



Доктор медичних наук, професор
Володимир Мавродій



Сепсис.
Терапевтичний профіль
«насторожі»

Читайте на сторінці 12

Кандидат медичних наук
Ігор Анастасій



Особливості перебігу COVID-19
у новому епідемічному
на що слід звертати увагу

Читайте на сторінці 20

Кандидат медичних наук
Михайло Безега



Ефективна корекція
мукоциліарного кліренсу

Читайте на сторінці 8



Клініко-практичне
оновлення рекомендацій AGA
з епідеміології,
діагностики та лікування
екзокринної недостатності
підшлункової залози:
експертний огляд

Читайте на сторінці 30

Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

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



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

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)*



Більше інформації
на сайті



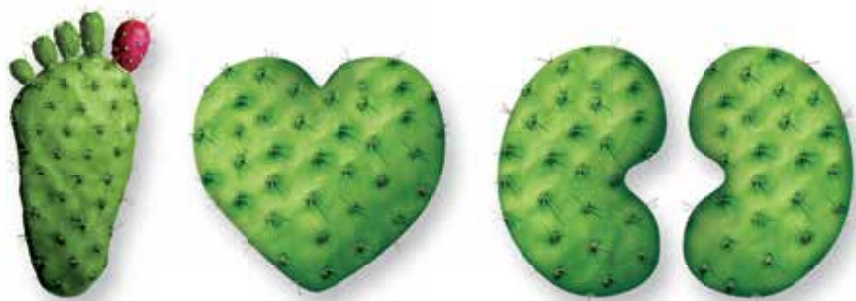
Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Фармакотерапевтична група. Код АТХ R05C. Відхарувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Склад Респеро Миртол: 1 капсула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

приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Також ж дозування рекомендоване при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (данний препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. Побічні реакції. Рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) можуть виникати більшість явищ і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчаків і сечокам'яної хвороби. Виробник. Г. Польша-Боскамп Kiefer Stasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. PTN №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте затверджену наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ІмбХ» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкція для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinootologie. 1997;76(11):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірної олії щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі). UA-RES-02-2023-V1-Print. Затверджено 22/02/2023



Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.

2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9

3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46

4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



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

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

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

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

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

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

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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Розширюючи горизонти: багатогранне терапевтичне застосування фебуксостату

Фебуксостат – інгібітор ксантиноксидази нового покоління, розроблений для лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою, що активно вивчається як універсальний терапевтичний засіб, котрий потенційно може використовуватися за різних патологічних станів. У цьому огляді розглянуто механізм дії фебуксостату, його ефективність при лікуванні подагри, профіль безпеки, вплив на серцево-судинну систему, нирки та печінку, а також перспективи застосування в лікуванні інших захворювань, пов'язаних із підвищеним рівнем сечової кислоти та запаленням.

Механізм дії, фармакологічні характеристики

Фебуксостат вибірково пригнічує фермент ксантиноксидазу, чим перешкоджає перетворенню ксантину та гіпоксантину на сечову кислоту. Цей механізм дії допомагає знизити рівень сечової кислоти в сироватці крові, зменшуючи ризик гострих нападів подагри й утворення кристалів уратів у тканинах [1, 2].

Деякі ключові фармакокінетичні параметри фебуксостату [3]

- ✓ Абсорбція: фебуксостат добре всмоктується після перорального прийому з піком концентрації у плазмі протягом 1-1,5 год після прийому.
- ✓ Розподіл: препарат має помірний об'єм розподілу в усіх тканинах організму; зв'язується з білками плазми, насамперед з альбуміном.
- ✓ Метаболізм: фебуксостат піддається метаболізму в печінці, переважно через цитохром P450, до неактивних метаболітів.
- ✓ Виведення: фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки – приблизно 49% із сечею, а близько 45% – із калом. Період напіввиведення становить 5-8 год у здорових осіб.

Роль у лікуванні подагри

Ефективно знижуючи рівень сечової кислоти в організмі, фебуксостат забезпечує полегшення симптомів подагричного артриту. Підтримання цільового рівня сечової кислоти є основною метою довгострокового лікування подагри [4]. Ефективність фебуксостату щодо тривалого стійкого контролю гіперурикемії добре задокументована в клінічних дослідженнях. Це важливо для запобігання новим нападам подагри та розвитку тофусів, які спричиняють ушкодження та деформацію суглобів. На початку лікування можливе збільшення частоти нападів подагри. Саме тому рекомендована тривалість профілактики нападів подагри становить щонайменше 6 міс [2, 4].

Здатність фебуксостату впливати на пов'язаний із сечовою кислотою синовіт відкриває потенціал для раннього втручання та запобігання прогресуванню захворювання [5]. Зменшення вираженості синовіту є особливо важливим на ранніх стадіях подагричного артриту. За відсутності лікування або в разі неадекватної терапії захворювання може прогресувати до серйознішого ураження суглобів і хронічного запалення. Пацієнти, які отримували терапію фебуксостатом, повідомляли про зменшення болю, набряку та чутливості суглобів, що вказує на зменшення синовіту [5, 6]. Фебуксостат у лікуванні синовіту доповнює наявні методи симптоматичного лікування подагричного артриту, такі як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і колхіцин [7].

На відміну від деяких старих інгібіторів ксантиноксидази, як-от алопуринол, фебуксостат не потребує корекції дози в пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня. Простий підбір дози (80 або 120 мг залежно від результатів повторного аналізу сечової кислоти) та прийом 1 раз на день робить його більш зручним варіантом для багатьох пацієнтів [2, 7].

Профіль безпеки та серцево-судинні ефекти

Фебуксостат демонструє сприятливий профіль безпеки в різних клінічних умовах. Повідомлень про побічні явища, пов'язані із застосуванням фебуксостату, загалом мало. Це вказує на те, що даний лікарський засіб добре

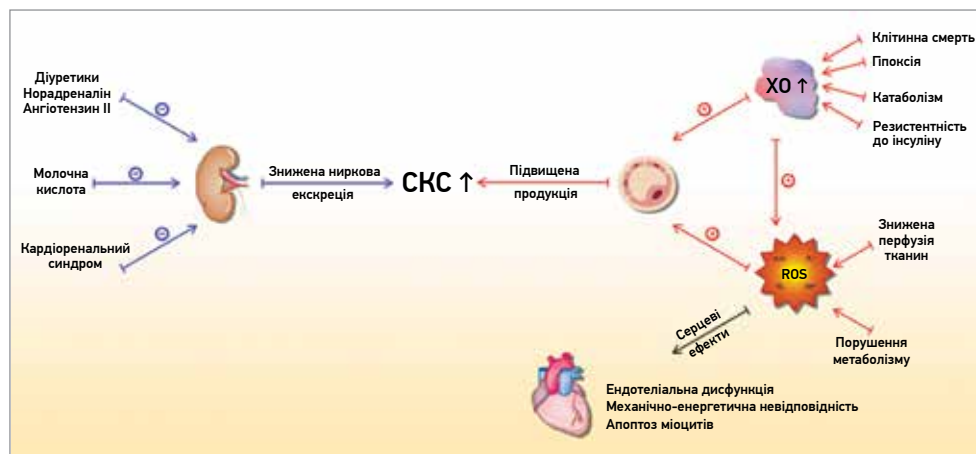


Рис. Основні механізми підвищення рівня сечової кислоти в сироватці при серцевій недостатності та шкідливий вплив активності ксантиноксидази на серце (адаптовано з Kumri'c et al., 2021)

Примітки: SCC – сечова кислота сироватки; ROS – реактивні форми кисню; XO – ксантиноксидаза.

переноситься багатьма пацієнтами. Слід зазначити, що безпека та переносимість фебуксостату були підтверджені у вразливих популяціях пацієнтів, у тому числі з такими супутніми захворюваннями, як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет [7, 8].

Фебуксостат зазвичай вважається безпечним для печінки і не має вираженої гепатотоксичності, що робить його варіантом вибору для пацієнтів із подагрою та супутніми захворюваннями печінки, які потребують терапії для зниження рівня сечової кислоти. Ця особливість відрізняє його від інших протиподагричних лікарських засобів, застосування яких може становити ризик для печінки [3].

Тривалий час точаться дискусії навколо серцево-судинної безпеки уратознижувальної терапії. У рандомізованому клінічному дослідженні оцінювали безпеку фебуксостату та алопуринолу щодо серцево-судинної системи в пацієнтів із подагрою та факторами серцево-судинного ризику. Дослідження показало зіставний ризик серйозних серцево-судинних подій у групах терапії. Частота загострень подагри також істотно не відрізнялася між двома групами лікування [8].

З іншого боку, уратознижувальний та протизапальний ефекти фебуксостату стали предметом вивчення в контексті можливої клінічної користі для пацієнтів із коморбідними серцево-судинними захворюваннями. Гіперурикемія та запалення відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні таких станів, як атеросклероз, серцева недостатність й інша серцево-судинна патологія [17]. Деякі дослідження показують, що протизапальні властивості фебуксостату можуть допомогти пом'якшити запальні процеси, пов'язані з атеросклерозом. Відтак, він міг би сприяти стабілізації артеріальних бляшок і профілактиці серцево-судинних подій, як-от інфаркти та інсульту [18].

Численні великі популяційні дослідження показують, що гіперурикемія є незалежним предиктором смерті при гострій та хронічній серцевій недостатності, що робить її значущим прогностичним фактором в обох випадках [7]. Нові дані свідчать про те, що сечова кислота бере участь у патогенезі серцевої недостатності [9] (рис.). Kondo та співавт. досліджували інгібування ксантиноксидази фебуксостатом у макрофагах та його вплив на фіброз аорти, індукований ангіотензином II [10]. Фебуксостат виявив здатність пригнічувати аортальний фіброз, потенційно завдяки його протизапальним властивостям. Отже, позитивний вплив фебуксостату може покращити здоров'я серцево-судинної системи.

Вплив на функцію нирок

Гіперурикемія є відомим фактором ризику розвитку уролітіазу в нирках. Фебуксостат чинить потенційний нефропротекторний ефект, особливо в пацієнтів із подагрою, запобігаючи ушкодженню нирок, пов'язаному з гіперурикемією та кристалуриєю [7].

Дослідження Abdel-Wahab і співавт., опубліковане цього року в журналі *Biochemical Pharmacology*, вивчало захисні ефекти фебуксостату щодо ураження нирок [11]. Автори підкреслили перехресні взаємозв'язки між сигнальними шляхами, залученими до ушкодження нирок, включно з NLRP3/TLR4, Sirt-1/NFκB і TGFβ. Потенційна участь фебуксостату в модулюванні цих шляхів проливає світло на його захисну дію проти запалення та ураження нирок. Шлях NLRP3/TLR4 пов'язаний із запаленням та імунними реакціями. Шлях Sirt-1/NFκB відіграє певну роль в окислювальному стресі та запаленні. Потенціал фебуксостату впливати на передачу сигналів TGFβ вказує на його роль у зменшенні ниркового фіброзу – поширеного наслідку пошкодження нирок.

Kimura та співавт. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 467 пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 3 стадії та безсимптомною гіперурикемією [12]. Мета полягала в тому, щоб визначити, чи може фебуксостат уповільнити прогресування ХХН. Основним критерієм була зміна швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом 108 тижнів. Дослідження виявило, що фебуксостат суттєво не вплинув на зниження ШКФ у загальній групі. Проте в підгрупах без протеїнурії та з нижчим рівнем креатиніну в сироватці крові показана потенційна користь. Примітно, що в групі фебуксостату була нижчою частота подагричного артриту.

Також був проведений ретроспективний аналіз дослідження фебуксостату для профілактики церебральних і серцево-судинних подій (FREED), яке включало 1070 безсимптомних пацієнтів літнього віку з гіперурикемією та факторами ризику серцево-судинних захворювань. Результати аналізували окремо для груп з включенням фебуксостату в схему терапії та для груп лікування без фебуксостату. Зокрема, оцінювалися ниркові кінцеві точки, включно з 40% зниженням ШКФ та розвитком або погіршенням макроальбумінурії. Результати показали, що група фебуксостату мала на 56% нижчий відносний ризик розвитку або посилення макроальбумінурії, що свідчить про захисний ефект лікування [13].

Вплив фебуксостату на медіатори запалення та потенціал у лікуванні інших запальних захворювань

Останні дослідження фебуксостату показали, що він може мати додаткові переваги, пов'язані із запаленням і регуляцією цитокінів [7, 14]. Фебуксостат викликає інтерес через його потенційний вплив на сироваткові цитокіни, такі як інтерлейкін (ІЛ) 1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини (ФНП), а також ключовий фермент синтезу прозапальних простагландинів – циклооксигеназу 2 типу (ЦОГ-2). Зазначені молекули відіграють ключову роль у запальних реакціях організму та імунній регуляції. Дослідження, проведене Нао та співавт., було спеціально присвячене цьому питанню [14]. Результати дослідження вказують на потенційні протизапальні властивості фебуксостату. Модулюючи прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП, фебуксостат може сприяти послабленню надмірного запалення.

Розуміння впливу фебуксостату на сироваткові цитокіни має клінічне значення при захворюваннях, у патогенезі яких запалення відіграє центральну роль, і йдеться не лише про подагру та інші артрити. У дослідженні, опублікованому в *International Immunopharmacology* у 2019 році, вивчався потенціал фебуксостату для лікування виразкового коліту. Протизапальну дію фебуксостату при виразковому коліті можна пов'язати з інгібуванням під його впливом сигнального шляху NFκB – ключового регулятора запалення [15]. Крім того, фебуксостат може чинити протизапальну дію в легеневій тканині. Запалення легень є загальною ознакою респіраторних захворювань, включно з хронічним обструктивним захворюванням легень і гострим респіраторним дистрес-синдромом [16].

Метаболічний синдром відомий як кластер факторів ризику, що включають ожиріння, резистентність до інсуліну та гіпертензію, і є серйозною проблемою для глобальної охорони здоров'я. Деякі дослідження вказують, що фебуксостат може допомогти пом'якшити компоненти метаболічного синдрому, можливо, через його протизапальну дію та вплив на окислювальний стрес [19]. Дослідження Nadwa та співавт. порівняли вплив фебуксостату та алопуринолу на моделі метаболічного синдрому в щурів. Дослідники викликали резистентність до інсуліну в дорослих самців щурів за допомогою дієти з високим вмістом фруктози протягом 8 тижнів. Фебуксостат виявився ефективнішим, ніж алопуринол, у нормалізації рівня глюкози натще, рівня сечової кислоти, а також активності антиоксидантних ферментів [20].

Висновки

Висока ефективність у лікуванні подагри є визначальною характеристикою фебуксостату. Він не тільки ефективно знижує рівень сечової кислоти, забезпечуючи полегшення суглобових проявів подагри, а й став основою довгострокового лікування гіперурикемії, запобігаючи рецидивам та ураженню органів-мішеней, зокрема нирок. Це особливо важливо для пацієнтів із подагрою, які мають протипоказання до прийому алопуринолу. Універсальність протизапальних ефектів фебуксостату виходить за рамки лікування подагри. Його протизапальні властивості вказують на потенціал застосування при інших захворюваннях опорно-рухового апарату, метаболічному синдромі, фіброзі аорти, виразковому коліті, ураженні нирок, запальних захворюваннях легень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



Робота в команді: пацієнту зі спадковим ангіонабряком може допомогти будь-який лікар, обізнаний із цим станом

Спадковий ангіонабряк (САН), який спричиняє дефіцит або дисфункцію С1-інгібітора, – рідкісне автосомне домінантне захворювання, за якого можуть спостерігатися пароксизмальні підвищення продукції брадикініну – вазоактивного пептиду, що спричиняє гострі та рецидивувальні напади локалізованого підшкірного чи підслизового ангіонабряку кінцівок, обличчя, шлунково-кишкового тракту й гортані (Honda D. et al., 2023).

