



Здоров'я нації – добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА



№ 16 (577) 2024 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Тетяна Насонова



Захворювання щитоподібної залози та менопауза: рекомендації EMAS

Читайте в рубриці **Ендокринологія** на сторінці **30**

Біль у шиї: диференційна діагностика, лікування

Читайте на сторінці **6**



Щеплення проти COVID-19: FDA схвалено та надано дозвіл на екстрене використання оновлених мРНК-вакцин проти COVID-19

Читайте на сторінці **17**

Амізон®

оригінальний протівірусний засіб з прямою протівірусною дією¹



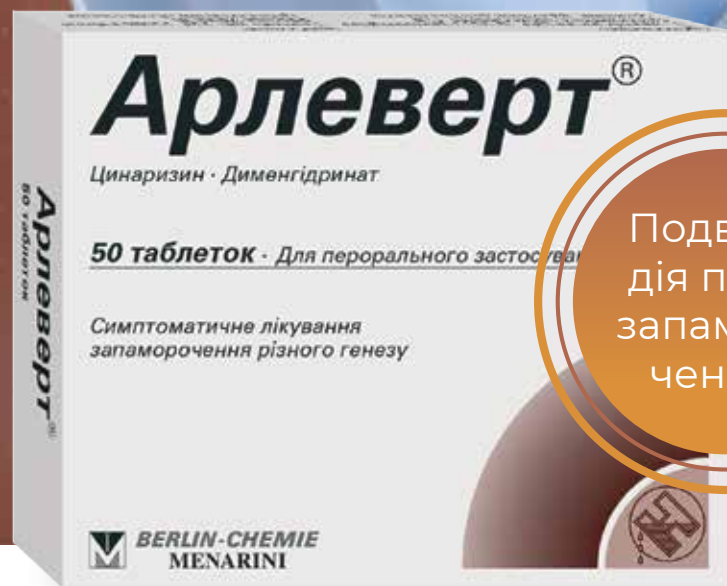
Амізон® МАКС довів протівірусну ефективність при COVID-19 в багатоцентровому подвійному рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні³

АМІЗОН® чинить протівірусну дію проти різних штамів:^{1,2}

- Вірус грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9)
- Вірус грипу В
- Респіраторно-синцитіальний вірус
- Штам альфа-коронавірусу NL-63
- Штамів бета-коронавірусу SARS-Cov-2 in vitro

Ресурси: 1. Данилюк О.В., Данилюк О.В., Данилюк О.В. та ін. (2021). Ефективність протівірусного засобу Амізон при лікуванні грипу та ГРВІ. Журнал «Здоров'я України». 2. Данилюк О.В., Данилюк О.В., Данилюк О.В. та ін. (2022). Ефективність протівірусного засобу Амізон при лікуванні COVID-19. Журнал «Здоров'я України». 3. Данилюк О.В., Данилюк О.В., Данилюк О.В. та ін. (2023). Ефективність протівірусного засобу Амізон при лікуванні COVID-19. Журнал «Здоров'я України».

Чи можливо досягти полегшення
вже протягом **ОДНОГО ТИЖНЯ**
ЛІКУВАННЯ **ОДИМ ПРЕПАРАТОМ**
ПРИ **ЗАПАМОРОЧЕННІ**
РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ?



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,3}

Цинаризин · Дименгідринат
АРЛЕВЕРТ® продемонстрував більш швидке зменшення симп-
томів запаморочення порівняно з бетагістину дигідрохлоридом,
цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним
або периферичним запамороченням.^{1,2}

Скорочена інструкція АРЛЕВЕРТ®.

1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які діють на нервову систему. Код АТХ N07C A52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Противпоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-яку допоміжну речовину. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату не повинна перевищувати 4 тижнів. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022. РП №UA/14331/01/01

1. А. В. Шольц та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2019;39 (11):1045–1056.

2. А. Гон та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2011;31(6):371–83.

3. Інструкція для медичного застосування Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022.

UA_ARL-14-2023_V1_print останнє оновлення 21.08.2023.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Лікування дискінезії за хвороби Паркінсона завдяки мозковим стимуляторам

Два нові дослідження, проведені Каліфорнійським університетом у Сан-Франциско, США, вказують шлях до цілодобового персоналізованого догляду за людьми з хворобою Паркінсона (ХП). Успішне лікування проводять за допомогою імплантованого пристрою, який цілодобово корегує проблеми з рухом. ХП вражає близько 10 млн людей у всьому світі; вона виникає через втрату нейронів, що виробляють допамін – нейромедіатор, відповідальний за контроль руху. Лікування зазвичай починається з леводопи – препарату, який замінює допамін, але надлишок медіатора в мозку під час дії засобу може спричинити неконтрольовані рухи – дискінезію.

Новий підхід, який називається адаптивною глибокою стимуляцією мозку (aDBS), використовує методи, отримані завдяки штучному інтелекту, для моніторингу активності мозку пацієнта. Коли імплантований пристрій вловлює патологічні сигнали мозку, він впливає на пацієнта завдяки точно відкаліброваним імпульсам електричного струму. Користувачі можуть вимкнути адаптивний режим або повністю лікування за допомогою ручного пристрою. aDBS доповнює терапію фармакологічними засобами, зменшуючи стимуляцію під час дії ліків або активуючи мозок, коли концентрація препарату знижується.

Для першого дослідження провели клінічне випробування за участю 4 людей, щоб перевірити, наскільки добре підхід працював протягом дня, порівнюючи його з більш ранньою технологією DBS, відомою як постійна стимуляція, або sDBS. Оцінювання результатів показало, що нова технологія зменшує прояви дискінезії на 50%. «Це майбутнє глибокої стимуляції мозку за ХП», – зазначив Філіп Старр, доктор медичних наук, доктор філософії, професор неврологічної хірургії, співдиректор клініки рухових розладів і нейромоделювання університету й один зі старших авторів дослідження.

Старр закладав основу для цієї технології протягом понад десяти років. У 2013 р. він розробив спосіб виявлення та запису аномальних ритмів мозку, пов'язаних із ХП. У 2021 р. його команда виявила специфічні закономірності в тих ритмах мозку, які відповідають моторним симптомам. Науковець відкрив сигнали в моторній корі, яка є причиною дискінезії. «Ми шукали шляхи вдосконалення терапії DBS, зробивши її адаптивною й саморегульованою, але лише нещодавно винайдено правильні інструменти та методи, які дали людям змогу довгостроково використовувати її вдома», – повідомив Старр, який був залучений університетом у 1998 р. для створення DBS.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03196-z>

Препарати від раку можуть лікувати нейродегенеративні патології на ранніх стадіях

Тип ліків, розроблених для лікування раку, є перспективним новим засобом лікування нейродегенеративних захворювань, як-от хвороби Альцгеймера (ХА), Паркінсона чи Піка. Висновки доступні внаслідок експериментів міжнародної команди науковців, очолюваних співробітниками Пенсильванського та Стенфордського університетів (США). Учені виявили, що завдяки блокуванню специфічного ферменту під назвою індоліамін-2,3-діоксигеназа-1 (IDO1) вони можуть врятувати пам'ять і функції мозку на нейродегенеративних моделях. Інгібітори IDO1, які нині розробляються для лікування багатьох типів новоутворень, включно з меланою, лейкемією та раком молочної залози, можуть бути використані для лікування ранніх стадій неврологічних захворювань.

