зокрема, внутрішньочерепні, післяопераційні та фатальні кровотечі. За результатами 3 досліджень за участю 10 102 пацієнтів повідомлено про ці події; усього зареєстровано 152 випадки [6-8]. Неоднорідність серед цих досліджень була

на високому рівні (I<sup>2</sup> 68%; p=0,05), тому використовувалася модель REM. Результати не показали істотної різниці між групою АСК і групою клопідогрелю щодо частоти великих кровотеч. Однак додатковий аналіз виявив 1 дослідження, яке було основним джерелом неоднорідності. Після вилучення цього випробування аналіз продемонстрував чіткий результат на користь вищої безпеки клопідогрелю (ВР 0,63; 95% ДІ 0,42-0,94; p=0,02) (рис. 4), тоді як АСК збільшувала ризик великої кровотечі BARC на 60% порівняно з використанням клопідогрелю.

## Обговорення результатів і внесок окремих досліджень

До метааналізу було включено 5 досліджень за участю 11 766 пацієнтів з ІХС, яким призначали монотерапію АСК або клопідогрелем для запобігання ішемічним подіям. Порівняльні аналізи між групами з урахуванням аналізів неоднорідності, чутливості та об'єднаних даних показали, що використання клопідогрелю пов'язано з нижчими ризиками великих серцево-судинних подій, а саме ІМ й інсультів порівняно із застосуванням АСК. Результати аналізу безпеки свідчать про те, що клопідогрель може знизити ризик великої кровотечі порівняно з АСК. Окрім того, при застосуванні АСК або клопідогрелю були зафіксовані зіставні ризики смерті від будь-якої причини та судинної причини в пацієнтів з ІХС [4].

У сучасних експертних настановах рекомендований постійний прийом АСК для запобігання ішемічним подіям у пацієнтів з ІХС. Після того, як пацієнти отримують відповідний курс ПАТ, їм рекомендують припинити прийом інгібітора P2Y12 і продовжити прийом АСК. Проте в 2021 р. дослідження HOST-EXAM [6] показало, що клопідогрель (порівняно з АСК) може знизити ризик ішемічної кінцевої точки, смерті від усіх причин, великої кровотечі та будь-яких шлунково-кишкових ускладнень у пацієнтів протягом тривалого періоду підтримувальної терапії після ЧКВ з імплантацією стентів із медикаментозним покриттям, а це свідчить про те, що клопідогрель був кращим за АСК для вторинної профілактики у хворих з ІХС. Значно раніше (в 1996 р.) під час проведення дослідження CAPRIE серед пацієнтів, котрі нещодавно перенесли ішемічний інсульт, ІМ чи симптоматичне захворювання периферичних артерій [10], виявлено, що тривале застосування клопідогрелю в пацієнтів із вищим ризиком ішемії є ефективнішим за АСК щодо зниження комбінованої кінцевої точки тромбозу. Bhatt і співавт. порівняли використання АСК або клопідогрелю в хворих після аортокоронарного шунтування; результати дослідження також свідчили про те, що клопідогрель здатен зменшити ризик ішемічної кінцевої точки разом зі зниженням ризику кровотечі порівняно з АСК [9].

У цьому метааналізі автори виявили, що монотерапія клопідогрелем може додатково знизити ризики МАССЕ, ІМ та інсульту в пацієнтів з ІХС порівняно з АСК, демонструючи перевагу клопідогрелю над АСК у профілактиці ішемічних подій [4]. Отже, отримані результати узгоджуються з результатами досліджень CAPRIE і HOST-EXAM. Окрім того, антиагрегантну перевагу клопідогрелю над АСК можна пояснити результатами випробування I-LOVEMONO (2021) [11], які показали, що клопідогрель здатен зумовити кращу функцію ендотелію, більше інгібування тромбоцитів і нижчу коагуляційну активність.

## ВИСНОВКИ

Новий метааналіз, який об'єднав результати 5 контрольованих досліджень, показав, що клопідогрель може додатково знизити ризик великих серцево-судинних подій, ІМ, інсульту та великої кровотечі в пацієнтів з ІХС порівняно з використанням АСК. Автори рекомендують використання клопідогрелю як альтернативи АСК у пацієнтів з ІХС, які потребують тривалої антитромбоцитарної монотерапії для запобігання ішемічним подіям.

## ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні доступний клопідогрель вітчизняного виробництва, зокрема, представлений під назвою **Атерокард** у формі таблеток по 75 мг. Дозування і показання відповідають сучасним клінічним настановам щодо вторинної профілактики атеротромбозу в пацієнтів, які перенесли ІМ, ішемічний інсульт або гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія чи ІМ без зубця Q), у т. ч. у хворих, котрим було встановлено стент у процесі проведення черезшкірної коронарної ангіопластики. Крім того, **Атерокард** у комбінації з АСК показаний пацієнтам із фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій і протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К, з метою профілактики атеротромботичних і тромбоемболічних подій. Хворим, котрі перенесли ІМ чи ГКС, слід розпочинати прийом **Атерокарду** через декілька днів. Лікування варто розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати в дозі 75 мг 1 р/добу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Ігор Петренко**