Хоча, за оцінками експертів, САН уражає ≈ 1 людину на 50 тис., у світі діагностовано достовірно менше таких випадків, що обумовлено насамперед низькою обізнаністю із цією хворобою, яка залишається вагою проблемою охорони здоров'я, незважаючи на наявність терапевтичних можливостей (Ohsawa I. et al., 2015).

Високе навантаження на лікарів первинної ланки несприятливо впливає на медичну допомогу пацієнтам із хронічними захворюваннями, у т. ч. із САН. Нерідко сімейні лікарі не мають часу на ретельний підхід до хворих із малознайомою патологією, тому їх скеровують до вузьких спеціалістів. Через витрату часу на очікування прийому останніх у пацієнтів із САН зростає ризик належно не лікованих нападів. Іноді у віддалених від великих міст регіонах спостерігається і зворотна ситуація: через недоступність неподалік вузьких спеціалістів (алергологів/імунологів або фахівців щодо САН) таких хворих рідше скеровують до них, ніж в умовах мегаполіса. В результаті відсутності своєчасної та належно скоординованої медичної допомоги тягар лікування САН лягає на службу швидкої допомоги, яка лише усуває гострі напади без забезпечення профілактичної терапії. Одним із потенційних шляхів подолання описаної проблеми є активне впровадження телемедицини (Riedl M.A. et al., 2022).

У веденні хворих із САН надзвичайно важливим є мультидисциплінарний підхід (рис. 1).



Рис. 1. Базисний склад мультидисциплінарної команди лікарів для ведення пацієнтів із САН

Кожен вузький спеціаліст повинен уміти ухвалювати клінічні рішення з огляду на анамнез САН і потенційну можливість виникнення набрякового епізоду. Приклад функціонування мультидисциплінарної команди при видаленні зуба в пацієнта із САН наведено в таблиці 1. Варто зауважити, що повноцінним учасником команди є сам пацієнт, який повинен бути уважним до свого стану та своєчасно повідомляти про будь-які зміни медичному персоналу.

Спеціаліст	Мета	Метод
Уся команда	Запобігти розвитку фатального гострого нападу	Окрема стратегія для кожного спеціаліста
Фахівець із САН	Координувати ведення пацієнта та призначати лікування	Встановити остаточний діагноз САН
		Звернутися до лікаря первинної ланки із проханням замінити лінагліптин
		Допомогти пацієнту отримати лікування, яке відшкодується державою
		Навчити пацієнта самостійно вводити лікувальні засоби при гострих нападах
		Призначити довгострокову профілактику
Стоматолог	Провести видалення зуба мінімально інвазивно	Провести процедуру максимально швидко з достатньою анестезією
		Забезпечити седацію під час стоматологічних процедур
Анестезіолог	Забезпечити внутрішньовенну анестезію	
Лікар невідкладної допомоги	Підготуватися до негайного надання невідкладної допомоги за набряку гортані	Моніторувати післяопераційний перебіг пацієнтів із САН у спеціалізованих умовах
Пацієнт	Якнайшвидше повідомити про будь-які зміни самопочуття	Навчитися відстежувати свій стан і повідомляти про його зміни

У дослідженні A. Moreno та співавт. (2020) 33 пацієнтам із САН було призначено 14-місячне мультидисциплінарне спостереження. Програму лікування координували алерголог, а додаткову допомогу надавали психіатр, психолог, медична сестра та соціальний працівник. Відповідно до результатів опитувальників щодо якості життя, наявності депресії, тривожності, стресу та рівня активності й працездатності, наприкінці спостереження в учасників дослідження спостерігалось покращення всіх вимірів якості життя, в т. ч. емоційного стану, а також зменшення вираженості депресії, тривожності, відчуття стресу. Автори дійшли висновку, що пацієнти із САН однозначно потребують комплексного мультидисциплінарного підходу з урахуванням психосоціальних і психічних чинників.

Одразу за появи симптомів пацієнту із САН слід звернутися до лікаря первинної ланки (сімейного лікаря, педіатра чи терапевта). Саме цей фахівець, якого нерідко називають лікарем першого контакту, скеровує хворих до необхідних вузьких спеціалістів, координує усю медичну допомогу, проводить регулярні профілактичні огляди. На первинній ланці медичної допомоги одним із провідних завдань лікаря є відрізнити САН від кропив'янки (табл. 2).

Таблиця 2. Диференційна діагностика САН і кропив'янки (sciencemedica.com)

Ознака	Ангіонабряк	Кропив'янка
Патологічна анатомія процесу	Набряк виникає у сітчастому шарі дерми. Підшкірний / підслизовий набряк +++, вазодилатація +/-, клітинна інфільтрація відсутня або незначна (крім алергічного ангіонабряку, за якого спостерігається еозинофілія)	Набряк виникає у сосочковому шарі дерми. Вазодилатація +++, набряк +, незначний периваскулярний інфільтрат (нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, Т-лімфоцити)
Локалізація	Шкіра та слизові оболонки	Лише шкіра
Тривалість	1-5 днів	<24 год
Колір ураженої ділянки	Рожевий, тілесний	Червоний
Свербіж	Відсутній, рідко – наявний	Майже завжди наявний
Біль, посилена чутливість	Часто	Рідко

Зазвичай з метою встановлення діагнозу пацієнтів із САН скеровують до алергологів/імунологів. Ці спеціалісти можуть визначити тригери набрякових нападів, запропонувати план лікування. Необхідні кроки після встановлення діагнозу САН представлено на рисунку 2.

Оскільки напади САН зазвичай передбачають набряк підшкірних тканин (іноді – крайову еритему), доцільно залучити до мультидисциплінарної команди дерматологів. Крайова еритема (erythema marginatum) – мінущий сітчастий висип, який у деяких випадках є продромальним явищем у разі нападів САН. Дерматологи беруть участь у диференційній діагностиці САН від алергічного ангіонабряку.

Хоча акушери-гінекологи не лікують САН, ці спеціалісти впродовж усього життя ведуть жінок із цим захворюванням, яке може впливати на вибір контрацептивів, ведення вагітності та період грудного вигодовування. Акушери-гінекологи також обізнані з тим, які препарати протипоказані вагітним, тому їх залучення до мультидисциплінарної команди є украй важливим.

У >90% пацієнтів із САН виникає біль у животі. Гастроентеролог повинен уміти діагностувати САН, пролікувати абдомінальний набряковий напад та/або скерувати пацієнта до алерголога/імунолога. Гастроентеролог також повинен запідозрити ангіонабряк у разі рецидивувальних непояснюваних нападів абдомінального болю, які супроводжуються нудотою, блюванням, спазмами в животі.

Оскільки САН є спадковою хворобою (автосомно-домінантний тип успадкування), після встановлення діагнозу доцільно

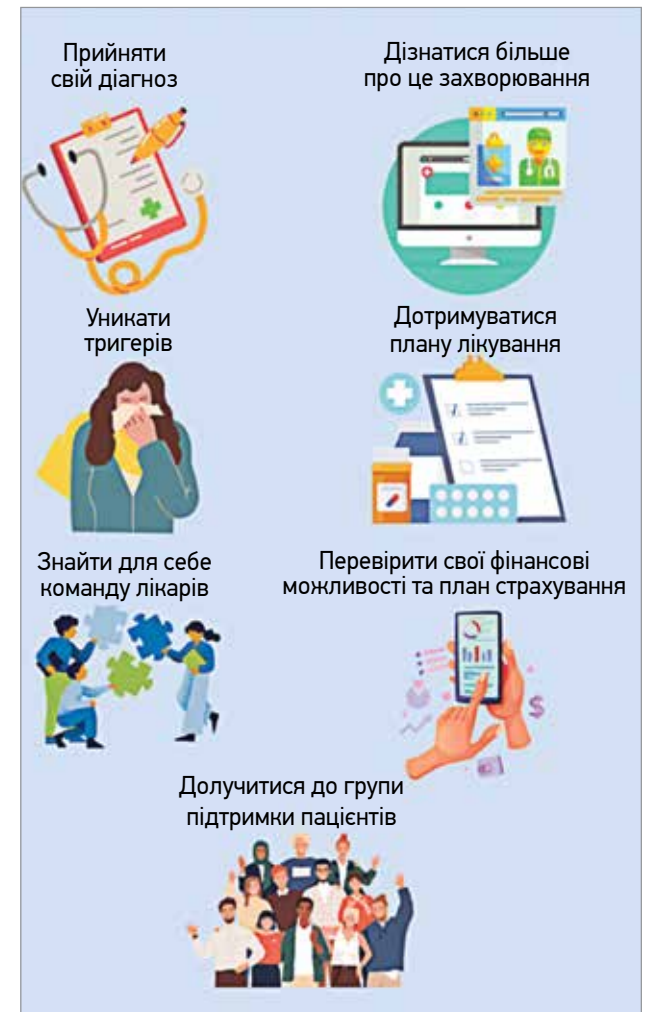


Рис. 2. Кроки пацієнта після встановлення діагнозу (angioedemaneews.com)

призначити консультацію генетика, який з'ясує, чи спостерігається САН в інших членів сім'ї, а також надасть поради щодо планування вагітності. Саме з генетиком варто обговорити стратегію скринінгу членів родини.

Всім хворим і лікарям, які беруть участь у веденні хворого із САН, слід постійно спілкуватися з метою удосконалення співпраці. Це покращує процес ухвалення рішень, допомагає обрати оптимальне лікування для кожного пацієнта.

Перед візитом до лікаря хворому доцільно підготувати список запитань, які він хотів би обговорити з лікарем, зокрема стосовно діагностичних обстежень, наявних можливостей лікування та потенційних змін якості життя. Під час бесіди з лікарем варто з'ясувати всю необхідну інформацію, а також (за потреби) зробити для себе нотатки (rare-disease-advisor.com; Talukdar D., 2022).

У рекомендаціях Світової організації алергії, а також Європейської академії алергії та клінічної імунології (WAO/EAACI, 2022) надано пораду застосовувати лікування на вимогу для гострих нападів і коротко- та довгострокову профілактику з метою протидії посиленню симптомів і запобігання появі гострих набрякових нападів (Maurer M. et al., 2022). Цілі лікування – досягнення повного контролю над хворобою та нормалізація життя пацієнтів. Оскільки доступ до медичної допомоги не завжди є швидким, рекомендовано навчати хворих самостійно вводити собі препарати для лікування САН із підшкірним та/або внутрішньовенним способом введення. Це дозволяє максимально прискорити усунення набрякового нападу, водночас збільшити впевненість пацієнтів у самоконтролі хвороби (Banerji A. et al., 2016).

Підготувала Лариса Стрільчук

Більше дізнатися про САН можна на таких сайтах:

<https://careforyou.com.ua/immunology>
<https://knowhae.com.ua>
<https://haei.org>

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

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

У разі підозри на САН проконсультуйте пацієнта в імунолога або алерголога.

За підтримки ТОВ «Такеда Україна».

На правах реклами
 VV-MEDMAT-96569



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»^{©®}

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»^{©®}

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

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

Адреса для листування

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: грудень 2023 р.

Замовлення № 1124350 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

Амоксицилін та амоксицилін/клавуланат – оптимальні антибіотики першої лінії..... 10-11**Пероральний ципрофлоксацин: підтверджена активність проти стійкої до цефтріаксону *Escherichia coli* на моделі інфекції сечового міхура 14-15****Фосфоміцин у лікуванні інфекцій сечових шляхів С.В. Кушніренко 18-19**

РЕВМАТОЛОГІЯ

Розширюючи горизонти: багатогранне терапевтичне застосування фебуксостату.....3

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Робота в команді: пацієнту зі спадковим ангіонабряком може допомогти будь-який лікар, обізнаний із цим станом4

ФАРМКОМПАНІЯ

Gedeon Richter: підбиваючи підсумки – 2023 6

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ..... 7

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Ефективна корекція мукоциліарного кліренсу М.І. Безега 8-9**Нанотехнології та природний захист: нова парадигма в лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів С.А. Левицька 22**

Gedeon Richter: підбиваючи підсумки – 2023

Український народ вже майже два роки продовжує героїчну боротьбу за своє майбутнє, свою незалежність. За цей час наша країна зазнала колосальних людських втрат і значних економічних збитків. На 2023-й українці поклали значні надії, сподіваючись на швидку деокупацію захоплених територій, відновлення територіальної цілісності та повну перемогу над ворогом. На жаль, реальність виявилася значно суворішою: наш контрнаступ виявився не таким ефективним, як очікувалось, і наразі по всій лінії фронту тривають важкі кровопролитні бої. За таких складних умов українцям як ніколи потрібно єднатись і підтримувати одне одного. Не менш важливою є турбота про здоров'я наших громадян, яке на тлі невизначеності, постійної психологічної напруги, тривалого стресу суттєво погіршилося. Значну роль у цьому відіграють соціально відповідальні фармацевтичні компанії, які із самого початку повномасштабного вторгнення почали відновлювати постачання лікарських засобів, спочатку у вигляді гуманітарної допомоги, та надавати фінансову підтримку благодійним організаціям. Однією з таких компаній, яка пліч-о-пліч з українським народом починала і продовжує долати виклики воєнного часу, є Gedeon Richter. Компанії є чим пишатися, в тому числі низкою здобутків у нинішньому році.

З кінця лютого 2022 року компанія Gedeon Richter не стоїть осторонь та всебічно допомагає наблизити нашу перемогу, надавши гуманітарної допомоги на суму понад 1,2 млн євро. У 2023 році компанія активно брала участь у благодійних проєктах, включаючи забезпечення вкрай необхідними та важливими лікарськими препаратами українських пацієнтів. Попри складні часи Gedeon Richter спромоглася не лише зберегти всю лінійку своїх препаратів, а й виводить на ринок низку новітніх лікарських засобів.

Gedeon Richter є однією з небагатьох компаній у світі, які представляють повний асортимент гінекологічних лікарських засобів; компанія займається розробкою і впровадженням інноваційних препаратів, які застосовуються в репродуктивній медицині, та медикаментів для лікування доброякісних гінекологічних захворювань. Цьогоріч був проведений чималий обсяг роботи щодо державної реєстрації низки нових препаратів. Зокрема, це лікарські засоби гінекологічної групи DROVELIS® та RYEQO®, які наразі успішно використовуються в країнах ЄС. Планується, що на початку наступного року згадані препарати вийдуть на український фармацевтичний ринок.

Інноваційні препарати Gedeon Richter

Gedeon Richter продовжує пошук і дослідження нових ефективних молекул. Сьогодні дослідницька діяльність компанії зосереджена на відкритті та розробці ефективних препаратів для боротьби із захворюваннями центральної нервової системи. Основна увага приділяється агентам, які можуть використовуватися для лікування хронічного болю, шизофренії та тривожних розладів. Безперечно, ці препарати можуть стати у пригоді й для українців, на долю яких випали важкі випробування.

Останнім досягненням компанії у сфері оригінальних препаратів є антипсихотичний засіб карипразин, що реалізується в Україні та країнах ЄС під торговою назвою Реагіла. Карипразин був розроблений дослідниками Gedeon Richter для лікування біполярної манії та шизофренії спільно з компанією Allergan. Препарат був затверджений Управлінням з контролю за якістю

продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) за обома показаннями у 2015 році й почав маркетуватися в США з 2016 року. У 2017 році Європейська комісія надала ліцензію на продаж карипразину в країнах ЄС для лікування шизофренії в дорослих пацієнтів. Карипразин є новим атипичним антипсихотиком, для якого за результатами плацебо-контрольованих досліджень доведено ефективність щодо зменшення негативної когнітивної симптоматики шизофренії та поліпшення показників соціальної адаптації пацієнтів.