За даними Центру з контролю та профілактики хвороб, у 2023 р. 6,7 млн американців жили з ХА, й очікується, що до 2060 р. її поширеність зросте втричі. Поточні методи лікування зосереджені на керуванні симптомами й уповільненні прогресування шляхом націлювання на накопичення амілоїдних і тау-бляшок у мозку, але немає затверджених методів для боротьби з початком хвороби. Використовуючи доклінічні моделі – *in vitro* клітинні моделі з амілоїдними й тау-білками, *in vivo* мишачі моделі й *in vitro* людські клітини пацієнтів із ХА, – науковці продемонстрували, що гальмування IDO1 допомагає відновити здоровий метаболізм глюкози в астроцитах, зіркоподібних клітинах мозку, які забезпечують опорний апарат центральної нервової системи.

IDO1 – це фермент, який розщеплює триптофан до сполуки під назвою кінуренін. Вироблення організмом кінуреніну є першою частиною ланцюгової реакції, відомої як кінуреніновий шлях, який відіграє вирішальну роль у тому, як тіло забезпечує мозок енергією. Дослідники виявили, що коли IDO1 генерує занадто багато кінуреніну, він знижує метаболізм глюкози в астроцитах, які необхідні для живлення нейронів. Із пригніченням ферменту метаболічна підтримка нейронів збільшилася, що відновило їхню здатність функціонувати. Нині науковці планують майбутні експерименти із залученням пацієнтів.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm6131>

Дослідження того, як холін проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр, розкриває шляхи лікування розладів мозку

Дослідниця Університету Квінсленду в Австралії знайшла молекулярні шляхи, які можна використовувати для доставлення ліків у мозок для лікування неврологічних розладів. Докторка Розмарі Кетер з Інституту молекулярної біонауки університету очолила групу науковців, яка виявила, що холін транспортується в мозок білком під назвою FLVCR2 (також відомий як MFSD7C або SLC49A2). Білок відіграє певну роль у розвитку ендотеліальних клітин судин головного мозку, і мутації в цьому локусі пов'язані з проліферативною васкулопатією та гідроцефалією.

Холін – це вітаміноподібна поживна речовина, що є попередником нейромедіатора ацетилхоліну. Офіційно не класифікується як вітамін, попри те що є важливою поживною речовиною з амінокислотою структурою. Щодня потрібно споживати 400-500 мг холіну для підтримки регенерації клітин, регуляції експресії генів і передачі сигналів між нейронами. Сполука міститься в різних продуктах, тому збалансоване харчування повністю забезпечує організм необхідною кількістю. Дефіцит холіну спричиняє неалкогольну жирову хворобу печінки та пошкодження м'язів.

Досі було мало відомо про те, як холін із їжі проходить повз шар спеціалізованих клітин – гематоенцефалічний бар'єр, що запобігає проникненню в кров молекул, які є токсичними для мозку. Мозку все ще потрібно поглинати поживні речовини з крові, тому бар'єр містить спеціальні клітинні механізми, які називаються транспортерами, що пропускають певні поживні речовини, як-от глюкоза, ω_3 -жирні кислоти, холін та ін. Хоча цей бар'єр є важливою лінією захисту, він становить проблему при розробленні ліків для лікування неврологічних розладів. Докторка Кетер змогла показати, що холін зв'язується з FLVCR2, коли сполука перетинає бар'єр.

Дослідники використовували потужні кріоелектронні мікроскопи, щоб побачити, як саме холін зв'язується з FLVCR2. Це важлива інформація для розуміння того, як створювати ліки, котрі імітують холін, щоб їх транспортував FLVCR2 до мозку. Здобуті висновки допоможуть розробити ліки від таких патологій, як ХА й інсульт.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07326-y>

Як кліматичні зміни впливають на розлади нервової системи

Зміна клімату негативно впливає на здоров'я людей із неврологічними розладами, стверджує група дослідників під керівництвом Університетського коледжу Лондона. Після огляду 332 статей, опублікованих між 1968 і 2023 рр., науковці заявили, що потенційний вплив змін клімату на неврологічні хвороби буде значним. Вони розглянули 19 різних патологій, включно з інсультом, мігренню, ХА, менінгітом, епілепсією та розсіяним склерозом. Також проаналізували дію змін клімату на низку поширених психічних розладів: тривогу, депресію, шизофренію та ін.

Керівник роботи, Санджай Сісодія, директор відділу Товариства хворих на епілепсію й один із засновників Epilepsy Climate Change, зазначив: «Доведено, що клімат значно впливає на деякі хвороби мозку, особливо на інсульт й інфекції нервової системи. Кліматичні коливання, котрі, як було показано, позначаються на хворобах мозку, включали екстремальні температури (як низькі, так і високі) та більші зміни температури протягом дня, особливо коли це відбувалося сезонно... Нічні температури можуть бути особливо важливими, оскільки вони порушують сон, а це негативно відбивається на перебігу певних нервових захворювань».

Дослідники виявили, що спостерігалось збільшення кількості госпіталізацій, втрати працездатності або смертності в результаті інсульту при високій температурі довкілля. Окрім того, люди з деменцією чутливіші до екстремальних температур і змін погодних явищ (наприклад, повені або лісових пожеж), оскільки когнітивні порушення можуть обмежувати здатність адаптувати поведінку до змін довкілля. Науковці зауважують: «Знижене усвідомлення ризику поєднується зі зниженою здатністю шукати допомоги чи обслуговувати себе самостійно: наприклад, уживати більше рідини в спекотну погоду або частіше змінювати одяг».

Професор С. Сісодія заявляє: «Ця робота проводиться на тлі тривожного погіршення кліматичних умов... Ба більше, існує кілька досліджень, які оцінюють наслідки для хвороб мозку за майбутніх кліматичних сценаріїв... Уся концепція кліматичної тривоги є додатковим, потенційно вагомим впливом: багато хвороб мозку пов'язані з вищим ризиком психіатричних розладів, і зміни клімату можуть іще більше ускладнити їх лікування. Однак існують заходи, які ми можемо й повинні вжити вже зараз».

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(24\)00087-5/abstract#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(24)00087-5/abstract#%20)

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com

<https://health-ua.com>

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 19.03.2024.
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



В дослідженні FAST лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі.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), післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були: загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у кінцівках, набряки та підвищена втомлюваність. 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, протиповязань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 19.03.2024 №467

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

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

UA_Adn_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 09.05.2024.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЗМІСТ



Захворювання щитоподібної залози та менопауза:
рекомендації EMAS
 Г. Мінціорі, С. Венеті, К. Поппе та ін. **30-31**

Патогенетичне лікування діабетичної кардіальної автономної нейропатії:
фокус на нуклеотиди
 Т.Л. Можина **32**

Оновлені стандарти лікування пацієнтів із цукровим діабетом:
огляд важливих положень **33, 37**

Вплив фенофібрату на прогресування
діабетичної ретинопатії **34-35**

Клінічні «маски» гіпотиреозу
 За матеріалами НПК «Школа ендокринолога», 18-22 червня
 В.О. Сергієнко **36**

Тіоктова кислота у лікуванні діабетичної полінейропатії:
сучасний огляд **38-39**

Яким має бути генеричний метформін
для лікування цукрового діабету 2 типу? **41**

НЕВРОЛОГІЯ

Неврологія • Дайджест **3**

Біль у шії: диференційна діагностика, лікування
 Т.І. Насонова **6**

РЕВМАТОЛОГІЯ

Нефропротекторні ефекти фебуксостату
в пацієнтів із гіперурикемією та подагрою **5**

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

КАРДІОЛОГІЯ

Артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь
 О.І. Іркін, О.М. Романова **13**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціаліста в галузі охорони здоров'я