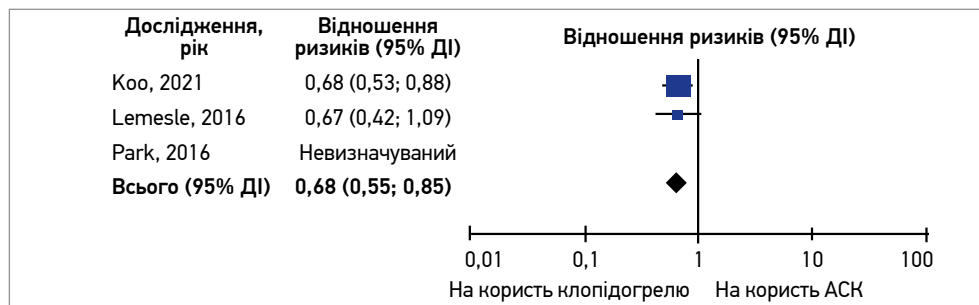


Рис. 1. Відносні ризики настання великих несприятливих кардіальних та цереброваскулярних подій у групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу (після проведення аналізу неоднорідності)

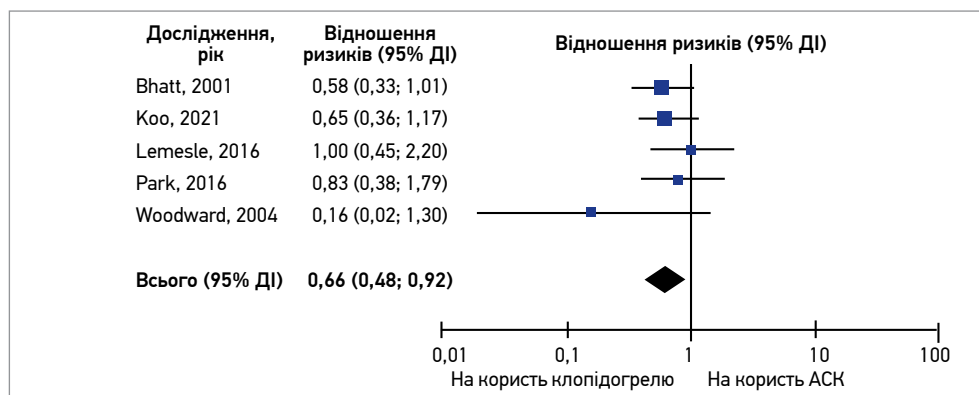


Рис. 2. Відносні ризики інфаркту міокарда в групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу

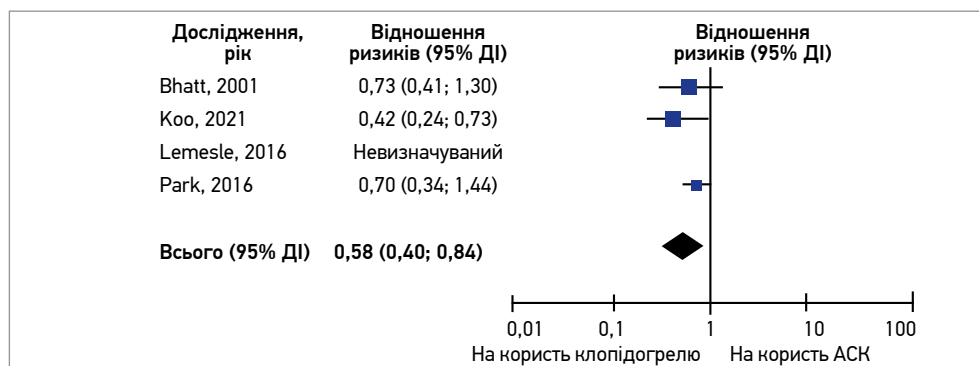


Рис. 3. Відносні ризики інсульту в групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу (після проведення аналізу неоднорідності)

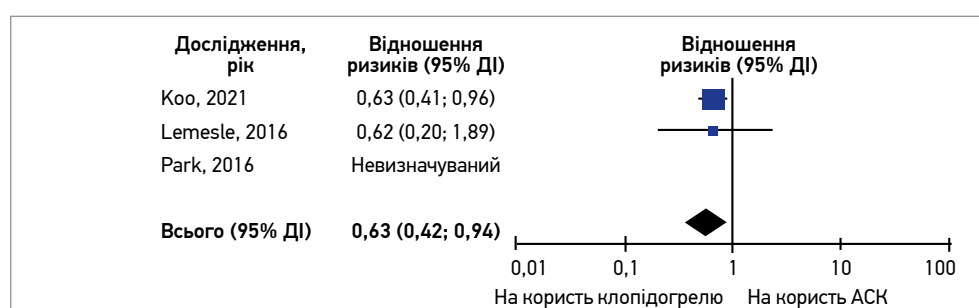


Рис. 4. Відносні ризики великих кровотеч у групах клопідогрелю й АСК за даними метааналізу (після проведення аналізу неоднорідності)

# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

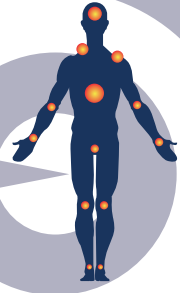
Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

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



німесулід  
**Німесил**<sup>®</sup>

**БАГАТОФАКТОРНИЙ  
МЕХАНІЗМ ДІЇ  
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ  
РІЗНИХ ТИПІВ  
БОЛЮ<sup>2\*</sup>**



**НІМЕСУЛІД №1  
В УКРАЇНІ**  
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>



**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.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіос Менаріні С.А./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<sup>®</sup>. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил<sup>®</sup>, 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**