Ще одним інноваційним препаратом є Лензетто®. Сьогодні це єдиний трансдермальний засіб у вигляді спрею для системної замісної терапії естрогенами, при застосуванні якого відбувається вивільнення естрадіолу. Трансдермальний спрей відновлює нестачу естрогенів у період постменопаузи та пом'якшує симптоми менопаузи.

Пероральний контрацептив DROVELIS®

DROVELIS® – інноваційний стрибок у сім'ї гормональних комбінованих протизаплідних препаратів. Естетрол (E4) – перший природний естроген із селективною активністю в тканинах – NEST (NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity). Англійське визначення NATIVE та Selective Tissue activity найбільш точно передає фармакологічну і клінічну унікальність естетролу (E4). «Природний» – тому, що йому

притаманна «селективна тканинна активність». Естетрол входить до складу комбінованого орального контрацептиву DROVELIS®. Завдяки нейтральному впливу на метаболізм вуглеводів та жирів на печінку без утворення проміжних метаболітів і активних білків застосування естетролу (DROVELIS®) розширює можливості гормональної контрацепції та прогнозує низький ризик тромбозів і чудову переносимість.

Ці ефекти продовжують досліджувати, як і відповідний профіль безпеки. Щороку будуть з'являтися нові результати досліджень різних ефектів при тривалому застосуванні DROVELIS® з аналізом широких можливостей препарату та його профілю безпеки.

DROVELIS® уже тривалий час використовують жінки європейських країн, після того як 20 травня 2021 року Європейська комісія надала дозвіл на його

маркетування. Це рішення, що було прийняте на основі позитивного висновку Комітету з лікарських засобів (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) ЕМА стосується всіх держав – членів Європейського Союзу.

Поява нового контрацептиву DROVELIS® є значною подією для українських жінок, оскільки планування сім'ї в умовах воєнного стану має дійсно важливе значення.

Препарат RYEQO®

RYEQO® містить релуголікс (40 мг), естрадіол (1,0 мг) і норетистерону ацетат (0,5 мг). Релуголікс, який зменшує кількість естрогену (та інших гормонів), що виробляються яєчниками, естрадіол (естроген), який може знизити ризик втрати кісткової тканини, та норетистерону ацетат (прогестин), необхідні жінкам, яким не проводили операцію з видалення матки, у разі прийому естрогену.

Цей препарат раніше вивчався та був схвалений у липні 2021 року Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) для лікування помірних або тяжких симптомів міоми матки в дорослих жінок репродуктивного віку. 15 вересня 2023 року Європейська комісія (вищий орган виконавчої влади Європейського Союзу) схвалила заявку на зміну варіанта «Тип II» для RYEQO® для симптоматичного лікування ендометріозу в жінок, які мають в анамнезі попереднє медикаментозне або хірургічне втручання з приводу цієї патології. Цей висновок поширюється на всі держави – члени ЄС.

Поява нового препарату, котрий довів свою ефективність у лікуванні ендометріозу, є важливим досягненням, враховуючи високу поширеність цієї патології (у європейських країнах на ендометріоз хворіють близько 10% жінок репродуктивного віку).

При ендометріозі тканина, схожа на слизову оболонку матки, знаходиться поза порожниною матки, зазвичай у нижній частині живота або малого таза, на яєчниках, сечовому міхурі та товстій кишці. Ця тканина призводить до хронічного запалення та може спричинити утворення рубців і спайок. Симптоми ендометріозу включають хворобливі менструації та хронічний тазовий біль, хворобливу овуляцію, біль під час або після статевого акту, сильну кровотечу, втому та безпліддя.

Захворювання може впливати на загальний фізичний і психічний стан жінки, порушувати соціальні аспекти життя. Багато жінок із болем, зумовленим ендометріозом, не можуть впоратися з алгією за допомогою сучасних варіантів лікування, що підкреслює високу незадоволену терапевтичну потребу щодо цього захворювання.

Війна досі триває, але кожен день наближає нас до довгоочікуваної перемоги. Це час, коли необхідно об'єднатися та докласти всіх зусиль для досягнення спільної мети. Співробітники українського представництва компанії Gedeon Richter пишуться тим, що мають можливість опосередковано долучитися до цієї боротьби, забезпечуючи населення нашої країни доступними та якісними лікарськими засобами. Gedeon Richter і в подальшому буде робити все можливе, аби задовольнити потреби і попит українських пацієнтів у необхідних лікарських засобах, керуючись своєю основною місією – збереження здоров'я! Ми гідно пережили ще один дуже важкий рік, сповнений надій, сподівань та важкої праці заради перемоги над рашизмом. Цієї новорічної ночі ми загадаємо лише одне бажання: хай прийдешній 2024 рік принесе мир, спокій і злагоду в наші оселі.

Підготував В'ячеслав Килимчук

ЗМІСТ

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Сепсис. Терапевтичний профіль «насторожі»

В.М. Мавродій..... 12-13

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Особливості перебігу COVID-19

у новому епідсезоні:

на що слід звертати увагу

І.А. Анастасій..... 20

КАРДІОЛОГІЯ

Застосування препарату Тіворель®

у складі комплексної терапії ішемічної

хвороби серця: метаболічний шлях

до підвищення толерантності

до фізичних навантажень 24-25

Фіксована комбінація біспрололу

та амлодипіну в терапії

артеріальної гіпертензії

М.С. Черська..... 29

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Клініко-практичне оновлення рекомендацій AGA

з епідеміології, діагностики та лікування

екзокринної недостатності підшлункової залози:

експертний огляд..... 30



*Нехай Новий рік принесе вам
радість, спокій та нові чудеса!*

**З НОВИМ РОКОМ
ТА
РІЗДВОМ ХРИСТОВИМ!**


GEDEON RICHTER

НОВИНИ МОЗ



457 об'єктів медзакладів повністю або частково відновлені в Україні за 2023 рік

У 2023 році в Україні вдалося повністю або частково відновити 457 об'єктів медзакладів, які пошкодила російська армія під час повномасштабної війни. Зокрема, за поточний рік у різних областях України повністю відновлені 307 об'єктів медзакладів, ще 150 об'єктів відновлені частково, найбільше – в Миколаївській, Дніпропетровській, Київській, Харківській, Чернігівській та Херсонській областях. Зокрема, серед відновлених об'єктів медзакладів лікувальні корпуси Балаклійської клінічної багатопрофільної лікарні інтенсивного лікування, Миколаївського обласного центру онкології, Нікопольської міської дитячої лікарні, Чернігівського медичного центру сучасної онкології, Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні, всі підрозділи Макарівського центру первинної медико-санітарної допомоги, Гостомельського центру первинної медико-санітарної допомоги тощо.

Ворог продовжує системно руйнувати українські лікарні, поліклініки, амбулаторії, пологові будинки та інші медзаклади, а також тероризувати мирне населення, російська армія свідомо атакує та бомбардує українську медичну інфраструктуру, створюючи додаткове навантаження на систему охорони здоров'я. Так, російські снаряди та ракети за майже два роки повномасштабної війни зруйнували вщент 195 об'єктів медзакладів, які відновленню не підлягають, та пошкодили 1487 об'єктів медзакладів. Найбільших втрат зазнала медична інфраструктура Харківщини, Донеччини, Миколаївщини, Київщини, Чернігівщини, Запоріжжя та Херсонщини. Інформацію щодо Луганської області неможливо отримати в повному обсязі. Крім того, за цей час російська армія пошкодила 103 автівки екстреної медичної допомоги, ще 253 автомобілі знищила та 125 автівок захопила.

На сьогодні одним із пріоритетів для держави лишається забезпечення українців якісними, доступними та необхідними медичними послугами. Саме тому роботи з відновлення української медичної інфраструктури триватимуть і надалі, аби попри війну необхідна медична допомога була доступною кожному, хто цього потребує.

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

Ефективна корекція мукоциліарного кліренсу

Мукоциліарний кліренс – це природний процес очищення дихальних шляхів. У клінічній практиці важливо розуміти механізми порушення мукорегуляції, унаслідок яких страждає захист слизової оболонки органів дихання від зовнішніх впливів, включаючи інфекції. У таких ситуаціях визначальними для корекції мукоциліарного кліренсу є фармакологічна дія та ретельний вибір секретолітичних засобів. У жовтні відбулася науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвячена 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України. Захід проводився з метою оприлюднення й апробації результатів наукової діяльності, висвітлення практичних та теоретичних питань сучасної оториноларингології. Завідувач кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету, кандидат медичних наук Михайло Іванович Безега мав слово з доповіддю «Мукоциліарний кліренс: зупинити легко, запустити важко. Рішення складається з двох слів».



М.І. Безега

Мукоциліарний транспорт – основна складова системи місцевого захисту, що забезпечує необхідний потенціал для бар'єрної та імунної функцій дихальної системи. За його допомогою здійснюється санація респіраторних відділів. Слизова оболонка дихальних шляхів укрита двома шарами секрету (внутрішнього – рідкого золью і поверхневого – густого гелю). Війки дихальних шляхів рухаються із частотою 10-20 Гц для виведення слизу з респіраторних відділів, при цьому вони б'ють як координовані метахрональні хвилі, а частота цих ударів визначається певними фізіологічними регуляторами.

Мукоциліарний кліренс забезпечує транспортування слизу з чужорідними чинниками (інфекції, алергени, токсини, пил) з верхніх ділянок дихальних шляхів у нижчерозташовані.

Для ефективного мукоциліарного кліренсу необхідна належна циліарна функція. Її погіршення спричиняє неможливість забезпечити необхідний дренаж дихальних шляхів. Клінічними проявами порушення мукоциліарного кліренсу при інфекціях, алергії та інших патологічних станах є постійне відчуття загатання слизу в задніх відділах носа, кашель, наявність в'язкого слизового мокротиння, бронхіальна обструкція, задишка.

Ефективний засіб для відновлення мукоциліарного кліренсу, усунення симптомів респіраторних захворювань – препарат ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте). Це стандартизований продукт рослинного походження, активною речовиною якого є дистильований бленд 4 ректифікованих ефірних олій: евкалиптової, лимонної, апельсинової, миртової. Терапевтична дія препарату обумовлена монотерпенами (d-лімонен, 1,8-цинеол, альфа-пінен).

Завдяки секретолітичним і секретомоторним властивостям препарату Респеро Миртол при його використанні поліпшується прохідність дихальних шляхів, покращується мукоциліарний транспорт, зменшується вираженість клінічних ознак риносинуситу.

Респеро Миртол – повноцінний лікарський засіб (на відміну від більшості фітопрепаратів); широко

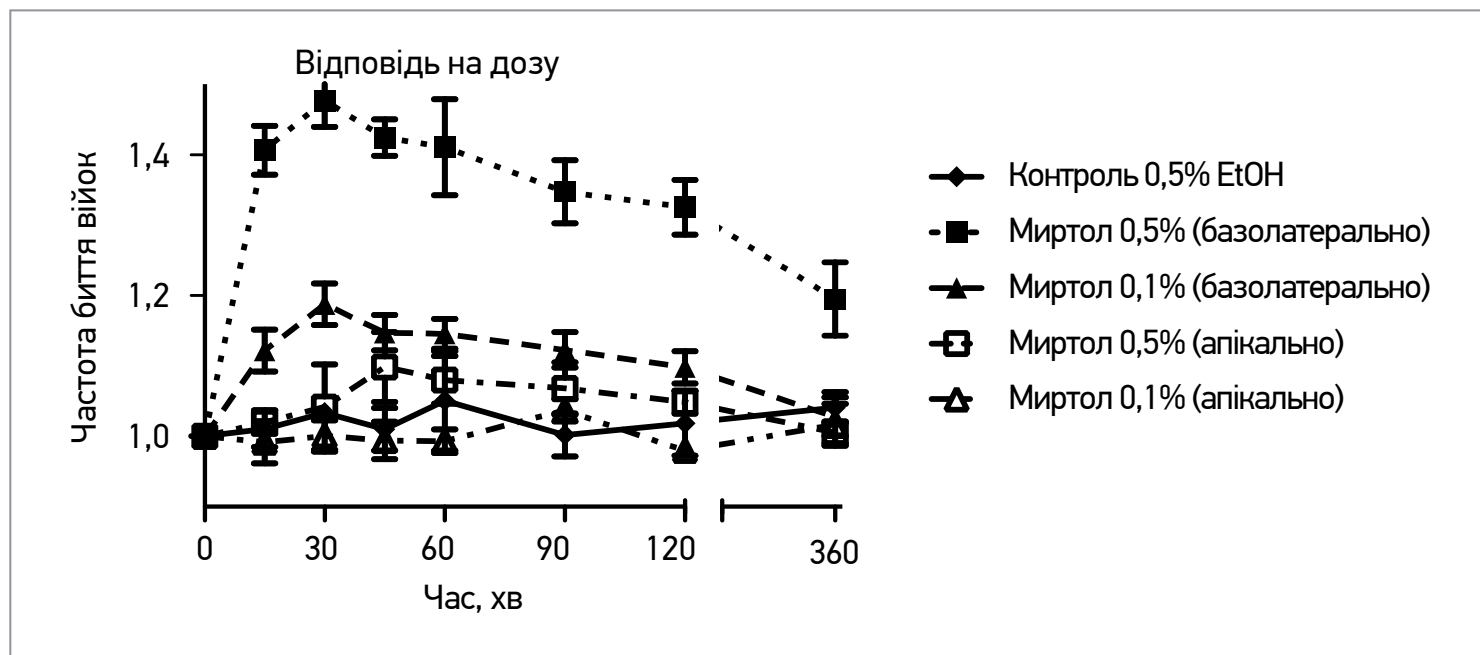


Рис. 1. Базолатеральне застосування препарату Респеро Миртол (порівняно з апікальним) до добре диференційованих синоназальних культур клітин людини на межі повітря та рідини (n=4 культури ALI від різних пацієнтів відповідно до концентрації)

застосовується в багатьох країнах, оскільки пройшов усі фази клінічних випробувань, має доведену ефективність і високий рівень безпеки.

У 2016 році проведено дослідження впливу препарату миртол на мукоциліарний кліренс. Мета – використання *in vitro* моделі клітин назального епітелію для вивчення ефекту препарату миртол, стандартизованого на диференціацію війкових та келихоподібних клітин. Маркери епітеліальних клітин (MUC5AC, β -тубулін типу IV, Forkhead box protein J1 (Foxj1) та CP110) виявляли за допомогою екстракції РНК методом імунофлуоресценції та кількісної ПЛР у реальному часі. Також оцінювали виділення слизу у верхівкових змивах і виконували відеоаналіз частоти биття війок. Епітеліальні клітини збирали 42 дні з культури назальних епітеліальних стовбурових / прогеніторних клітин людини (hNESPC), отриманої з біопсії слизової оболонки нижньої носової раковини. Миртол 0,1% наносили на культуральну систему ALI у 2 різні моменти часу (день 0 і 35) на клітини-попередники та диференційовані клітини. Частоту биття війок (CBF), супернатантну рідину, маркери миготливих та келихоподібних клітин оцінювали після короткострокового (7 днів) і тривалого (42 дні) лікування.