Леркамен® АПФ

леркандипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії^{1*}

Комбінація двох антигіпертензивних засобів з різними механізмами дії може забезпечити більший захист від розвитку основних серцево-судинних подій та ураження органів мішеней^{2,3,4}

Леркамен® АПФ 10/10
 Леркандипін гідрохлорид/еналаприл малат

Леркамен® АПФ 10/20
 Леркандипін гідрохлорид/еналаприл малат

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20

Склад: діючі речовини: леркандипін, еналаприл; Леркамен® АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипін гідрохлориду 10 мг та еналаприл малату 10 мг; Леркамен® АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипін гідрохлориду 10 мг та еналаприл малату 20 мг. **Показання.** Леркамен® АПФ 10/10: лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, у яких артеріальний тиск достатньо контролюється при монотерапії леркандипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг; Леркамен® АПФ 10/20: лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, у яких артеріальний тиск достатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малатом у дозі 20 мг. **Протипоказання.** Есенціальна гіпертензія (Трифас® СОР). Лікування і профілактика речовини набрятка та/або вимотів, спричинених серцевою недостатністю. Набряк легень ангіоспастичного походження (Трифас® 20 ампули). **Применення.** Підвищення чутливості до діючої речовини, інших препаратів сульфонсечовини та до допоміжних речовин. Нервова недостатність з аурилою. Печінкова кома або прекома. Атеросклероз. Гломерулонефрит. Гломерулонефрит. Період годування груддю та інші.

Спосіб застосування та доза. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається з 1 таблетки препарату Трифас® СОР на добу. Дозова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® СОР. Набряки та вимоти. Лікування розпочинається із застосуванням дозової дози 5 мг торасеміду. Згодом ця доза вважається підтримочною. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щодня. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. Гострий набряк легень. Лікування треба починати з внутрішньовенного введення 4 мг препарату Трифас® 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мг препарату Трифас® 20 ампули.

Побічні реакції. Посилення метаболічного ацидозу. Слизки м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гломерулонефрит при суттєвій дієті з низьким вмістом калій, білок, фосфор, та у хворих з хронічною дисфункцією нирок. Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування) та інші.

Виробник Трифас® 10, Трифас® СОР – BERLIN-CHEMIE MENARINI.
 Місцезнаходження: Pomezia Via S. 124/89, Берлін, Німеччина.
Виробник Трифас® 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістис енд Сервісес С.р.л.
 Місцезнаходження: Via Seta Santi 3, 50133 Фіоренца, Італія.

За детальною інформацією (показання, протипоказання, особливості застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування.^{1*}
 4.5.6. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів: Трифас® 10, затверджена наказом МОЗ №2352 від 28.11.2019 зі змінами від 25.04.2023, наказ № 773, РП № UA/2540/01/01, Трифас® 20 ампули, наказ МОЗ №236 від 04.02.2020 зі змінами від 25.08.2023, наказ № 1517, РП № UA/2540/03/02, Трифас® СОР, наказ МОЗ №270 від 05.02.2020 зі змінами від 07.04.2023, наказ № 657, РП № UA/2540/01/02.

Представництво – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
 Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березниківська, 29.
 Тел.: (044) 494 33 88.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

UA_Tri_01_2024_V1_Visual
 Затверджено 16.01.2024.

Інформація для спеціаліста в галузі охорони здоров'я про рецептурний лікарський засіб.

Трифас® торасемід

Петлевий діуретик тривалої дії^{2,3}

Нижча смертність при ХСН в порівнянні з фуросемідом або іншими діуретиками^{1*}
 (не первинна кінцева точка)

- 51,5% достовірне зменшення ризику загальної смертності¹
- 59,7% достовірне зменшення ризику кардіальної смертності¹

1. Cosin J, Diaz J, TORIC Investigators. Torsemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(6):507-13 (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial); 778 pp. NYHA class II-III, 10 mg of torasemide a day during 12 months in addition to other therapy. 2. Bagley A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40. 3. George C, Roushet al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014, Vol 19(1), p. 5-13.
 * Відсутні первинні дані, післямаркетингове дослідження, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження (торасемід 10 мг/день, фуросемід 40 мг/день та інші діуретики перорально).

ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА^{4,5,6}

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас® 10 містить торасемід 10 мг, 1 таблетка Трифас® СОР містить торасемід 5 мг. Трифас® 20 ампули 4 мл розчину для ін'єкцій містить 20 мг торасеміду.

Показання. Есенціальна гіпертензія (Трифас® СОР). Лікування і профілактика речовини набрятка та/або вимотів, спричинених серцевою недостатністю. Набряк легень ангіоспастичного походження (Трифас® 20 ампули). **Применення.** Підвищення чутливості до діючої речовини, інших препаратів сульфонсечовини та до допоміжних речовин. Нервова недостатність з аурилою. Печінкова кома або прекома. Атеросклероз. Гломерулонефрит. Гломерулонефрит. Період годування груддю та інші.

Спосіб застосування та доза. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається з 1 таблетки препарату Трифас® СОР на добу. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® СОР. Набряки та вимоти. Лікування розпочинається із застосуванням дозової дози 5 мг торасеміду. Згодом ця доза вважається підтримочною. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щодня. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. Гострий набряк легень. Лікування треба починати з внутрішньовенного введення 4 мг препарату Трифас® 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мг препарату Трифас® 20 ампули.

Побічні реакції. Посилення метаболічного ацидозу. Слизки м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гломерулонефрит при суттєвій дієті з низьким вмістом калій, білок, фосфор, та у хворих з хронічною дисфункцією нирок. Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування) та інші.

Виробник Трифас® 10, Трифас® СОР – BERLIN-CHEMIE MENARINI.
 Місцезнаходження: Pomezia Via S. 124/89, Берлін, Німеччина.
Виробник Трифас® 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістис енд Сервісес С.р.л.
 Місцезнаходження: Via Seta Santi 3, 50133 Фіоренца, Італія.

За детальною інформацією (показання, протипоказання, особливості застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування.^{1*}
 4.5.6. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів: Трифас® 10, затверджена наказом МОЗ №2352 від 28.11.2019 зі змінами від 25.04.2023, наказ № 773, РП № UA/2540/01/01, Трифас® 20 ампули, наказ МОЗ №236 від 04.02.2020 зі змінами від 25.08.2023, наказ № 1517, РП № UA/2540/03/02, Трифас® СОР, наказ МОЗ №270 від 05.02.2020 зі змінами від 07.04.2023, наказ № 657, РП № UA/2540/01/02.

Представництво – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
 Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березниківська, 29.
 Тел.: (044) 494 33 88.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

UA_Tri_01_2024_V1_Visual
 Затверджено 16.01.2024.

Адаптол®

темгіколурил

Відбій тривоги!

45 років застосування –
безпека, перевірена часом



- ✓ Вже через 30 хв після прийому зменшує тривожність¹
- ✓ Не має негативного впливу на серцево-судинну систему^{1, 2}
- ✓ Не викликає звикання та синдрому відміни¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL)®

Діюча речовина: темгіколурил; 1 капсула містить темгіколурилу 300 мг; 1 таблетка містить темгіколурилу 500 мг; Лікарська форма. Капсули, таблетки. Фармакотерапевтична група. Психохалюкатики та інші психостимулятори і ноотропні лікарські засоби. Темгіколурил. Код АТХ N06BX21. Показання. Неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривожності та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинної залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. Протипоказання. Підвищена чутливість до темгіколурилу або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. Побічні реакції. З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому великих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. Загальні порушення: рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла (температура тіла може знизитися на 1–1,5 оС) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Діюча речовина лікарського засобу Адаптол® - темгіколурил за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму – його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність, знімає або послаблює почуття неспокою, тривожність, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Крім заспокійливої, Адаптол® проявляє ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структур, які входять до лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоційні зони гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК, холін, серотонін – та адренергічну, що сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не надає периферичної адренергічної дії. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Олайнфарм»/ JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Вулиця Рупніцу 5, Олайне, LV-2114, Латвія/ 5 Rупnicu street, Olaine, LV-2114, Latvia.

* Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Адаптол®.

** Джерело: RxTest, Proxima Research Q1-3 2023.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Адаптол® 300 мг від 29.07.2023 № 1380, РП № UA/2785/02/01, 500 мг від 29.07.2023 № 1380, РП № UA/2785/01/01.
2. Черняк С.В. та ін. Стрес та артеріальна гіпертензія. Застосування Адаптолу в комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. // Міжнародні огляди: клінічна практика та здоров'я. – 2. – 2019.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, моб. + 380936312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@insuvia.com. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com. Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 119х, офіс 34

«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 фізіотерапії 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**Марія Арєф'єва**
Галина Теркун
Зоя МаймескулЛітературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина КолесникДизайн/верстка:
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова
Світлана БойкоРедакція **zu@health-ua.com**
Відділ реклами та маркетингу **zoya@health-ua.com**
..... **artemenko@health-ua.com**Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

Адреса для листування

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: вересень 2024 р.

Замовлення № 1270688 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).

**КАН
2024** КОНГРЕС
АНЕСТЕЗІОЛОГІВ
УКРАЇНИУкраїнська Асоціація
Анестезіології та
Інтенсивної ТерапіїУкраїнська асоціація анестезіології та інтенсивної терапії
Конгрес анестезіологів України – 2024
20-21 вересня 2024 року, м. Київ
Онлайн / офлайн (проспект Берестейський, 34)

ПРОГРАМА

- Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія постраждалих внаслідок бойової травми
- Інтенсивна терапія критичних станів
- Лікування гострого та хронічного болю
- Антибактеріальна терапія та проблеми антибіотикорезистентності
- Інтенсивна терапія сепсису та септичного шоку
- Нутритивне забезпечення в клінічній практиці
- Проблеми інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві та гінекології
- Анестезіологія та інтенсивна терапія в педіатрії

Унікальні можливості

- Виступи провідних експертів: дізнайтеся про найновіші дослідження та практики
- Інтерактивні семінари та майстер-класи: отримайте практичні знання від найкращих фахівців
- Панельні дискусії: обговоріть актуальні проблеми з колегами та лідерами галузі

Реєстраційний внесок: офлайн участь – **800 грн**
(офлайн участь, ознайомлення з виставкою, матеріали, сертифікат учасника);
онлайн участь – **300 грн** (онлайн участь, сертифікат учасника);
для студентів та інтернів – **100 грн**.

Реєстрація та оплата внеску: <https://aaukr.org/kan-23-2/>

Контакти:

e-mail: congress2024@aaukr.org
тел.: **067 998 12 19** (Олеся Гавриленко)
тел.: **067 521 73 02** (Максим Денисюк)

ГО «Українська гастроентерологічна Асоціація»
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»**IX з'їзд ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»
з міжнародною участю****25-27 вересня**

Змішаний формат, участь безкоштовна

Місце проведення: готель Diamond Resort (вулиця Стаїще, 377, с. Поляниця, Івано-Франківська обл.)



Основні теми

- Особливості ведення пацієнтів із захворюваннями органів травлення в умовах воєнного часу
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення
- Етіологія і патогенез хвороб органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування (у т. ч. мініінвазивного) патології органів травлення
- Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки
- Передракові стани в гастроентерології та профілактика раку шлунково-кишкового тракту
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення у дітей
- Нутріціологія та лікувальне харчування при хворобах органів травлення
- Якість життя пацієнтів із захворюваннями органів травлення

Оргкомітет

Секретар УГА, д.м.н. **Г.С. Маслова**
e-mail: maslovaas1708@gmail.com,
тел.: +380503461648

Заст. директора з наукової роботи, д.м.н. **В.І. Діденко**
e-mail: vladdidenko23@gmail.com,
тел.: +380675601228

Учений секретар, к.м.н. **Ю.І. Скірда** Технічний партнер ТОВ «Ворлдсервіс Груп», **Ніна Дзуєнко**
e-mail: irinaskirda2@gmail.com, e-mail: seminars@wsg.in.ua,
тел.: +380664646957 тел.: +380672096907



Фурадонін®

Нітрофурантоїн 100 мг № 20

Легкість в вирішенні
проблеми інфекцій
сечовивідних шляхів¹



Широкий спектр дії – активний щодо більшості бактерій, які спричиняють інфекції сечовивідних шляхів^{1, 2}



Мінімальний ризик розвитку резистентності патогенних мікроорганізмів^{2, 3}



Не змінює мікрофлору кишківника⁴



Зручний у застосуванні: приймати по 1 таблетці двічі на добу 7 днів¹

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фурадонін від 22.02.2021 №301 UA/3787101/01
2. Синякова Л.А., Косова И.В. Антибактериальная терапия острых циститов. РМЖ, № 7 от 09.04.2005, стр. 478. https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antibakterialnaya_terapiya_ostryh_cistitov/#ixzz7DsHABvD9 Дата запроса 02.12.2021.
3. Ryan PP, Knepper BC, Everhart RM, Price CS. Antimicrobial resistance patterns in urinary E. coli isolates after a change in a single center's guidelines for uncomplicated cystitis in ambulatory settings. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019;40(5):600-602. doi:10.1017/ice.2019.52
4. Stewardson AJ, Gaïa N, François P, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. Clin Microbiol Infect. 2015;21(4):. doi:10.1016/j.cmi.2014.11.016

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, моб.: + 380936312296, ел. пошта dmytro.savchenko@insuvia.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com
Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 119Х, офіс 34

Furadonin14072023UA

Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Фурадонін можна завантажити за кодом



НОВИНИ МОЗ

**МОЗ та USAID продовжують співпрацю: нові проєкти для зміцнення системи охорони здоров'я**

На початку вересня відбулася зустріч представників Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з делегацією Агентства США з міжнародного розвитку (USAID), яку очолювала Джулі Кьонен, директорка Місії в Україні. На зустрічі обговорювали спільні проєкти у сфері охорони здоров'я, які реалізуються завдяки плідній співпраці МОЗ з USAID, та перспективні напрями, які доцільно розвивати у майбутньому.

«Наша співпраця з USAID триває десятки років, і ми цінуємо підтримку, яку надають Україні уряд та народ США. Завдяки ефективно налагодженій співпраці вдається реалізувати велику кількість успішних проєктів, які направлені як на стратегічний розвиток системи охорони здоров'я України, так і на підвищення її стійкості в умовах постійної необхідності реагувати на виклики війни. Йдеться, зокрема, про продовження реформування медичної системи та формування спроможної мережі медичних закладів по всій Україні, перегляд регуляторної політики у сфері обігу лікарських засобів, здійснення прозорих закупівель, протидію ВІЛ-інфекції та туберкульозу, розвиток системи громадського здоров'я, цифровізацію», – зазначив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Також було приділено увагу новим проєктам USAID, серед яких Rehab4U, спрямований на розвиток системи реабілітації у сфері охорони здоров'я в Україні. Віктор Ляшко підкреслив важливість запуску нового проєкту щодо подальшого реформування медичної системи та ще одного проєкту у сфері ментального здоров'я, які відображають ключові стратегічні напрями роботи, адже попит на ці медичні послуги зростає в умовах війни. Делегація USAID запевнила українську сторону в подальшій підтримці та відзначила досягнення України у протидії викликам, пов'язаним з війною. Сторони домовилися про подальшу тісну співпрацю та координацію зусиль задля посилення стійкості системи охорони здоров'я України.