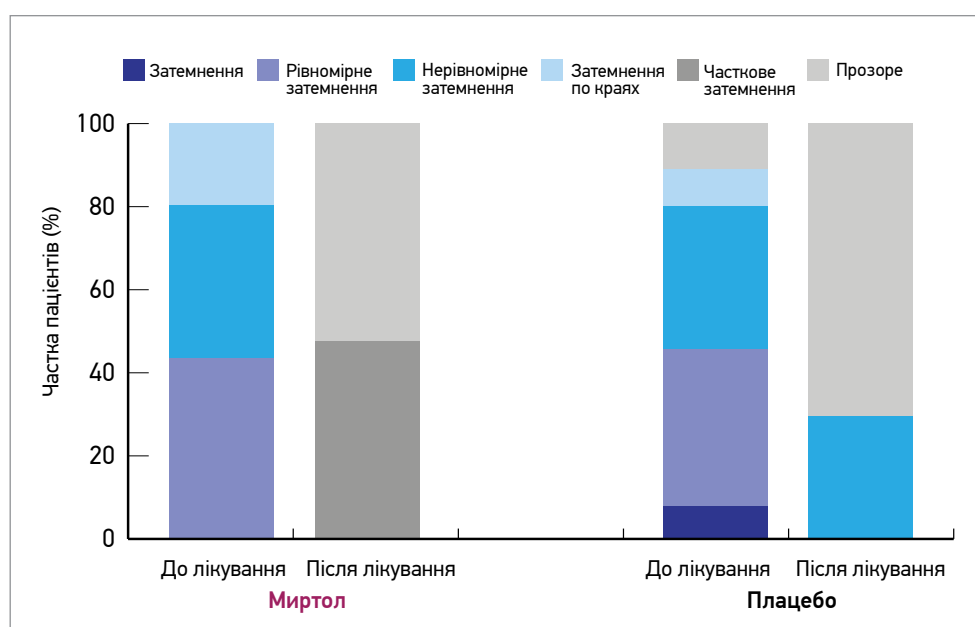


Рис. 2. Оцінка ефективності миртолу та плацебо

Результати: за тривалого лікування миртолом спостерігалася збільшення площі війок (β -тубулін IV типу (+) у 1,53 раза; $p=0,031$) та маркерів, пов'язаних із циліогенезом (Foxj1 та CP110), без змін у CBF порівняно з контролем. Окрім того, в групі короткочасного лікування миртолом спостерігалася вища секреція муцину порівняно з контролем. Отже, за допомогою клітинних і молекулярних механізмів це дослідження демонструє, що стандартизований миртол посилює вироблення слизу келихоподібними клітинами в короткостроковій перспективі, а також

сприяє диференціації миготливих клітин у довгостроковій перспективі. Було показано, що стандартизований миртол є ефективним у боротьбі з назальними симптомами риносинуситу шляхом стимулювання мукоциліарного кліренсу (Li Y.Y., Liu J., Li C.W. et al., 2016).

Інше дослідження було присвячено оцінці фармакологічних ефектів дистилату ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта, лимона, стандартизованих на первинних культурах епітелію верхніх дихальних шляхів людини, зокрема щодо транспорту

електролітів, частоти скорочень вій (CBF), гідратації поверхневої рідини дихальних шляхів (ASL) та швидкості транспорту слизу. Для цього добре диференційовані первинні епітеліальні культури носових пазух людини, вирощені на межі розділу повітря – рідина, обробляли на апікальній або базолатеральній поверхні різними концентраціями дистилату ректифікованих ефірних олій. Зміни CBF визначали з використанням системи відеоаналізу Sissons-Ammons, а зміни потоку хлоридів – із застосуванням флуоресцентного барвника 6-метокси-N-(3-сульфопропіл)хінолінію. Гідратацію ASL кількісно визначали з використанням техаського червоного декстрану, а швидкість мукоциліарного транспорту вимірювали із застосуванням флуоресцентних мікросфер та уповільненої фотографії. При нанесенні на базолатеральну поверхню дистилат ректифікованих ефірних олій дозозалежно стандартизував відтік активованих хлоридів і биття вій, збільшуючи висоту ASL, прискорюючи швидкість мукоциліарного транспорту. Допоміжне апікальне застосування дистилату стандартизованих ректифікованих ефірних олій чинило мінімальний вплив на CBF. Усі значення для препарату в концентрації 0,5%, внесеного базолатерально, були значно вищими порівняно із плацебо. Для препарату в концентрації 0,1%, внесеного базолатерально, тільки значення для часових точок від 15 до 120 хв були значно вищими порівняно із плацебо (рис. 1).

Отже, базолатеральне застосування дистилату стандартизованих ректифікованих ефірних олій стимулює як відтік хлоридів, так і частоту биття війок, що зумовлює синергетичний ефект, а це різко збільшує швидкість мукоциліарного транспорту. Ці дані *in vitro* підтверджують клінічну ефективність цього фітопрепарату при запальних захворюваннях дихальних шляхів (Lai Y., Dilidaer D. et al., 2014).

Також проведено ще одне випробування впливу миртолу на мукоциліарний кліренс, до якого залучили 4 здорових добровольців та 1 добровольця із синусотомією в минулому. Сцинтиграфію проводили до призначення миртолу (капсули по 300 мг 3 р/день) та через 4 дні лікування. Період напіввиведення радіоактивного матеріалу з гайморової пазухи був первинним оцінювальним параметром. Радіомаркована сірка вводилася в синус методом пункції максиллярного синуса під нижньою носовою раковиною. Дослідження з використанням сцинтиграфії показало чітке збільшення швидкості мукоциліарного транспорту в гайморових пазухах після застосування миртолу через збільшення радіоактивності на тампони.

У порівняльному дослідженні за участю 33 пацієнтів із гострим синуситом віком від 12 до 76 років

оцінювалася ефективність миртолу, амброксолу та плацебо. Порівнювали результат рентгенографії, гнійні виділення, суб'єктивний стан здоров'я пацієнта та секретолітичну дію лікарських засобів. Пацієнти в кожній групі протягом 10 днів отримували лікування

проти набряковими назальними краплями в таких щоденних дозах: миртол – 4 р/добу по 1 капсулі по 300 мг щодня, амброксол – 3 р/добу по 1 таблетці по 30 мг щодня та плацебо – 4 р/добу по 1 капсулі щодня. Одночасно застосовували проти набрякові назальні краплі. Після

проведеного лікування спостерігалося чітке зменшення болю в ділянці трійчастого нерва в більшій частині пацієнтів, які отримували миртол, при цьому в більшості хворих цієї групи виявили поліпшення результатів рентгенологічного обстеження порівняно із плацебо (рис. 2).

Висновки

Препарат Респеро Миртол чинить вплив на частоту биття війок миготливого епітелію (CBF), підвищену секрецію слизу (що посилює мукоциліарний кліренс), мікроорганізми дихальних шляхів, активні форми кисню тканин дихальних шляхів (антиоксидантна дія), запалення дихальних шляхів. Клінічні дослідження демонструють високу ефективність і безпеку застосування цього препарату.

Підготував **Олександр Соловійов**

Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

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

1 капсула

2 показання
(**bronхіт та синусит**)*

Більше інформації на сайті →

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакологічна група. Фармакохімічна група. Код АТХ R05C. Відракульні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. **Склад Респеро Миртолу:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртолу Форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання.*** Склад комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, запалі заворовання шлунка, кишечнику та жовчовивідних шляхів, тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртолу рекомендуємо приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендуємо приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 2 капсули 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендуємо при довготривалій терапії. Для поліпшення ранкового відкодення мокротиння при хронічному бронхіті рекомендуємо приймати додатково 2 капсули Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) при клінічній картині гострого запалення дітям рекомендуємо приймати по 1 капсулі 4-5 разів на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном, при хронічному процесі приймати по 1 капсулі 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендуємо при довготривалій терапії, для поліпшення ранкового відкодення мокротиння при хронічному бронхіті рекомендуємо приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Препарату застосовувати у період прояву симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртолу Форте рекомендуємо приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендуємо при довготривалій терапії. Для поліпшення ранкового відкодення мокротиння при хронічному бронхіті рекомендуємо приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу Форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарату застосовувати у період прояву симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) можуть виникати більові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються подібні випадки алергічних реакцій, у тому числі висипки на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк слизових, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати запор. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Виробник.** Т. Поль-Боскамп GmbH & Co. KG, Kiefer Strasse 11, 25551 Хореншофшад, Німеччина/Kiefer Strasse 11, 25551 Habenlockshof, Germany, RT №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте затверджену наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтесь за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна Імб» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкція для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте) № 1957 від 25.08.2020. **2.** Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngohinotologie*. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатопрофільного дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або його ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнт з діагнозом гострий неукладний синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 180/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірної олії щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі). UA-RES-02-2023-V1-Print. Затверджено 22/02/2023

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Амоксицилін та амоксицилін/клавуланат — оптимальні антибіотики першої лінії

Оптимізація застосування антибіотиків (АБ) є важливим завданням науково-медичної спільноти та ключовою метою Глобального плану дій щодо антибіотикорезистентності (АБР) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (WHO, 2015). Нещодавно ВООЗ було опубліковано книгу WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book (ВООЗ: АБ доступу, спостереження та резерву; 2022), де надано прості рекомендації щодо оптимального емпіричного лікування поширених бактерійних інфекцій у дітей та дорослих.

Класифікацію АБ на препарати доступу, спостереження та резерву (табл. 1) було уперше запропоновано ВООЗ у 2017 р., а переглянуто в 2019 та 2021 рр. Для оптимізації якості призначення АБ перевагу слід надавати препаратам доступу, які мають вузький спектр дії. Натомість надмірне застосування АБ групи спостереження необхідно зменшувати. Для забезпечення безпечного й ефективного застосування АБ і стримування наростання АБР щонайменше 60% призначуваних у кожній країні АБ мають належати до групи доступу (WHO, 2019).

Опубліковані ВООЗ дані свідчать, що свої провідні позиції серед оптимальних АБ за найпоширеніших інфекцій дотепер утримують амоксицилін та амоксицилін/КК (амоксицилін + клавуланова кислота). Відповідно до книги WHO AWaRe, в умовах первинної ланки медичної допомоги амоксицилін – препарат вибору при гострому середньому отиті, фарингіті, стоматологічних інфекціях, позагоспітальній пневмонії легкого ступеня тяжкості, загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Амоксицилін/КК – препарат вибору за гострого локалізованого лімфаденіту, інфекцій шкіри та м'яких тканин, інфекцій, асоційованих з опіками й ранами, інфекцій нижніх відділів сечових шляхів. У разі гострого синуситу препаратами вибору можуть бути й амоксицилін, і амоксицилін/КК.

В умовах стаціонару амоксицилін – препарат вибору при позагоспітальній пневмонії у дітей, амоксицилін/КК – за госпітальної пневмонії, нетяжкої інтраабдомінальної інфекції, фебрильної нейтропенії з низьким ризиком тяжких інфекцій (Zanichelli V. et al., 2023).

Амоксицилін – напівсинтетичний пеніцилін, що використовується з 1970-х рр. Як сам собою, так

і в комбінації з інгібітором β-лактамази КК цей препарат – найвикористовуваніший пеніцилін не лише в Європі (European Centre for Disease Prevention and Control, 2017); ВООЗ називає амоксицилін АБ ключового доступу (Sharland M. et al., 2018).

Амоксицилін має давню історію створення і вивчення. У другій половині ХХ ст. вузький спектр дії першого АБ (пеніциліну) зумовив потребу в пошуку похідних засобів із бактерицидною активністю щодо грампозитивних і грамотригативних мікроорганізмів. Із цією метою вченими британської лабораторії Beecham у 1961 р. створено ампіцилін, а в 1972 р. – новий напівсинтетичний АБ (амоксицилін), який відрізнявся від ампіциліну додаванням до бензенового кільця однієї гідроксильної групи. КК також було ізольовано працівниками Beecham зі *S. clavuligerus* у 1974 р. Хоча КК теж містить β-лактаманне кільце, вона малоефективна як АБ. Натомість КК запобігає гідролізу амоксициліну та інших пеніцилінів бактерійними β-лактамазами (Huttner A. et al., 2019).

Амоксицилін зв'язується з пеніцилін-зв'язувальним білком 1А, який має ключове значення для синтезу стінки бактерійної клітини. Незворотне зв'язування β-лактаманного кільця амоксициліну з С-термінальним доменом цього білка інактивує останній і перешкоджає синтезу пептидогліканів. За відсутності достатньої кількості пептидогліканів стінка бактерійної клітини розтягується, а її проникність зростає, що зрештою спричиняє лізис і смерть клітини. Після перорального прийому амоксицилін швидко всмоктується; біодоступність речовини в здорових добровольців становить 77-93%. Амоксицилін добре проникає до легень, печінки, простати, м'язів, випоту в середньому вусі та секрету гайморової пазухи, кісток, жовчного міхура, синовіальної рідини (Huttner A. et al.,

2019; Arancibia A. et al., 1980; Thabit A.K. et al., 2019). КК, своєю чергою, зв'язується із сериновим залишком активної ділянки β-лактамази, що зумовлює реструктуризацію та активацію КК. Активована КК зв'язується з іншим амінокислотним залишком β-лактамази, стійко інактивує її (Huttner A. et al., 2019).

Значна частка штамів патогенних мікроорганізмів, які спричиняють основні інфекції, є чутливою не лише до амоксициліну/КК, а й до «чистого» амоксициліну (табл. 2). Провідна перевага призначення комбінації амоксицилін/КК – досягнення кращого антибактеріального «покрива» без застосування другого АБ групи доступу чи АБ групи спостереження.

У 2011-2013 рр. Україна була учасницею великого міжнародного дослідження АБР SOAR. У 8 дослідницьких центрах України отримано 134 ізоляти *S. pneumoniae* та 67 ізолятів *H. influenzae*. Чутливість *S. pneumoniae* до амоксициліну/КК становила 100%; натомість до цефалоспоринів та макролідів – 95,5 і 88,1% відповідно. Триметоприм/сульфаметоксазол виявився практично неактивним щодо пневмококів. Усі штами *H. influenzae* були чутливими до амоксициліну/КК, цефтріаксону, ципрофлоксацину, цефіксиму та левофлоксацину; натомість до триметоприму/сульфаметоксазолу – лише 59,7%. Загалом повноцінна активність щодо обох цих мікробних видів спостерігалася лише для 3 АБ: амоксициліну/КК, цефтріаксону та левофлоксацину (Фещенко Ю. та співавт., 2016). Останній етап SOAR (2016-2017) також виявив 100% чутливість *S. pneumoniae* до амоксициліну/КК, амоксициліну та препаратів групи резерву (фторхінолонів) (рис.). Натомість чутливість до цефтріаксону склала 98%, до цефподоксиму та цефдініру – 83%, до цефіксиму – 77%. Активність проаналізованих макролідів стосовно

S. pneumoniae знизилася і склала 78% для азитроміцину, 77% – для кларитроміцину та еритроміцину (Torumkunev D. et al., 2020).

Слід зауважити, що в умовах воєнних дій наростання АБР стає ще небезпечнішим. За період 2014-2020 рр. частота виявлення полірезистентних бактерій у ранах поранених в Україні була вищою, ніж у цивільних лікарнях України та інших європейських країн. Обумовлені війною руйнування інфраструктури, незадовільний доступ до води, харчових продуктів і засобів гігієни, відсутність належної утилізації сміття й неповноцінне надання медичних послуг додатково погіршують ситуацію. Очікується, що в Україні внаслідок війни сформується резервуар антибіотикорезистентних мікроорганізмів, який згодом створить інфекційну небезпеку і для самої України, і для сусідніх країн (Petrosillo N. et al., 2023). Саме тому відповідальне призначення АБ лікарями первинної ланки впливає на збереження можливостей антибактеріальних препаратів для подальшого ведення поранених із мультирезистентною флорою. Це додатково обумовлює доцільність застосування амоксициліну та амоксициліну/КК у лікуванні амбулаторних пацієнтів.

Обирати оптимальну АБТ слід на основі клінічного сценарію, тобто залежно від наявного синдрому / хвороби, тяжкості перебігу, ступеня та швидкості доступу до медичної допомоги. Так, наслідки призначення амоксициліну, а не амоксициліну/КК у випадку резистентних до β-лактамів інфекцій навряд чи будуть небезпечними в пацієнта з нетяжкими симптомами та можливістю в будь-який момент повернутися до медичного закладу в разі погіршення стану чи відсутності покращення. Рекомендовані підходи представлено в таблиці 3 (Huttner A. et al., 2019).

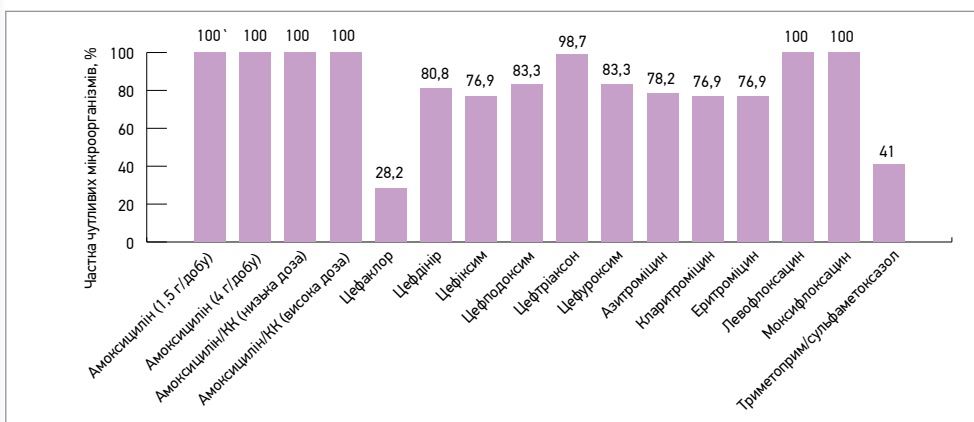


Рис. Чутливість отриманих в Україні ізолятів *S. pneumoniae* до різних АБ

Група	Характеристики	Приклади
АБ доступу	Мають вузький спектр дії, мало побічних ефектів, низький потенціал АБР, невисоку вартість. Рекомендовані для емпіричного лікування більшості поширених інфекцій, мають бути широко доступними	Амікацин; амоксицилін; амоксицилін + клавуланова кислота (КК); ампіцилін; бензатин бензилпеніцилін; бензилпеніцилін; цефалексин; цефазолін; хлорамфенікол; кліндаміцин; клоксацилін; доксицилін; гентаміцин; метронідазол; нітрофурантоїн; феноксиметилпеніцилін; прокарін бензилпеніцилін; сульфаметоксазол + триметоприм; триметоприм
АБ спостереження	Мають вищий потенціал АБР, їх слід використовувати в тяжких пацієнтів в умовах стаціонару. Потрібно ретельно моніторувати їхнє застосування, щоб уникнути надмірного призначення	Азитроміцин; цефіксим; цефотаксим; цефтазидим; цефтріаксон; цефуроксим; ципрофлоксацин; кларитроміцин; меропенем; піперацилін + тазобактам; ванкоміцин
АБ резерву	Препарати порятунку, які слід застосовувати лише для лікування тяжких інфекцій, спричинених мультирезистентними патогенами	Цефідеролон; цефтазидим + авібактам; колістин; фосфоміцин; лінезолід; меропенем + ваборбактам; плазоміцин; поліміксин В

Сепсис.

Терапевтичний профіль «насторожі»



В.М. Мавродій

Сепсис розглядають як спричинений інфекцією небезпечний для життя стан, який асоціюється з високим ризиком смерті. Смертність від сепсису, особливо за його несвоєчасної діагностики, може перевищувати 40%. Із цим ускладненням можуть стикатися лікарі будь-якого фаху, тому базовими знаннями з діагностики та лікування сепсису повинні володіти всі медичні працівники. Проблемним питанням діагностики та лікування сепсису була присвячена науково-практична конференція «Сепсис: виклики сьогодення», що відбулася 24 листопада в онлайн-форматі. Лікар-терапевт медичного центру «ІНТО-САНА» (м. Одеса), доктор медичних наук, професор Володимир Михайлович Мавродій розповів про сучасні підходи до діагностики та лікування сепсису з позицій чинних зарубіжних і міжнародних рекомендацій: Surviving Sepsis Campaign (SSC, 2021), Society of Critical Care Medicine (SCCM, 2016), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).

Доповідач нагадав, що сепсис – це небезпечна для життя органа дисфункція, спричинена порушенням відповіді організму на інфекційний агент, яка призводить до ушкодження тканин і органів. Сепсис є неправильною реакцією організму на інфекцію, в розвитку якої беруть участь компоненти мікроорганізму та його ендотоксинів, а також продуковані організмом господаря медіатори запальної відповіді (цитокіни, хемокіни, ейкозаноїди та ін., відповідальні за синдром системної запальної реакції – SIRS) та інших речовин, здатних пошкоджувати клітини (наприклад, вільних кисневих радикалів).

Сепсис є загрозливим для життя станом: рівень смертності за сепсису може становити від 10 до 40% і вище залежно від виду збудників та стану імунітету організму людини. Прогноз також суттєво залежить від своєчасної діагностики, направлення у відділення інтенсивної терапії та адекватності лікування. Щорічно у світі реєструють понад 30 млн випадків сепсису; близько 6 млн осіб помирають через цю недугу.

Якщо хворобу не розпізнати на ранній стадії та вчасно не розпочати лікування, в пацієнта може розвинутися септичний шок. Це ускладнення є найчастішою причиною смерті у відділеннях інтенсивної терапії. Септичний шок розвивається приблизно в 40% септичних хворих.

Тип мікроорганізму не завжди визначає перебіг сепсису; при цьому мікроорганізми не обов'язково мають бути присутні в крові. У більшості випадків немає попередніх порушень імунітету, хоча вони є чинником ризику сепсису. Інфекція та запальні процеси, котрі зумовлюють сепсис, можуть первинно стосуватися різних органів: черевної порожнини (гострий панкреатит, перитоніт, холангіт), сечовидільної системи (гострий пієлонефрит), дихальної системи (пневмонія), ЦНС (нейроінфекції), ендокарда (клапани), кісток і суглобів (остеоінфекції), шкіри та підшкірної клітковини (рани внаслідок травм, пролежні, післяопераційні рани), репродуктивної системи. Вогнище інфекції часто є прихованим (наприклад, зуби і тканини пародонта, носові пазухи, мигдалики, жовчний міхур, статеві шляхи, абсцеси внутрішніх органів).

Фактори ризику сепсису

Лікарі повинні пам'ятати про низку факторів, що асоціюються зі зростанням ризику розвитку сепсису. Їх розподіляють на ятрогенні чинники та фактори, пов'язані із супутніми захворюваннями і станами пацієнта.

До ятрогенних факторів відносять наявність інвазивних пристроїв (судинних або сечових катетерів, ендотрахеальних трубок, дренажів, імплантованих протезів, пристроїв та ін.), нещодавню госпіталізацію (особливо у відділення інтенсивної терапії), механічну вентиляцію легень, парентеральне харчування, переливання інфікованих розчинів, порушення імунітету після прийому певних лікарських засобів (кортикостероїди, біологічна терапія при ревматоїдному артриті, імунодепресанти), радіотерапію та ін.

До факторів, пов'язаних із пацієнтом, належать цукровий діабет, морбідне ожиріння, цироз печінки, хронічна хвороба нирок, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, вторинний імунодефіцит (значна лейкопенія, рак, застосування цитостатиків), наявність інфекцій найбільш розповсюджених локалізацій (легені, сечові та жовчні шляхи, шлунково-кишковий тракт, нирки, суглоби).

Збудники сепсису

Сепсис може бути спричинений будь-яким типом інфекційного патогена. Збудниками можуть бути майже всі патогенні та умовно-патогенні бактерії, гриби (особливо в пацієнтів із ВІЛ). Найбільш розповсюдженими причинними мікроорганізмами є стафілококи (45,7%), стрептококи (5,2%), кишкова паличка (3,6%), клебсієла (3,5%), синьогнійна паличка (1,7%), ацинетобактер (1,5%), протей (0,5%).

Головним чинником, що зумовлює відсутність клінічної відповіді на лікування і швидкий розвиток сепсису та септичного шоку, вважають стійкість до протимікробних препаратів.

Клінічні ознаки

Клінічний перебіг сепсису може бути блискавичним (бурхливий розвиток протягом 1-2 діб), гострим (до 5-7 діб), підгострим і повільним.

У пацієнтів із сепсисом зазвичай відмічають лихоманку, тахікардію, рясне потовиділення,

тахіпноє й олігурію. Також можна виявити присутність ознак інфекції, що спричинила сепсис. Можливі порушення когнітивних функцій, зменшення фізичної активності.

Клінічні симптоми, які переконливо вказують на тяжку інфекцію, – виявлення лейкоцитів у рідинах організму (крім крові), які в нормі повинні бути стерильними; перфорація внутрішнього органа; рентгенологічна картина тяжкої пневмонії (ураження >50% площі легень) у поєднанні з гнійним мокротинням; інфікована рана. Важливою клінічною ознакою сепсису є синдром поліорганної недостатності (MODS). Він характеризується серйозним порушенням функцій органів унаслідок гострого захворювання та є свідченням того, що зберегти гомеостаз організму без відповідного невідкладного лікування неможливо.

Слід враховувати, що нерідко спостерігається атипичний перебіг сепсису або «стертість» його симптомів. Так, у розпал сепсису може не бути високої температури тіла, що пов'язано із суттєвими змінами та пригніченням імунітету. Симптоми можуть бути малопомітними та часто сприймаються за прояв інших захворювань, особливо в ослаблених хворих.

Діагностика сепсису

За наявності описаних вище ознак, які зі значною імовірністю вказують на сепсис, слід негайно провести оцінку результатів додаткових клінічних досліджень: показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, насичення киснем артеріальної крові, загального аналізу крові, рівня креатиніну та лактату.

Наступним етапом необхідно виконати бактеріологічний посів крові, сечі та інших потенційних вогнищ інфекції (наприклад, з ран, пролежнів). Підозра на сепсис вважається обґрунтованою за встановлення інфекції (результати мікробіологічного дослідження або візуальна ідентифікація джерела інфекції) в поєднанні з наявністю системних ознак запалення або дисфункції органів.

Діагноз сепсису ґрунтується на результатах клінічних досліджень у поєднанні з даними бактеріологічного дослідження (верифікація наявності збудника).

До традиційних критеріїв асоційованої із сепсисом дисфункції органів належать:

- тканинна гіперперфузія;
- щонайменше один із таких варіантів порушення функції органів і систем, а саме:
 - гіпотензія;
 - збільшення рівня лактату;
 - діурез <0,5 мл/кг/год упродовж >2 год попри адекватну рідинну ресусцитацію;
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ мм рт. ст., якщо легені не є осередком інфекції, або <200 мм рт. ст., якщо легені є осередком інфекції;
 - креатинін >177 мкмоль/л;
 - білірубін >34 мкмоль/л;
 - тромбоцити <100×10⁹/л;
 - коагулопатія (міжнародне нормалізоване відношення (MNV) >1,5).

Для швидкого виявлення дисфункції органів рекомендується використовувати відповідні шкали для оцінки органної недостатності, найзручнішими з яких є SOFA та Quick SOFA.

Шкала Quick SOFA заснована на 3 показниках, як-от: артеріальний тиск, частота дихання та бали шкали коми Глазго. Основною її перевагою є відсутність необхідності очікування лабораторних показників. Шкала Quick SOFA достатньо ефективна для первинного скринінгу дисфункції органів пацієнтів амбулаторії та стаціонару, котрі не перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Нею слід користуватися лікарям первинного контакту (сімейним лікарям, терапевтам, лікарям невідкладної допомоги, приймальних відділень медичних закладів).

Для пацієнтів із синдромом системної запальної реакції (SIRS), госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, шкала SOFA є більш точною порівняно зі шкалою Quick SOFA щодо прогнозу летального наслідку.

Критерії шкали Quick SOFA:

- сistolічний артеріальний тиск <100 мм рт. ст.
- частота дихання > 22/хвилину
- порушення свідомості (шкала коми Глазго <15 балів)

Пацієнтам із ≥2 критеріями Quick SOFA повинні бути проведені подальші клінічні та лабораторні дослідження; необхідна консультація фахівця інтенсивної терапії.

SSC (2021) не рекомендує використовувати шкалу Quick SOFA як єдиний скринінговий інструмент на сепсис, вказуючи, що цей інструмент попри високу специфічність має низьку чутливість. Позитивний результат Quick SOFA повинен насторожити лікаря, що ймовірність сепсису є високою.

В умовах відділення інтенсивної терапії слід користуватися шкалою SOFA, яка потребує проведення додаткових лабораторних досліджень (табл. 1).

Критерії SIRS

Згідно з рекомендаціями SSC (2021), програма підвищення ефективності діагностики сепсису повинна включати такий інструмент скринінгу, як SIRS.

У пацієнтів із підозрою на сепсис необхідно провести оцінку системної запальної реакції за такими критеріями:

- температура тіла >38 °C або <36 °C;
- частота серцевих скорочень >90/хвилину;

Таблиця 1. Шкала органної недостатності SOFA					
	Бали				
	0	1	2	3	4
Дихальна система					
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.	≥400	<400	<300	<200*	<100*
Гемокоагуляція					
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /мкл	≥150	<150	<100	<50	<20
Печінка					
Білірубінемія, мкмоль/л	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Система кровообігу					
Середній артеріальний тиск (САТ)	САТ ≥70 мм рт. ст.	САТ <70 мм рт. ст.	Добутамін (будь-яка доза) чи допамін <5**	Норадреналін ≤0,1 чи адреналін ≤0,1, чи допамін 5,1-15**	Норадреналін >0,1 чи адреналін >0,1, чи допамін >15**
Нервова система					
Шкала коми Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Нирки					
Креатинінемія, мкмоль/л, або діурез, мл/добу	<110	110-170	171-299	300-440 або <500	>440 або <200

Примітки: * під час механічної допоміжної вентиляції; ** дози норадреналіну в мкг/кг/хв, препарати вводяться впродовж ≥1 год.

- частота дихальних рухів >20/хвилину або $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.;
- кількість лейкоцитів >12×10⁹/л або <4×10⁹/л або кількість паличкоядерних нейтрофілів >10%.

У пацієнтів із ≥2 критеріями SIRS ризик септичного шоку та смерті є високим. У такому випадку слід провести оцінку розширених діагностичних критеріїв і наслідків сепсису (табл. 2).

Таблиця 2. Розширені діагностичні критерії SIRS і тяжкого сепсису	
Загальні показники	
Температура тіла >38 °C або <36 °C	
Тахікардія >90/хвилину	
Тахіпное > 30/хвилину (або механічна вентиляція легень)	
Раптове порушення свідомості	
Значні набряки або позитивний водний баланс (>20 мл/кг/добу)	
Гіперглікемія (>7,7 ммоль/л), незважаючи на відсутність цукрового діабету	
Показники запалення	
Лейкоцитоз >12 000/мкл або лейкопенія (кількість лейкоцитів <4000/мкл)	
Наявність >10% незрілих форм нейтрофілів	
С-реактивний білок >2 стандартні відхилення від середнього значення	
Прокальцитонін >2 відхилення від середнього значення	
Показники гемодинаміки та перфузії тканин	
Знижений артеріальний тиск (сistolічний <90 мм рт. ст., середній <70 мм рт. ст., падінняistolічного тиску на >40 мм рт. ст. в осіб з артеріальною гіпертензією)	
Концентрація лактату в сироватці понад верхню межу норми	
Подовження часу капілярного наповнення	
Поява та прогресування симптомів дисфункції органів	
Гіпоксемія ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ мм рт. ст., за наявності первинних захворювань дихальної системи <200 мм рт. ст.)	
Гостра олігурія (діурез <0,5 мл/кг/год протягом >2 год при правильній гідратації)	
Підвищення рівня креатиніну на >44 мкмоль/л протягом 48 год (гостре ураження нирок)	
Порушення гемостазу (кількість тромбоцитів <100 000/мкл, MNV >1,5; АЧТЧ >60 с)	
Концентрація загального білірубину в плазмі >70 мкмоль/л	
Паралітична кишкова непрохідність	

Алгоритм дій лікаря первинної ланки за підозри на сепсис

Лікарям первинного контакту слід взяти на замітку положення рекомендацій Surviving Sepsis Campaign (2012) щодо подальшої лікувально-діагностичної тактики за підозри на сепсис.