Україна та країни Балтії посилюватимуть співпрацю для ефективного реагування на виклики у сфері охорони здоров'я

Україну з візитом високого рівня відвідали представники балтійських країн. Візит делегації було ініційовано та організовано спільно з МОЗ, Бюро ВООЗ в Україні, Естонією, Латвією, Литвою. Його метою стало посилення співпраці у сфері охорони здоров'я, вивчення українського досвіду протидії та реагування на виклики, спричинені повномасштабною війною тощо.

У ході візиту представники балтійських країн мали змогу ознайомитися з підходами до підготовки та реагування в умовах збройної агресії росії. Крім того, делегація цікавилася унікальним досвідом стійкості та спротиву українських медзакладів на регіональному рівні. Наразі країни Балтії розробляють та оновлюють національні політики та плани готовності й реагування. Партнерам було представлено актуальні пріоритети й стратегію охорони здоров'я в Україні та структуру медичної системи. Зокрема, розглядалися такі питання:

- комплексне проєктування систем охорони здоров'я;
- організація та кризове управління наданням медичних послуг в умовах війни;
- підходи до відновлення та реконструкції закладів охорони здоров'я;
- управління маршрутами та потоками пацієнтів;
- організація надання медичної допомоги у приміщеннях подвійного призначення та укриттях;
- забезпечення доступу до лікарських засобів та інноваційні підходи в доставці й логістиці препаратів;
- забезпечення діяльності систем громадського здоров'я, безпеки крові та судово-медичної експертизи тощо.

Зазначимо, що попри умови повномасштабної війни українська медична система продовжує не лише відновлюватися, а й розвиватися і ставати міцнішою. Тож завдяки взаємодії та партнерству між українською медичною галуззю та відповідними системами країн Балтії буде визначено подальші кроки з відновлення та розвитку. Для балтійських країн досвід України у процесі відновлення є надзвичайно цінним. Отримані практичні бачення та підходи стануть основою для оновлення національних планів готовності та запобігання криз у майбутньому.

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

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 11

Австрійська клініка Wiener Privatklinik – лідер у лікуванні онкології та високотехнологічній медицині 24-25

Новини світової медицини..... 27

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Інгібітор РНК-полімерази енісаміум для лікування пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19: рандомізоване плацебо-контрольоване багаточентрове подвійне сліпе клінічне дослідження фази III
О.А. Голубовська, П.М. Бабіч, А.П. Мироненко та ін. 14-16

Щеплення проти COVID-19..... 17

Амбулаторне лікування COVID-19: роль протизапальної терапії
Є.Д. Єгудіна..... 18-19

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Результати застосування амброксолу у формі спрею: як один препарат вирішує багато питань
М.М. Кочуєва 21-22

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Отомікоз: сучасні можливості оптимізації лікування..... 28-29

ФІТОМЕДИЦИНА

Інноваційні рішення у фітотерапії гострого бронхіту..... 26

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Оновлення клінічних настанов Американської гастроентерологічної асоціації щодо лікування залізодефіцитної анемії..... 42-43

КОНКОР® КОНКОР® КОР

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!



**УНІВЕРСАЛЬНИЙ*
КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ
В-БЛОКАТОР ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН¹⁻⁶**



*Конкор має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги^{1,2}. АГ - артеріальна гіпертензія, ХКС - хронічний коронарний синдром, ХСН - хронічна серцева недостатність
Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® та Конкор®Кор; 2. Sabido, M. et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. Pharmacological research 139 (2019): 106-112. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001 Aug;3(4):469-79. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol. 1995 Jan;25(1):231-8. 6. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES Study). Am J Hypertens. 2007 Mar;20(3):311-8. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-CONC-IMI-082022-084 Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Конкор® та Конкор®Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг (Конкор®Кор), 5 мг або 10 мг (Конкор®) бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Показання: АГ, ХС (стенокардія), ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з АПФ, діуретиками, у разі необхідності - серцевими глікозидами. Протипоказання: Гостра СН або СН у стадії декомпенсації, що потребує інтубації верхньої кардіолегенної шийки; АГ блокади II III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі шлуночковим ритмом); синдром слабкості синусового вузла; СА блокада; симптоматична брадикардія; симптоматична артеріальна гіпотензія; тяжка форма бронхіальної астми; пізні стадії порушення периферичного кровообігу або захворю Ревма; феохромоцитомою, що не лікувалося; метаболічний ацидоз; підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів препарату. Побічні реакції: брадикардія, озноби погіршення СН, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, відчуття холоду або оніміння в кінцівках, артеріальна гіпотензія, астенія. Фармакологічні властивості: високоселективний β_1 -адреноблокатор. Пригнічує реакцію на симпатoadеренергічну активність, блокуючи рецептори серця та нирок - чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Категорія відпуску: За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. Виробник, Мерк Хелска КГаА, Німеччина /Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місто знаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО Україна»: бул. В.Гавала 8, м. Київ, 03124, Україна, тел. +38 (044) 281 23 33. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

 **acino**

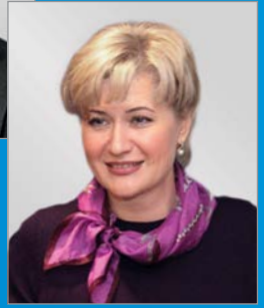
UA-CONC-IMI-082022-084/UA-CONCO-00013

Артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь

15-17 травня на базі ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України» в комбінованому форматі відбулася XIV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною участю. Програма заходу була розрахована не лише на кардіологів та електрофізіологів, а й на лікарів інших спеціальностей (сімейних лікарів, терапевтів, неврологів тощо). Метою таких щорічних конференцій є підвищення обізнаності лікарів щодо сучасних можливостей діагностики та лікування порушень ритму серця, особливостей ведення хворих із коморбідною патологією.



О.І. Іркін



О.М. Романова

Пропонуємо до уваги читачів огляд спільного виступу провідного наукового співробітника відділу реанімації та інтенсивної терапії, доктора медичних наук Олега Ігоровича Іркіна та старшого наукового співробітника відділу клінічної аритмології і електрофізіології та регенеративної медицини, кандидата медичних наук Олени Миколаївни Романової (ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ), присвяченого питанню артеріальної гіпертензії (АГ) і фібриляції передсердь (ФП), у форматі «запитання – відповідь».

? Чи є зв'язок між АГ і ФП?

У сучасному світі, де ревматичні вади серця стали рідкістю, АГ – це патологічний стан, який найчастіше спричиняє ФП. Зв'язок АГ і ФП опосередковується низкою патогенетичних ланок, серед яких і генетичні фактори, і підвищена симпатoadреналова активність, і ремоделювання серця (рис. 1). Оскільки АГ однозначно підвищує ризик виникнення ФП, пацієнти повинні спрямовувати свої зусилля на нормалізацію показників систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ).



Рис. 1. Патогенетичні зв'язки АГ і ФП

? Якою є чинна стратегія лікування АГ?