За наявності ознак сепсису необхідно виконати такі дії:

- визначте концентрацію лактату в крові;
- проведіть забір крові на посіви (перед призначенням антибіотикотерапії);
- застосуйте антибіотики широкого спектра дії (антисиньогнійний цефалоспорин

III покоління + фторхінолон III-IV покоління; або захищений бета-лактама + макролід);

- розпочніть швидку інфузію >30 мл/кг розчину кристалодів (протягом перших 3 годин), якщо має місце гіпотензія або рівень лактату в крові ≥4 ммоль/л;
- якщо гіпотонія не піддається коригуванню за допомогою інтенсивної початкової інфузійної терапії, призначте судиннозвужувальні лікарські засоби (норадреналін, адреналін; для можливого посилення скоротливості міокарда – добутамін), щоб утримувати середній артеріальний тиск на рівні ≥65 мм рт. ст.

Дії медичних працівників, спрямовані на профілактику сепсису та його ускладнень

Медичні працівники, особливо лікарі первинного контакту, повинні добре знати ознаки та симптоми сепсису, що дасть змогу виявляти та лікувати пацієнтів з підозрою на сепсис на ранній стадії захворювання. За підозри на сепсис потрібно якнайшвидше госпіталізувати пацієнта у відділення інтенсивної терапії.

Для запобігання інфікуванню слід ретельно дотримуватися вимог системи профілактики інфекцій та інфекційного контролю (гігієна рук, догляд за катетерами тощо). Велике значення має своєчасна вакцинація пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку сепсису згідно з Календарем профілактичних щеплень, а також вакцинація проти COVID-19 та грипу.

Пацієнти, які перенесли сепсис, перед випискою з лікувального закладу мають отримати необхідні знання щодо запобігання рецидиву захворювання. Крім того, їх слід попередити про можливі короткострокові та довгострокові наслідки сепсису (когнітивні або фізичні порушення); подолання яких може потребувати часу – місяців і навіть років.

Дії пацієнтів, спрямовані на профілактику сепсису

Для профілактики сепсису пацієнти повинні неухильно дотримуватися таких рекомендацій:

- приймайте антибіотики лише за призначенням;
- завершуйте весь курс антибіотикотерапії;
- не приймайте антибіотики без потреби, щоб зменшити ризик розвитку стійких до антибіотиків інфекцій;
- своєчасно звертайтеся по медичну допомогу, якщо ваш стан погіршується;
- дотримуйтеся гігієни рук;
- переконайтеся, що для будь-якої інвазійної процедури застосовують стерильне обладнання (наприклад, для введення сечового або внутрішньовенного катетера);
- проконсультуйтеся з лікарем щодо рекомендованих щеплень від інфекційних захворювань;
- вакцинуйтеся проти грипу, COVID-19, пневмококу;
- ведіть здоровий спосіб життя (повноцінне харчування, фізичні вправи, достатній відпочинок та сон; усунення тривоги та депресії; контроль вживання алкоголю);
- контролюйте цукровий діабет, морбідне ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічну хворобу нирок та ін.;
- уникайте прийому імуносупресивних ліків.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Пероральний ципрофлоксацин: підтверджена активність проти стійкої до цефтріаксону *Escherichia coli* на моделі інфекції сечового міхура

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є надзвичайно поширеними; незважаючи на зазвичай сприятливий перебіг при неускладнених випадках, потенційно вони можуть нести загрозу життю через щоразу більшу стійкість збудників до антибіотиків [1]. За даними австралійського багатоцентрового дослідження, тяжка ІСШ – причина кожного четвертого випадку сепсису у відділеннях невідкладної допомоги, що спричиняє 6,2% внутрішньолікарняної смертності та 8,6% смертності у відділенні інтенсивної терапії [2].

Кишкова паличка (*E. coli*) залишається найпоширенішим уропатогеном. Глобальне поширення штамів *E. coli* ST131 і ST1193 з набутотою резистентністю до протимікробних препаратів значно обмежує емпіричну терапію серйозних інфекцій [3, 4]. Рівень резистентності поступово зростає із 2007 року з 8-кратним збільшенням частоти генів резистентності [5]. У 2019 році у всьому світі ІСШ, зумовлені *E. coli*, спричинили >26000 смертей, безпосередньо зумовлених резистентністю, а також >100000 смертей, пов'язаних із резистентністю. Це були переважно штами *E. coli* зі стійкістю до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів [6].

Пероральний ципрофлоксацин є добре вивченим антибіотиком вибору для лікування ІСШ, що має відмінну біодоступність і проникність до тканин, а також створює високі концентрації у сечі порівняно із плазмою крові. За неускладнених ІСШ ципрофлоксацин зазвичай призначається в дозі 250 мг кожні 12 год [7], тоді як висока доза ципрофлоксацину визначається як 750 мг кожні 12 год [4]. У 2022 році Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) та Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) було встановлено граничні значення концентрації, за яких бактерії є чутливими до лікування ципрофлоксацином на основі стандартного дозування 500 мг кожні 12 год [4, 8]. Але наразі для ципрофлоксацину не встановлено граничних значень концентрації у сечі.

Нещодавній систематичний огляд довів глобальне зростання резистентності *E. coli* до фторхінолонів при позалікарняних неускладнених ІСШ у жінок, причому рівень резистентності зріс з 0,5 до 15,3% у Великій Британії, з 8,7 до 15,1% у Німеччині, з 22,9 до 30,8% в Іспанії, від 4 до 12% у Північній Америці та від 25 до >40% в Азії [9]. Але існує гіпотеза, що сечові ізоляти збудників із низьким рівнем резистентності до ципрофлоксацину можна ефективно лікувати високими дозами ципрофлоксацину з огляду на те, що високі концентрації препарату можуть утримуватися в сечі після перорального прийому [10]. Абботт і співавт. перевірили цю гіпотезу, виконавши фармакодинамічне профілювання різних схем перорального дозування ципрофлоксацину із застосуванням клінічних ізолятів

резистентної до цефтріаксону кишкової палички [11]. Дослідження проводилося на моделі динамічної інфекції сечового міхура *in vitro*. Мета полягала в тому, щоб оцінити застосовність специфічних для ІСШ граничних концентрацій ципрофлоксацину проти резистентних до цефтріаксону сечових ізолятів *E. coli*.

Ізоляти *E. coli* та тестування на чутливість

Клінічні неповторювані ізоляти *E. coli* з сечі пацієнтів, які не відповідали на терапію цефтріаксоном, були відібрані в лікарні невідкладної допомоги. Загалом зібрано 93 резистентні до цефтріаксону ізоляти кишкової палички для визначення мінімальної інгібіторної концентрації (МІК) ципрофлоксацину. Ізоляти пройшли тестування на чутливість до ципрофлоксацину методом мікророзведення в бульйоні (BMD). Отже, відібрали 15 клінічних ізолятів, а також штам *E. coli* ATCC25922, що відображали спектр МІК ципрофлоксацину. Ці 16 ізолятів тестували на чутливість до різних режимів терапії ципрофлоксацином на моделі інфекції сечового міхура *in vitro*. Крім того, у відібраних ізолятах проводили секвенування повного геному (WGS) для визначення філогенетичної спорідненості, детермінант резистентності до хінолонів і наявності генів β -лактамази [11].

Модель інфекції сечового міхура

Дослідники створили динамічну модель інфекції сечового міхура *in vitro*, що складається з послідовного каскаду резервуарів із середовищем розмноження збудника [11]. Резервуари містять модифіковану синтетичну людську сечу, яка в кількості 10 л / 24 год поступово надходить спочатку до кишкового компартменту, що містить ципрофлоксацин у концентрації 2000 мг/л (імітація фармакокінетики при пероральному прийомі), а потім до циркуляторного. Далі середовище перекачували в 16 паралельно підключених резервуарів, які імітували сечовий міхур. Кожний з 16 резервуарів було окремо засіяно 10 мл ізолятів *E. coli* в кількості 10^6 колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 мл, що еквівалентно загальній кількості бактерій, які зазвичай спостерігаються при ІСШ у людини, тобто $\geq 10^5$ КУО/мл у 200 мл сечі.

Різні схеми дозування ципрофлоксацину (250 мг/добу; 500 мг/добу; 250 мг кожні 12 год; 500 мг кожні 12 год, 750 мг кожні 12 год) застосовували як 3-денний курс лікування. Бактеріальну щільність (КУО/мл) спочатку оцінювали в умовах без препарату протягом 24 год. Під час експозиції ципрофлоксацину протягом 3 днів щільність бактерій вимірювали через 0, 6, 24, 30, 48, 54 год, а також наприкінці лікування (72 год). Контрольна щільність бактерій вимірювалася через 96 год (рис.).

Кінцеві точки експерименту та методи аналізу

Первинною кінцевою точкою дослідження була зміна щільності бактерій наприкінці лікування (72 год), виміряна шляхом серійного розведення та посіву на агар. Вторинні кінцеві точки – зміна щільності бактерій під час подальшого спостереження (96 год) і загальна бактеріальна відповідь, виміряна площею під кривою знищення бактерій (AUBKC₀₋₉₆). Водночас дослідники оцінили взаємозв'язки між фармакокінетикою ципрофлоксацину, а саме співвідношеннями AUC₀₋₂₄/МІК і C_{max}/МІК, бактеріальною відповіддю, а також використали моделювання за методом Монте-Карло для визначення ймовірності досягнення фармакодинамічної цілі для кожного режиму дозування ципрофлоксацину.

Ключові результати дослідження

15 клінічних ізолятів, відібраних для тестування, мали МІК ципрофлоксацину в діапазоні від 0,25 до 512 мг/л. За результатами WGS вони мали різноманітний спектр типів послідовності та не належали до одного кластера передачі (>45 однонуклеотидних поліморфізмів виявлено між 5 ізолятами ST131). Усі ізоляти з МІК ципрофлоксацину ≥ 4 мг/л мали мутацію parC S80L.

У всіх режимах дозування ципрофлоксацину *E. coli* штам ATCC25922 було ліквідовано (при МІК 0,008 мг/л).

Серед 15 клінічних ізолятів 6 (з МІК ≥ 16 мг/л) досягли майже максимального відновлення росту через 72 год ($>1,9 \Delta \log_{10}$ КУО/мл) при

всіх режимах дозування ципрофлоксацину. Повторний ріст через 72 год для решти 9 клінічних ізолятів (МІК 0,25-8 мг/л) спостерігався в 3 ізолятах (з МІК 4-8 мг/л) після дозування 250 і 500 мг/добу, а також в 1 ізолята (з МІК 8 мг/л) після дозування 250 і 500 мг кожні 12 год.

Жоден ізолят не відновив росту після режиму лікування ципрофлоксацином у дозі 750 мг кожні 12 год.

Під час подальшого спостереження (96 год) відновлення росту серед решти 9 ізолятів спостерігалось в:

- 7 ізолятів (із МІК 0,5-8 мг/л) після режиму 250 мг/добу;
- 5 ізолятів (із МІК 0,5-8 мг/л) після режиму 500 мг/добу;
- 3 ізоляти після режиму 250 і 500 мг кожні 12 год;
- лише в 1 ізолята (з МІК 4 мг/л) після дозування 750 мг кожні 12 год.

Помітне підвищення МІК спостерігалось лише в 2 ізолятах: ізолят 019 (МІК від 0,5 до 2 мг/л після прийому 250 мг кожні 12 год) та ізоляту 127 (МІК від 32 до 128 мг/л після прийому 750 мг кожні 12 год).

При посіві на чашки з агаром Мюллера – Хінтона (МНА) з додаванням 2 та 128 мг/л ципрофлоксацину не виявлено появи нової резистентності збудників після відновлення росту.

Ізоляти з МІК <2 мг/л були придушені в МНА, що містив 2 мг/л ципрофлоксацину. МНА, що містить 128 мг/л ципрофлоксацину, пригнічував ріст ізолятів із МІК 2-64 мг/л, за винятком окремих ізолятів.

Результати додаткового аналізу фармакокінетики/фармакодинаміки за методом Монте-Карло показали таке:

- висока доза ципрофлоксацину 750 мг кожні 12 год досягала ефекту знищення $3 \log_{10}$ через 72 год в ізолятах із МІК ≤ 1 мг/л із 90% від максимальної активності (AUBKC₀₋₉₆), а також знищення $1 \log_{10}$ під час подальшого спостереження до 96 год;
- стандартна доза ципрофлоксацину 500 мг кожні 12 год сприяла знищенню $3 \log_{10}$ збудника через 72 год в ізолятах із МІК ≤ 1 мг/л, однак для знищення $1 \log_{10}$ через 96 год і 90% максимальної активності була потрібна менша МІК ($\leq 0,5$ мг/л);
- низькі дози ципрофлоксацину (250 мг кожні 12 год або 500 мг/день) досягали $3 \log_{10}$ знищення збудника через 72 год в ізолятах із МІК $\leq 0,5$ мг/л, а також $1 \log_{10}$ знищення через 96 год при 90% від максимальної активності в ізолятах із МІК $\leq 0,25$ мг/л.

Обговорення та практичне значення результатів

Ефективність високої дози ципрофлоксацину та цільові групи пацієнтів для її застосування

Загалом результати дослідження підтверджують ефективність високих доз перорального ципрофлоксацину (750 мг кожні 12 год) проти резистентних до цефтріаксону ізолятів *E. coli* з МІК ципрофлоксацину ≤ 1 мг/л. Ці результати підкреслюють потенціал розширення антимікробної активності ципрофлоксацину проти ізолятів основного збудника ІСШ із низьким рівнем резистентності.



Рис. Загальний вигляд моделі ІСШ *in vitro* за принципом динамічного багатокамерного розведення, що використовується для моделювання експозиції ципрофлоксацину в сечі після перорального прийому

Незважаючи на деякі обмеження дослідження *in vitro* (відсутність відповіді організму господаря, архітектури тканин сечового міхура, а також невизначеність застосовності результатів дослідження до інших уропатогенів і випадків ускладненої ІСШ або ниркової дисфункції), автори вважають, що отримані для ципрофлоксацину граничні значення фармакокінетики в сечі можна застосовувати в клінічних сценаріях у практиці антибактеріальної терапії ІСШ [11].

- ! Розширення даних про сприйнятливість збудників до ципрофлоксацину може надати нову опцію пероральної антимікробної терапії для окремих груп пацієнтів, зокрема:
 - при ІСШ, спричинених бактеріями із множинною резистентністю до інших антибіотиків;
 - для продовження пероральної терапії після початкової внутрішньовенної терапії;
 - за інфекцій після інструментальних втручань на сечовивідних шляхах;
 - у разі інфекцій у чоловіків;
 - при катетер-асоційованих ІСШ.

ліцензування може обмежити їхню доступність [11]. Зокрема, нормативна перешкода Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) щодо впровадження тебіпенему спонукала Spero Therapeutics призупинити діяльність з комерціалізації цього нового засобу. Натомість ципрофлоксацин є широко застосовуваним антибіотиком із добре вивченим профілем безпеки.

- ! Отже, результати дослідження Абботт і співавт. підтверджують ефективність перорального ципрофлоксацину щодо сечових ізолятів *E. coli* з МІК $\leq 0,25$ мг/л при стандартній дозі 500 мг кожні 12 год та з МІК ≤ 1 мг/л за дозування 750 мг кожні 12 год при застосуванні консервативних методів визначення бактеріальної відповіді. Практичне застосування отриманих граничних значень фармакокінетики та фармакодинаміки ципрофлоксацину при лікуванні ІСШ слід обережно розглядати в конкретних клінічних сценаріях і підтримувати суворою практикою антимікробного контролю.

Механізми резистентності до ципрофлоксацину

Мутації, пов'язані з резистентністю збудників до ципрофлоксацину, є складними та різноманітними [12]. У 15 клінічних ізолятах *E. coli* МІК ципрофлоксацину виявився пов'язаним із типом і кількістю виявлених мутацій [11]. Те саме повідомлялося в іншому дослідженні механізмів резистентності *E. coli*, пов'язаних із мутацією *qnr*, із додатковими мутаціями топоізомерази та підвищеною експресією генів ефлюксового насоса [13]. Повідомлялося також, що субінгібіторні концентрації антибіотиків сприяють резистентності через таргетні мутації та зміни в ефлюксі ліків [14].

Цікавою знахідкою в експерименті Абботт і співавт. стала загальна відсутність нової набутої резистентності *E. coli* до ципрофлоксацину, про що свідчать низькі показники МІК упродовж 96 год, незважаючи на відновлення росту деяких ізолятів після дії антибіотика. Дослідники не повторювали повногеномне секвенування після відновлення росту та не визначали ефлюкс препарату. Можливим поясненням може бути пригнічення генів резистентності перед тестуванням на МІК [11].

Переваги ципрофлоксацину порівняно з альтернативними антибіотиками

Пероральні антибіотики першого ряду для лікування ІСШ – нітрофурантоїн і фосфоміцин – можуть бути не кращим вибором із низки клінічних причин, які аналізують Абботт і співавт. [11]. Їхня активність за межами сечового міхура є невизначеною, ниркова недостатність впливає на фармакокінетику нітрофурантоїну [15], а фосфоміцин не є надійно активним проти інших можливих збудників, окрім *E. coli* [16]. Активність амоксициліну/клавуланату щодо уропатогенів, які продукують β -лактамази розширеного спектра (ESBL), було підтверджено декількома обсерваційними дослідженнями [17, 18]. Однак рандомізоване контрольоване дослідження, у якому порівнювали 3 дні лікування амоксициліном/клавуланатом та 3 дні прийому ципрофлоксацину, продемонструвало вищий рівень невдач терапії амоксициліном/клавуланатом [19]. Про потенційну перевагу фторхінолонів порівняно з іншими препаратами, включаючи β -лактами, повідомлялося також у 2 систематичних оглядах [20, 21].

Нові пероральні протимікробні препарати, спрямовані на уропатогени, що продукують ESBL, включають:

- пероральні цефалоспорини III покоління із клавуланатом;
- пероральні карбапенеми (сулопенем, тебіпенем);
- омадациклін;
- гепотидацин;
- пероральні інгібітори β -лактамаз (QPX7728, ETX0282, VNRX7145 та ARX1796).

Хоча ці препарати можуть стати цінними варіантами терапії у майбутньому, складність

ДОВІДКА «ЗУ»

Таблетований ципрофлоксацин представлений в Україні, зокрема, під назвою Ципролет® від компанії «Др. Редді'с Лаборація», широко відомої як експерт із виробництва та постачання якісних генеричних ліків, у т. ч. до країн із найжорсткішими регуляторними політиками щодо лікарських засобів. Зокрема, ципрофлоксацин став одним із перших генериків цього антибіотика, що отримав схвалення FDA для ринку США.

Одна таблетка Ципролету містить ципрофлоксацину гідрохлориду, що еквівалентно 500 мг ципрофлоксацину. Спектр дії включає різноманітні види грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobact*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *S. agalactiae*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій.

Ципролет® показаний для лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів, спричинених чутливими бактеріями (загострення хронічного обструктивного захворювання легень, бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі чи бронхоентазі, негоспітальна пневмонія), інфекцій ЛОР-органів (хронічний гнійний отит середнього вуха, загострення хронічного синуситу, особливо спричиненого грамнегативними бактеріями), ІСШ (неускладнений гострий цистит, гострий пієлонефрит, ускладнені ІСШ, бактеріальний простатит, гонококовий уретрит, цервіцит), інфекцій шлунково-кишкового тракту (наприклад, лікування діареї мандрівників), інтраабдомінальних інфекцій, інфекцій шкіри та м'яких тканин, кісток, суглобів.

Переваги ципрофлоксацину – ефективність щодо бактерій, які продукують β -лактамази, а також стосовно збудників, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

CIP-22.12.2023-Rx2-7.1, ч. 1

Dr.Reddy's

ЦИПРОЛЕТ®

ципрофлоксацин 500 мг №10

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ципролет®. Склад: діюча речовина: ciprofloxacin; 1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлориду еквівалентно 250 мг або 500 мг ципрофлоксацину. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A02. Фармакокінетика. Ципролет® є антимікробним препаратом групи фторхінолонів. Механізм дії ципрофлоксацину пов'язаний з впливом на ДНК-гіразу (топоізомерази) бактерій, яка відіграє важливу роль у реплікації бактеріальної ДНК. Ципролет® чинить шкідливу бактеріцидну дію на мікроорганізми, які перебувають як у стані спокою, так і розмноження. Показання. Дорослі: Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями. Хронічний гнійний отит середнього вуха. Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Гонококовий уретрит і цервіцит. Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*. Протипоказання. Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанидину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діти та підлітки: Застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину проводить лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. НЕ СЛІД ЗАСТОСОВУВАТИ. Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як нудота та діарея. З боку системи кровообігання та лімфатичної системи: Еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечно для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя), та інші. Категорія відпуску. За рецептом. РС лікарського засобу: № UA/2034/02/01, № UA/2034/02/02; Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. № 1128. Абстрактний супергерой символізує активність проти резистентних бактерій. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лаборація», Столице шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників.

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!



Здоров'я України[®] [©]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,
гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 631,76 грн,
на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,
на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн,
на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,
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

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн,
на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,
алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн,
на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,
травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн,
на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн,
на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 620,80 грн,
на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

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

www.health-ua.com

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!



www.health-ua.com



Минулі 365 днів
були випробуванням
на міцність для нашої країни
і всіх нас. Попри розпач втрат,
блекаути й обстріли ми щодня
ставали до праці,
щоб українські фахівці сфери
охорони здоров'я мали доступ
до актуальних

даних доказової медицини
та цікавих практичних кейсів.
Позаду тяжкий рік, і прийдешній
2024-й навряд чи буде легшим.
Але якими б не були виклики,
ми певні, що гідно здолаємо їх.

Вітаємо наших читачів,
колег і партнерів

*із Різдвам Христовим
і Новим роком!*

Віримо в Україну!
Наближаємо Перемогу!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Застосування препарату Тіворель® у складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця: метаболічний шлях до підвищення толерантності до фізичних навантажень

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смерті від серцево-судинних та всіх інших хвороб у країнах усіх рівнів достатку (Sakboonyarat B., Rangsin R., 2018). Підґрунтям ІХС є ішемія міокарда внаслідок диспропорції потреби міокарда в кисні та постачання кисню вінцевими судинами (Kaski J.C. et al., 2018). Крім того, важливі складові патогенезу ІХС – знижені рівні певних нутрієнтів та їхніх субстратів, а також недостатнє усунення метаболітів (Yehualashet A.S. et al., 2020).

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу Міністерства охорони здоров'я України (2015) стандартна медикаментозна терапія ІХС включає препарати для короткотривалого контролю симптомів (нітрогліцерин), препарати для тривалого контролю симптомів і профілактики нападів стенокардії (I ряд – β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів; II ряд – нітрати пролонгованої дії, івабрадин) та препарати для профілактики ускладнень (ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-150 мг/добу, статини). Пацієнтам зі стабільною ІХС і цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю (СН) або безсимптомним порушенням функції лівого шлуночка призначаються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатори рецепторів ангіотензину.

Хоча базисне лікування ІХС передбачає покращення постачання крові та кисню до серцевого м'яза і зменшення потреби міокарда в кисні, значна частка пацієнтів залишається рефрактерною до такого лікування або не повністю відповідає на нього. Саме тому на провідні позиції у терапії ІХС виходить метаболічна модуляція, яка є багатобічною стратегією лікування кардіоваскулярних хвороб, оскільки дозволяє скоригувати енергопостачання клітин міокарда (Yehualashet A.S. et al., 2020). Ключовими молекулами кардіометаболічної терапії, безсумнівно, можна вважати L-карнітин та аргінін.

Аргінін – єдиний субстрат NO-синтази в біохімічному ланцюзі утворення оксиду азоту, тому аргінін чинить низку сприятливих ефектів в ендотелії, у т. ч. сприяє вазодилатації, зменшує запалення та покращує функціональні здатності серцево-судинної системи. Застосування аргініну в складі комплексної терапії при кардіореабілітації після гострого інфаркту міокарда та коронарної ревазуляризації уже через 3 тиж дозволяє достовірно покращити результат тесту із 6-хвилинною ходьбою порівняно із плацебо, а також знизити суб'єктивне сприйняття фізичного навантаження. У групі аргініну відстань, пройдена під час тесту, достовірно зросла із 450,2±46,2 до 505,2±52,4 м; натомість у групі плацебо результат тесту не змінився. Збільшення дистанції тесту на >10% спостерігалось лише в 1 хворого групи плацебо та у 82,7% учасників, які отримували аргінін. На думку авторів цього дослідження, аргінін потенціює відповідь на стандартну терапію незалежно від віку, статі, вихідних фізичних можливостей та коморбідних станів (Mone P. et al., 2022). Подвійне сліпе рандомізоване дослідження M. Salmani та співавт. (2021) виявило, що 10-тижневе застосування аргініну в пацієнтів із СН ішемічного генезу зумовило достовірне збільшення фракції викиду та зменшення вираженості діастолічної дисфункції порівняно із групою плацебо. Наприкінці дослідження сумарний показник якості життя в групі аргініну був достовірно вищим (10,0±6,7 проти 4,1±9,4 бала; p=0,011).

Своєю чергою, левокарнітин широко застосовується в профілактиці та лікуванні кардіоваскулярних захворювань, у т. ч. реперфузійного uszkodження, інфаркту міокарда, гіперхолестеринемії, токсичних міокардитів (Alhasanah A.H., 2023). Дані досліджень підтверджують, що добавки левокарнітину зменшують ризик аритмій, шлуночкової дисфункції та стенокардитичних болів, знижуючи ймовірність інфаркту міокарда та смерті (DiNicolantonio J.J. et al., 2013). Ефективність карнітину при ІХС спочатку

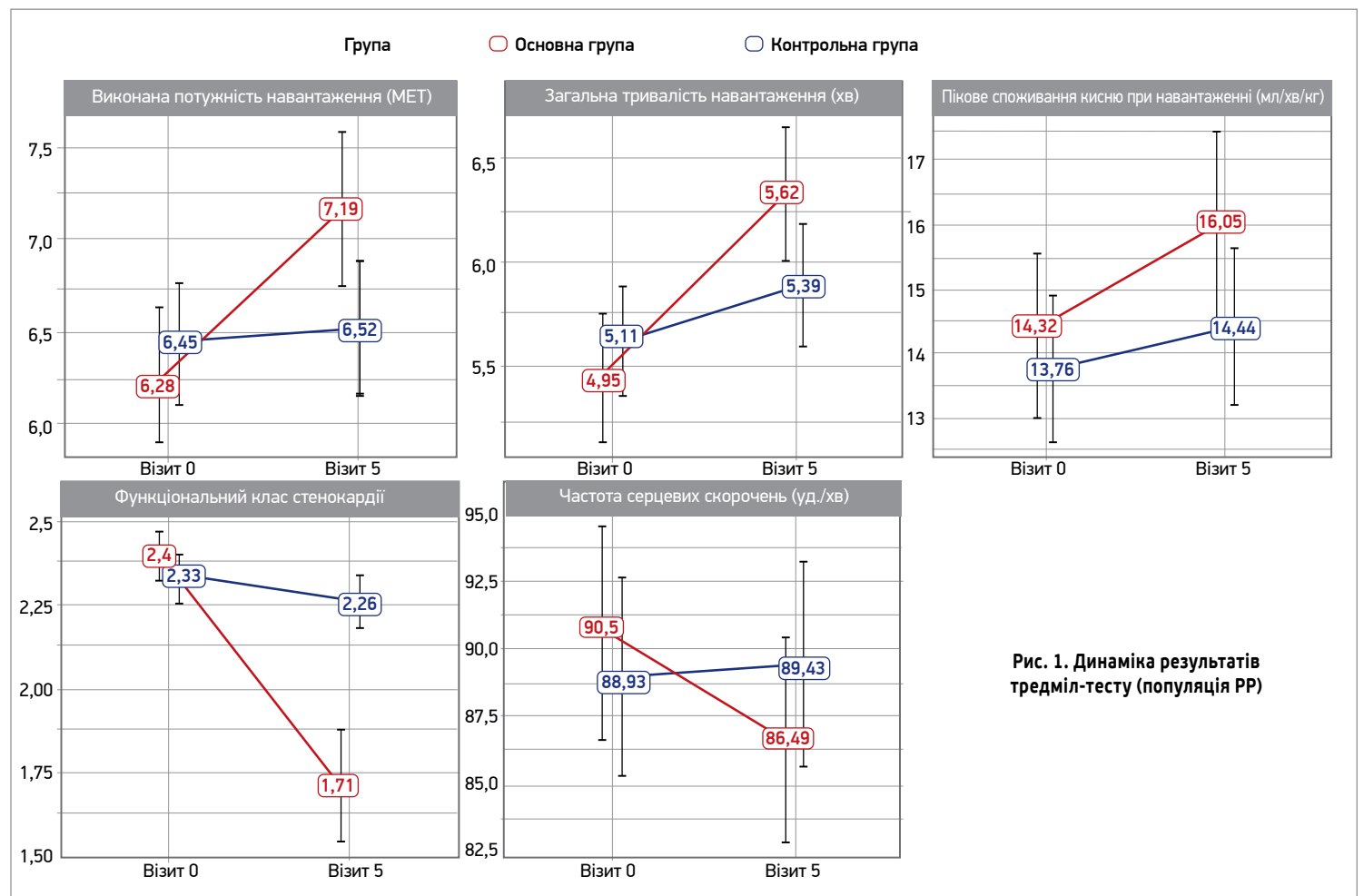


Рис. 1. Динаміка результатів тредміл-тесту (популяція PP)