В основі ведення пацієнтів з АГ лежить модифікація способу життя, яка передбачає нормалізацію маси тіла, збільшення фізичної активності, зміну харчування. Крім того, більшість осіб з АГ потребують фармакотерапії. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (2023), стартовою терапією зазвичай має бути подвійна комбінація антигіпертензивних препаратів, а саме інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину ІІ (БРА) у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (ББК) чи діуретиком. Якщо повна доза такого комбінованого препарату не забезпечує бажаного антигіпертензивного ефекту, слід перевести пацієнта на потрійну терапію (ІАПФ/БРА + ББК + діуретик).

? Якою є роль β-адреноблокаторів (БАБ) у рекомендованому наразі лікуванні АГ?

Можна сказати, що в наш час БАБ переживають своєрідний ренесанс. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (2023), БАБ можуть використовуватися як монотерапія або на будь-якому етапі комбінованого лікування. Оскільки в умовах повномасштабної війни в жителів України різко зріс рівень стресу, підвищилася й потреба в БАБ як у засобах, здатних долати симпатичний овердрайв. Показання до призначення БАБ – наявність ішемічної хвороби серця (ІХС), стан після інфаркту міокарда (наявність аритмій, стенокардії, неповної ревазуляризації), серцева недостатність зі зниженою та зі збереженою фракцією викиду (в разі супутньої ІХС, аритмії, тахікардії), ФП, гіпертензія вагітних. Також БАБ показані жінкам фертильного віку, які планують вагітність. Особливим клінічним фенотипом, який обґрунтовує застосування БАБ, є наявність АГ у поєднанні зі збільшеною частотою серцевих скорочень (ЧСС).

? Чим небезпечна для кардіологічного пацієнта тахікардія?

Збільшені показники ЧСС у стані спокою (>80 уд./хв) відображають підвищену симпатичну активність, що пов'язано зі зростанням ризику ФП, серцевої недостатності та кардіоваскулярної смертності як у пацієнтів з АГ, так і в загальній популяції. Гіперсимпатикотонія спричиняє ремоделювання судин, гіпертрофію лівого шлуночка, ендотеліальну дисфункцію, сприяє розвитку мікроальбумінурії та ішемії міокарда, чинить проатерогенний ефект.

Підвищення показників ЧСС лише на 10 уд./хв асоціюється зі збільшенням показників смертності через серцево-судинні захворювання на 23%, від усіх причин – на 27%. Підвищення смертності за наявності тахікардії продемонстровано і в одному із ключових кардіологічних досліджень – Фремінгемському (рис. 2).

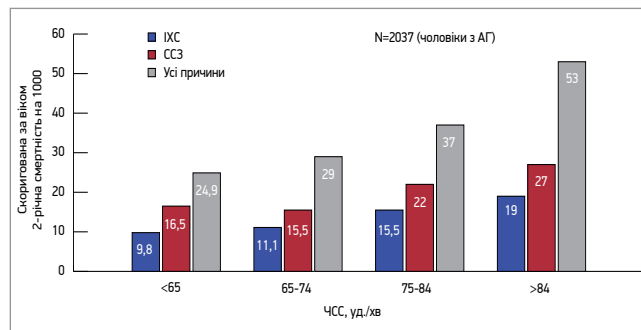


Рис. 2. Підвищення показників смертності паралельно до збільшення ЧСС

Примітки: ССЗ – серцево-судинні захворювання.

Нормалізація лише АТ не завжди зумовлює покращення прогнозу; обов'язково необхідно коригувати і тахікардію, оскільки на тлі підвищеної ЧСС частота несприятливих кардіоваскулярних подій (серцева недостатність, раптова смерть, інфаркт міокарда, смерть від усіх причин) є на 53% вищою порівняно з особами з нормальною ЧСС. Саме тому пацієнти з АГ та підвищеною ЧСС потребують призначення БАБ не лише для зниження ЧСС і АТ, а й для покращення довготривалого прогнозу.

В осіб із ФП слід обов'язково контролювати частоту шлуночкових скорочень (якщо така частота висока, це швидко спричиняє аритмогенну кардіоміопатію: дилатацію шлуночків серця, зниження фракції викиду, розвиток серцевої недостатності). Контроль ЧСС має проводитися повсякчас, а не лише під час зривів ритму.

? На які саме показники ЧСС слід звертати увагу?

Важливим предиктором ускладнень є ЧСС у стані спокою (особливо така, що визначена при амбулаторному вимірюванні, а не під час візиту до лікаря). Добове моніторування АТ і ЧСС надає дуже цінну інформацію: так, середньонічна ЧСС є важливішою за середньодобову, оскільки нічний показник тісніше пов'язаний з ризиком ураження органів-мішеней. Варто також зауважити, що ЧСС під час лікування має більше прогностичне значення порівняно з початковим показником.

? Який БАБ краще обрати?

Одним із найкраще вивчених ефективних та безпечних БАБ є бісопролол. За даними британської бази даних UK Clinical Practice Research Data Link, бісопролол знижує ризик смерті на 48% порівняно з іншими антигіпертензивними

препаратами та на 66% порівняно з іншими БАБ. Бісопрололу притаманна також довготривала ефективність: монотерапія цим препаратом залишається дієвою впродовж ≥10 років, що підтверджує висока виживаність на тлі прийому бісопрололу (рис. 3).

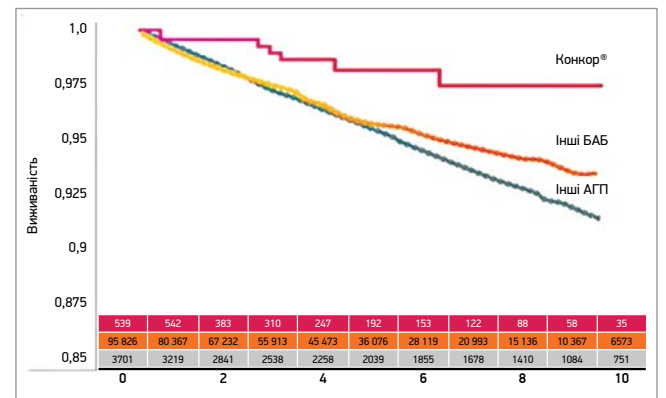


Рис. 3. Вживаність на тлі прийому бісопрололу, інших БАБ та інших антигіпертензивних препаратів

Примітка: АГП – антигіпертензивні препарати.

Бісопрололу притаманна висока біодоступність (90%). Наприклад, для метопрололу цей показник становить 50%, а для карведилолу – 30%. Бісопролол переважно виводиться нирками. Оригінальним препаратом бісопрололу на фармацевтичному ринку України є Конкор* («Мерк Хелскеа КГаА», Німеччина).

? Якою є оптимальна доза бісопрололу (Конкору)?

Питання оптимальної дози бісопрололу є високоіндивідуальним. Так, одні пацієнти реагують уже на дозу 2,5 мг, тоді як інші потребують вживання 10 мг. Малі дози (1,25-2,5 мг) переважно застосовуються при серцевій недостатності, оскільки їх достатньо для покращення прогнозу. Вплив бісопрололу на АТ і ЧСС є прогнозованим та дозозалежним; найвираженіший вплив на серцево-судинну смертність мають середні дози (5-7,5 мг/добу).

? Яким є потенціал лікарських взаємодій бісопрололу?

Порівняно з небівололом, метопрололом і карведилолом, бісопролол має нижчий потенціал лікарських взаємодій. Бісопролол не взаємодіє з основними антиаритмічними препаратами (флекаїнід, пропафенон, етакізин, аміодарон), антидепресантами (пароксетин, сертралін, есциталопрам), варфарином, парацетамолом, ібупрофеном, німесулідом. Особливо важливою у наш час є відсутність взаємодії з антидепресантами: наприклад, карведилол взаємодіє з пароксетином через одразу два ізоферменти – CYP2D6 та CYP2C9.

Висновки

Поєднання АГ і ФП – частий кластер коморбідності в кардіології, тому контроль АТ та ЧСС є одним із ключових моментів зменшення загального тягаря ФП. За наявності як АГ, так і ФП доцільно призначати БАБ, зокрема бісопролол (Конкор*). Крім того, особливий клінічний фенотип, який потребує БАБ, становлять пацієнти з підвищеною ЧСС, оскільки тахікардія є несприятливим прогностичним фактором. Бісопрололу (Конкору) властиві антигіпертензивна й антитахікардитична ефективність, здатність покращувати довготривалий прогноз і низький потенціал лікарських взаємодій, що обумовлює доцільність широкого його використання в клінічній практиці.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-CONC-PUB-082024-141



О.А. Голубовська, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; П.М. Бабіч, Державний експертний центр, м. Київ; А.П. Мироненко, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ; Є. Мілде, Г. Стаммер, Фармацевтичний інститут клінічних досліджень GmbH, Ісманінг, Німеччина; Ю.В. Лебідь, ТОВ «Фармаксі», м. Київ; Л. Мюллер, «Регенольд GmbH», м. Баденвайлер, Німеччина; А.Я. те Велтуїс, Принстонський університет, США; лікарня Адденбрук Кембриджського університету, Велика Британія; В.М. Маргітєв, А.М. Гой, АТ Фармак, м. Київ

Інгібітор РНК-полімерази енісаміум для лікування пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19:

рандомізоване плацебо-контрольоване багатокентрове подвійне сліпе клінічне дослідження фази III

На початку пандемії COVID-19 Всесвітня організація охорони здоров'я визначила енісаміум (4-(бензилкарбамоїл)-1-метилпіридиній, торгова назва – Амідон® МАКС) як препарат для лікування коронавірусної інфекції. Енісаміум схвалений для лікування грипу в 11 країнах і для лікування COVID-19 (у госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким перебігом) в Україні [14].

Оригінальна публікація в журналі *Advanced in Respiratory Medicine* доступна за цим QR-кодом:



Анотація

Енісаміум – це пероральний терапевтичний засіб, який пригнічує реплікацію вірусу грипу А та SARS-CoV-2. Ми оцінили клінічну ефективність лікування енісаміумом у поєднанні зі стандартною терапією в дорослих госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які потребують зовнішнього кисню. Госпіталізовані пацієнти з лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 були рандомізовані для отримання енісаміуму (по 500 мг 4 р/добу) або плацебо. Первинним результатом було покращення на ≥ 2 бали за 8-бальною шкалою оцінки тяжкості протягом 29 днів після рандомізації. Спочатку ми мали на меті вивчити вплив енісаміуму на пацієнтів із початковим рівнем тяжкості 4 або 5 балів. Однак, оскільки дослідження було розпочато на початку пандемії COVID-19 і ця хвороба була недостатньо вивчена на момент початку нашого дослідження, було проведено проміжний аналіз разом з аналізом умовної потужності, щоб гарантувати безпеку пацієнтів та оцінити, чи може лікування бути корисним для однієї або обох груп. За результатами цього аналізу, позитивний ефект спостерігався лише для пацієнтів з показником SR 4, тобто пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які потребують додаткового кисню. Дослідження було продовжено для цих пацієнтів із COVID-19. Загалом у період із травня 2020 року по березень 2021 року було залучено та рандомізовано 592 пацієнти. Пацієнти з вихідним показником SR 4 були розподілені на 2 групи: 142 (49,8%) – до групи енісаміуму та 143 (50,2%) – до групи плацебо. Аналіз популяції показав: якщо пацієнти отримували лікування протягом 4 днів від появи симптомів COVID-19 ($n=33$), медіана часу до покращення становила 8 днів у групі енісаміуму та 13 днів у групі плацебо ($p=0,005$). У пацієнтів, які отримували лікування протягом 10 днів від появи симптомів COVID-19 ($n=154$), медіана часу до покращення становила 10 днів у групі енісаміуму та 12 днів у групі плацебо ($p=0,002$). Наші результати свідчать про те, що енісаміум є безпечним для застосування в пацієнтів із COVID-19, а виявлені клінічні переваги енісаміуму варті того, щоб про них повідомляти та детально їх вивчати.