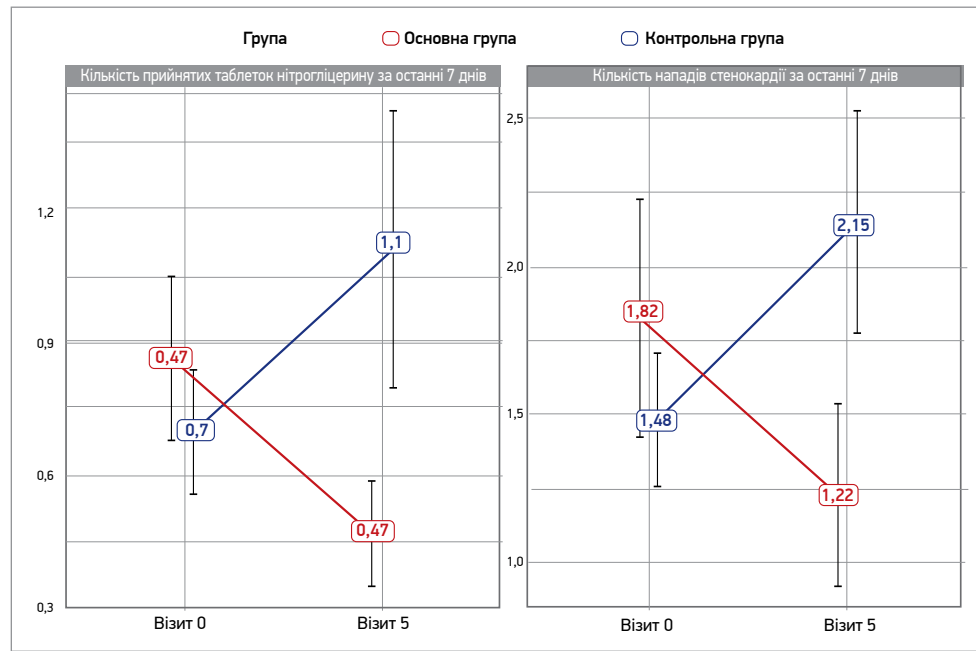


Рис. 2. Динаміка кількості нападів стенокардії та прийнятих доз нітрогліцерину за даними щоденників пацієнтів (популяція PP)

Параметр	Основна група	Контрольна група
Середня тривалість фізичного навантаження на тредмілі (вихідна), хв	4,95±2,05	5,11±1,82
Середня тривалість фізичного навантаження на тредмілі (після лікування), хв	5,82±2,15	5,39±2,02
Збільшення тривалості виконаного навантаження на 1 хв після курсу лікування, % пацієнтів	37,78	17,39
Збільшення тривалості виконаного навантаження на 2 хв після курсу лікування, % пацієнтів	13,33	6,52
Середнє значення пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту (вихідне), мл/хв/кг	15,05±7,98	14,69±7,36
Середнє значення пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту (після лікування), мл/хв/кг	17,22±9,54	15,18±7,48
Абсолютна середня різниця пікового споживання кисню після закінчення лікування порівняно з початковим рівнем, мл/хв/кг	2,16±4,40	0,49±3,38
Відносна середня різниця пікового споживання кисню після закінчення лікування порівняно з початковим рівнем, %	18,93±47,58	7,25±34,03

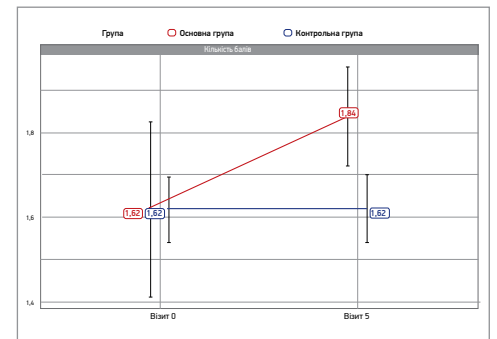


Рис. 3. Динаміка результатів оцінки якості життя за опитувальником HeartQoL (популяція ITT)

приписували стимуляції окиснення жирів у кардіоміоцитах, що сприяло посиленню енергозабезпечення цих клітин, однак новітні дослідження свідчать про те: левокарнітин чинить і протекторну дію, а саме захищає клітини серця від гіпоксії, ішемії та окисного стресу (Alhasanah A.H., 2023).

У дослідженні G. Zhao та співавт. (2020) взяли участь пацієнти з ІХС і СН, яких було рандомізовано в групи стандартної терапії, а також стандартної терапії та левокарнітину. Через 14 днів лікування левокарнітином у пацієнтів спостерігалось зниження С-реактивного білка, мозкового натрійуретичного пептиду та тропоніну, а також зростання фракції викиду лівого шлуночка. Схожі результати отримали і S. da Silva Guimaraes та співавт. (2017), які призначали левокарнітин пацієнтам після аортокоронарного шунтування. Після лікування в групі левокарнітину фракція викиду лівого шлуночка зросла на 37,1%.

В Україні зареєстровано пероральний препарат Тіворель® (фармацевтична компанія «Юрія-Фарм», Україна), до складу якого входять обидві зазначені молекули. Тіворель® чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну та мембраностабілізуючу дію. Як донатор оксиду азоту L-аргінін у складі Тіворелю бере участь в енергозабезпеченні організму та регуляції тону судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів, тромбоцитів до ендотелії, запобігаючи утворенню, а також прогресуванню атеросклеротичних бляшок. Очікувано, що застосування Тіворелю чинитиме сприятливий вплив на толерантність до фізичних навантажень та якість життя при ІХС, тому метою цього дослідження стало вивчення впливу препарату Тіворель® на ці показники в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги ≥II функціонального класу.

КОНТРОЛЬ

КОМПЛАЄНС

АЛОТЕНДИН

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія



Показання. Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодіпіну у тих самих дозуваннях. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза — 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодіпіну на добу. **Протипоказання.** Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, стомленість. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, № UA /11609/01/04. Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Клініко-практичне оновлення рекомендацій АГА з епідеміології, діагностики та лікування екзокринної недостатності підшлункової залози: експертний огляд



Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) – це розлад, спричинений нездатністю ПЗ забезпечити мінімальний / пороговий рівень специфічних травних панкреатичних ферментів у тонкому кишечнику, що спричиняє мальдигестію поживних речовин і макроелементів, унаслідок чого виникає їхній значний дефіцит. ЕНПЗ часто не діагностується, отже, пацієнти нерідко позбавлені належного лікування. Існує нагальна потреба підвищити обізнаність про цей стан, а також покращити його лікування. Метою цього експертного огляду клініко-практичного оновлення настанови Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) є надання рекомендацій з найкращої практики щодо епідеміології, оцінки та лікування ЕНПЗ (рис.).

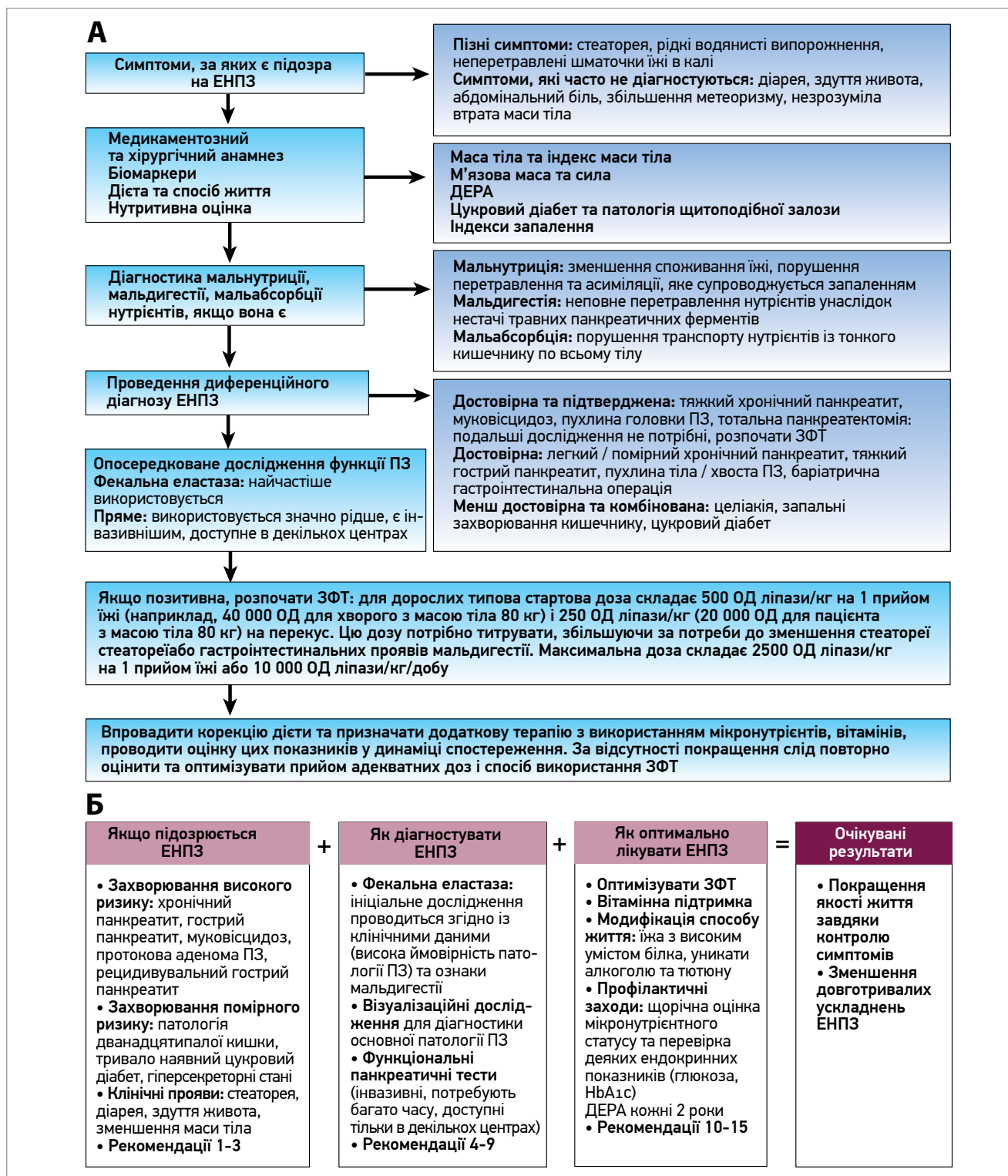


Рис. Оновлений алгоритм АГА з діагностики, лікування ЕНПЗ

Методи

Цей експертний огляд підготовлений та схвалений Комітетом із клініко-практичних оновлень (Clinical Practice Updates Committee, CPUC) Інституту АГА та Керівною радою АГА з метою надання своєчасних рекомендацій з цієї важливої теми, що має велике клінічне значення для членів АГА; огляд пройшов внутрішнє рецензування CPUC і зовнішнє рецензування відповідно до стандартних процедур журналу Gastroenterology. Рекомендації розроблені на основі огляду даних літератури та думок експертів. Оскільки систематичні огляди не проводилися, ці рекомендації не містять формальних оцінок якості доказів або сили сформованих положень.

Рекомендації з найкращої практики

Рекомендація 1

ЕНПЗ слід підозрювати в пацієнтів із захворюваннями високого ризику, як-от хронічний панкреатит, рецидивувальний гострий панкреатит, протокова аденокарцинома ПЗ, муковісцидоз, перенесене оперативне втручання на ПЗ.

Рекомендація 2

Ймовірність ЕНПЗ слід розглянути в пацієнтів із захворюваннями помірного ризику, як-от патологія дванадцятипалої кишки, включаючи целиацію та хворобу Крона; перенесені оперативні втручання на тонкому кишечнику; довготривалий цукровий діабет; гіперсекреторні стани (наприклад, синдром Золлінгера – Еллісона).

Рекомендація 3

Клінічні ознаки ЕНПЗ включають стеаторею з діареєю або без неї, втрату маси тіла, здуття живота, надмірний метеоризм, дефіцит жиророзчинних вітамінів і білково-калорійну недостатність.

Рекомендація 4

Визначення фекальної еластази (ФЕ) – найбільш підходяще ініціальне дослідження; має виконуватися на напівтвердих / твердих зразках калу. Рівень ФЕ <100 мкг/г калу є вагомим доказом наявності ЕНПЗ, а рівень 100-200 мкг/г – сумнівним щодо наявності ЕНПЗ.

Рекомендація 5

Визначення ФЕ можна проводити під час замісної терапії ферментами ПЗ.

Рекомендація 6

Аналіз калу на вміст жиру потрібен рідко, але його слід проводити за умов дієти з високим вмістом жирів. Кількісне тестування зазвичай є недоцільним для рутинного клінічного використання.

Рекомендація 7

Відповідь на пробну терапію панкреатичними ферментами не є надійним підґрунтям для діагностики ЕНПЗ.

Рекомендація 8

Візуалізаційні методи дослідження (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ендоскопічне ультразвукове дослідження) не здатні ідентифікувати ЕНПЗ, хоча вони відіграють важливу роль у діагностиці доброякісних та злоякісних захворювань ПЗ.

Рекомендація 9

Дихальні тести та прямі функціональні тести для оцінки функції ПЗ є багатообіцяльними, але їхня доступність у США обмежена.

Рекомендація 10

Після встановлення діагнозу ЕНПЗ необхідне призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ). Якщо не лікувати ЕНПЗ, це зумовить розвиток ускладнень, пов'язаних із мальабсорбцією жирів і мальнутрицією, що негативно вплине на якість життя.

Рекомендація 11

Всі препарати для ЗФТ отримано зі свиней; вони є однаково ефективними в еквівалентних дозах. Існує потреба в призначенні Н2-блокаторів або інгібіторів протонної помпи при використанні ферментних препаратів без кишковорозчинної оболонки.

Рекомендація 12

Препарати ЗФТ слід приймати під час їжі з початковою дозою не менше 40 000 ОД ліпази за кожного прийому їжі в дорослих, а також застосовувати половину дози під час перекусу. Подальше дозування можна коригувати залежно від розміру порції та вмісту жиру.

Рекомендація 13

Регулярний прийом добавок і моніторинг рівня жиророзчинних вітамінів є доцільним. Модифікація дієти включає перехід на раціон із низьким / помірним вмістом жирів, частими дрібними прийомами їжі та уникненням надзвичайно низькокалорійних дієт.

Рекомендація 14

Показники успішної ЗФТ – зменшення стеатореї та пов'язаних із нею шлунково-кишкових симптомів, збільшення маси тіла, м'язової маси, функції м'язів, а також покращення вмісту жиророзчинних вітамінів.

Рекомендація 15

Необхідно контролювати ЕНПЗ, проводити базову оцінку нутритивного статусу (індекс маси тіла, показники якості життя, рівень жиророзчинних вітамінів). Необхідно провести вихідну двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДЕРА) та повторювати її кожні 1-2 роки.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку препарати, які містять травні ферменти ПЗ і призначені для проведення ЗФТ, а також корекції ЕНПЗ, презентує німецька компанія «Берлін-Хемі» під торговою назвою Мезим®. Нині доступні 2 форми випуску: капсули з кишковорозчинними мінітаблетками (Мезим® капсули 10 000 або 25 000) та кишковорозчинні таблетки (Мезим® форте 10 000 чи 20 000).

Ферментні препарати європейського виробництва Мезим® містять достатню кількість ліпази для нівелювання ознак ЕНПЗ різної тяжкості та призначаються залежно від ступеня порушення травлення, вмісту жирів у раціоні. Стартова доза Мезим®, відповідно до оновлених рекомендацій АГА (2023), має складати 40 000 ОД ліпази на 1 прийом їжі, при перекусах – 20 000 ОД ліпази, але дозування препаратів може бути збільшено залежно від ступеня тяжкості ЕНПЗ і типу харчування. Ферментні препарати Мезим® необхідно приймати разом з їжею; за потреби тверді капсули можна розкрити та проковтнути лише їхній вміст (мікротаблетки), запиваючи незначною кількістю рідини. Простота дозування та різноманітні форми випуску дозволяють підібрати необхідні дози ЗФТ, полегшити прийом препаратів, сприяючи високому комплаєнсу до призначеного лікування.

Whitcomb D. et al. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. Gastroenterology. 2023; 165 (5): 1292-1301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.

Скорочений переклад з англ. Тетяни Можини

Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

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

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

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

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

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

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

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

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

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

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

Тел.: +38 (044) 494-33-88



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**