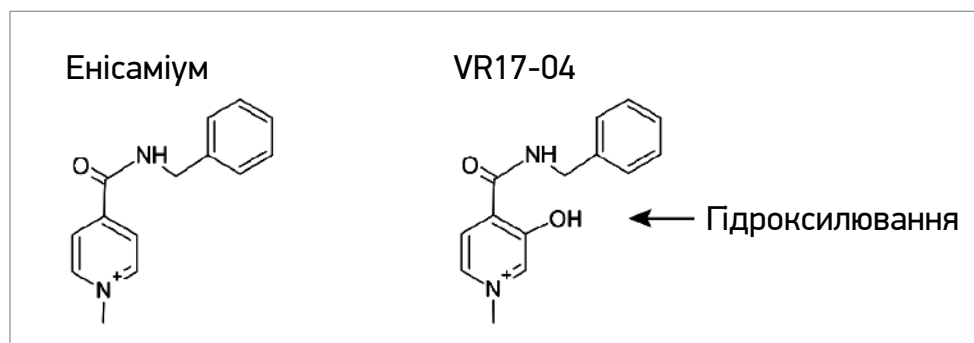


Рис. 1. Структура енісаміуму та його активного метаболіту VR17-04

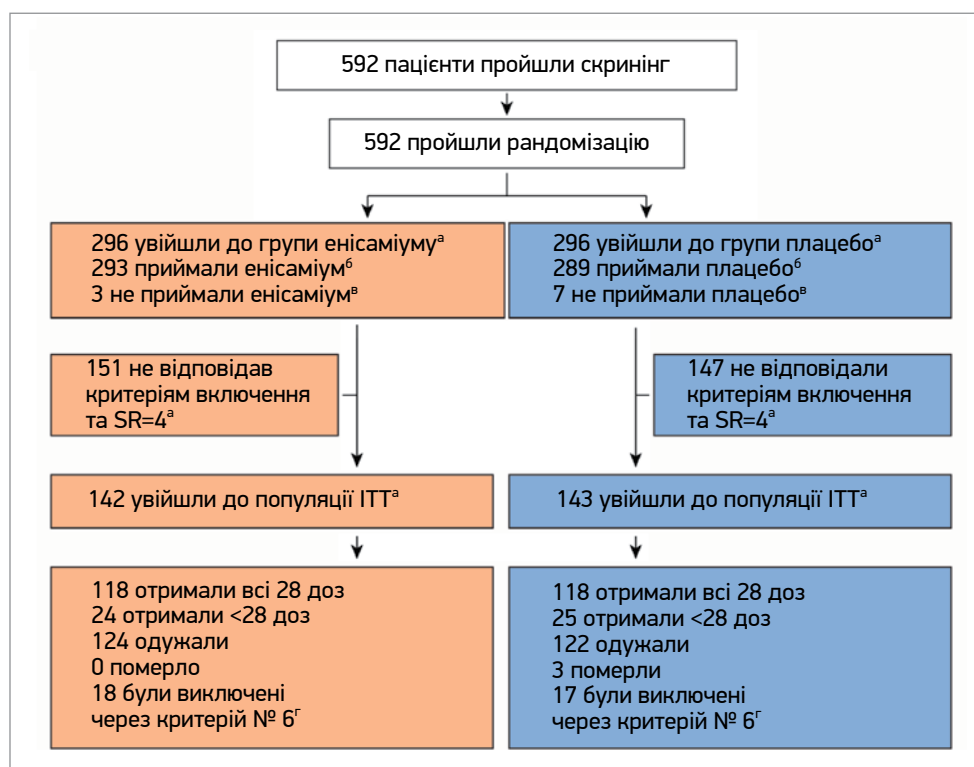


Рис. 2. Схематичний огляд набору, рандомізації та лікування пацієнтів

Примітки. ^a Ця кількість пацієнтів була включена згідно з обома версіями протоколу дослідження. Перша версія протоколу дозволяла включати пацієнтів з SR=4 і SR=5. Пацієнти із SR=4 були включені в активну та контрольну групи. Пацієнти із SR=5 не були включені в аналіз ефективності, але були включені в аналіз безпеки. ^b Пацієнти, які отримували енісаміум або плацебо, були включені в аналіз ефективності та безпеки. ^c Ті, хто не отримував енісаміуму або плацебо, були виключені. ^d Наявність ниркової дисфункції. Ці дані були отримані з історії хвороби пацієнта, яка для деяких пацієнтів була розкрита дослідникам після візиту 1 і рандомізації. У таких ситуаціях (за наявності ознак порушення функції нирок до включення в дослідження) пацієнта виключали з популяції учасників ІТТ.

Нещодавнє дослідження показало, що енісаміум ефективно гідроксилюється в організмі людини та клітинах її легенів до активної сполуки під назвою VR17-04. Раніше було показано, що VR17-04 інгібує активність РНК-полімерази вірусу грипу *in vitro* (рис. 1) [15]. Клінічне дослідження III фази надало докази того, що лікування енісаміумом зменшує виділення вірусу та покращує одужання пацієнтів із грипом [15]. Токсикологічні дослідження не виявили генотоксичного впливу енісаміуму в тесті Еймса, кластогенної активності в периферичних лімфоцитах

людини з метаболічною активацією та без неї, впливу на частоту хромосомних аберацій за будь-якої концентрації, а також клінічних ознак токсичності або цитотоксичності в кістковому мозку або мікроядрах щурів лінії Вістар за будь-якої дози. Після багатонадійних результатів застосування енісаміуму в лікуванні вірусної інфекції грипу [14-16] ми й інші нещодавно повідомили, що енісаміум може пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2 у клітинах Caco-2 і NHBE *in vitro*, тоді як молекулярно-динамічне моделювання припустило, що активна сполука енісаміуму,

VR17-04, може зв'язуватися з каталітичною ділянкою РНК-полімерази SARS-CoV-2 nsp12 [17, 18].

Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку енісаміуму в госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19. Для цього ми провели клінічне дослідження III фази з адаптивним проміжним аналізом [19] у 14 клінічних центрах України. Отримані дані сприяли схваленню використання енісаміуму для лікування COVID-19 (у госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким перебігом) в Україні та кількох інших країнах.

Методи

Із 15 травня 2020 року по 26 березня 2021 року ми провели багатокентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване порівняльне паралельне дослідження в 14 клінічних центрах по всій Україні. Протокол і матеріали клінічного дослідження були схвалені ЦОБВ / Міністерством охорони здоров'я України під номером 2949 від 18 грудня 2020 року. Дослідження також схвалено комісіями з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, які були залучені. Випробування проводилося відповідно до Гельсінської декларації, Міжнародних принципів проведення клінічних випробувань (ICH GCP), чинного законодавства України та затвердженого протоколу дослідження. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь. Дослідження зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov під номером NCT04682873.

Таблиця. Восьмибальна шкала оцінки тяжкості (SR), що використовувалася в дослідженні

SR	Визначення
1	Смерть
2	Госпіталізовані, на інвазивній механічній вентиляції або екстракорпоральній мембранній оксигенації
3	Госпіталізовані, на неінвазивній вентиляції або високопоточних кисневих апаратах
4	Госпіталізовані, які потребують додаткового кисню
5	Госпіталізовані, які не потребують додаткового кисню, але потребують постійної медичної допомоги (у зв'язку з COVID-19 або з інших причин)
6	Госпіталізовані, які не потребують додаткового кисню та більше не потребують постійної медичної допомоги
7	Не госпіталізовані, обмежені в діяльності та/або потребують домашнього кисню
8	Не госпіталізовані, не обмежені в діяльності

Первинною кінцевою точкою цього дослідження був час до покращення стану пацієнта на 2 бали (з 4 до 6) за 8-бальною шкалою тяжкості (табл.), що вимірювалося за допомогою оцінювання стану пацієнта. Перед тим як дані були розсліплені, прийнято рішення розподілити пацієнтів на вікові групи (<40 років, від 40 до <65 років і ≥65 років), аналогічно до аналізу впливу лікування ремдесивіром на пацієнтів із COVID-19 [21]. Аналіз підгруп >50 років був включений як постфактумний.

На додаток до первинних кінцевих точок аналізувалися вторинні кінцеві точки, які були визначені заздалегідь. Кашель, частота дихання та лихоманка були частиною аналізу часу до одужання й реєструвалися на підставі вербальної шкали оцінки (VRS-4): 0 балів – відсутній; 1 бал – легкий; 2 бали – помірний; 3 бали – тяжкий. Представлені постфактумні аналізи ґрунтувалися на тих самих заздалегідь визначених критеріях.

Загалом 592 пацієнти були оцінені за 8-бальною шкалою тяжкості. Ця загальна кількість пацієнтів охоплювала обидві версії протоколу дослідження. Коротко кажучи, перша версія протоколу дозволяла оцінювати пацієнтів із SR 4 або 5. Друга версія протоколу дозволяла оцінювати лише пацієнтів із SR 4. Крім того, відповідно до другої версії протоколу дослідження пацієнти з SR 5 не могли бути включені в аналіз ефективності та могли бути проаналізовані лише для оцінювання безпеки препарату. Всі пацієнти, які отримували лікування, були включені в аналіз безпеки.

На етапі скринінгу в госпіталізованих пацієнтів із діагнозом COVID-19 було підтверджено інфекцію SARS-CoV-2 за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (кПЛР-РЧ). Пацієнтів, які відповідали критеріям включення та не відповідали критеріям виключення, було рандомізовано 1:1 на групу, що отримувала енісаміум перорально, та групу, що отримувала плацебо перорально.

Першу дозу енісаміуму або плацебо призначали після процедури рандомізації під час візиту 1 (день 1) і якомога швидше після появи симптомів. Надалі пацієнти отримували енісаміум або плацебо 4 рази на день (4x1 капсула) кожні 6 год. Загальна тривалість лікування становила 168 год (7 днів). Із 8-го по 29-й день енісаміум або плацебо не застосовували, але за пацієнтами продовжували спостерігати й оцінювати їхні клінічні симптоми, якщо вони ще не були виписані зі стаціонару. Для пацієнтів, виписаних до 29-го дня, повторний візит проводився на 29-й день для остаточної оцінки.

Результати

Загалом 592 пацієнти були протестовані на наявність РНК SARS-CoV-2 та рандомізовані, з них 296 були розподілені в групу плацебо та 296 – у групу енісаміуму. Популяція аналізу безпеки та переносимості (SA) включала всіх пацієнтів, які отримували дозу енісаміуму або плацебо хоча б один раз: 289 пацієнтів у групі плацебо та 293 пацієнти в групі енісаміуму, тобто загалом 582 пацієнти. Враховуючи, що після першого проміжного аналізу ми вирішили зосередитися на пацієнтах,

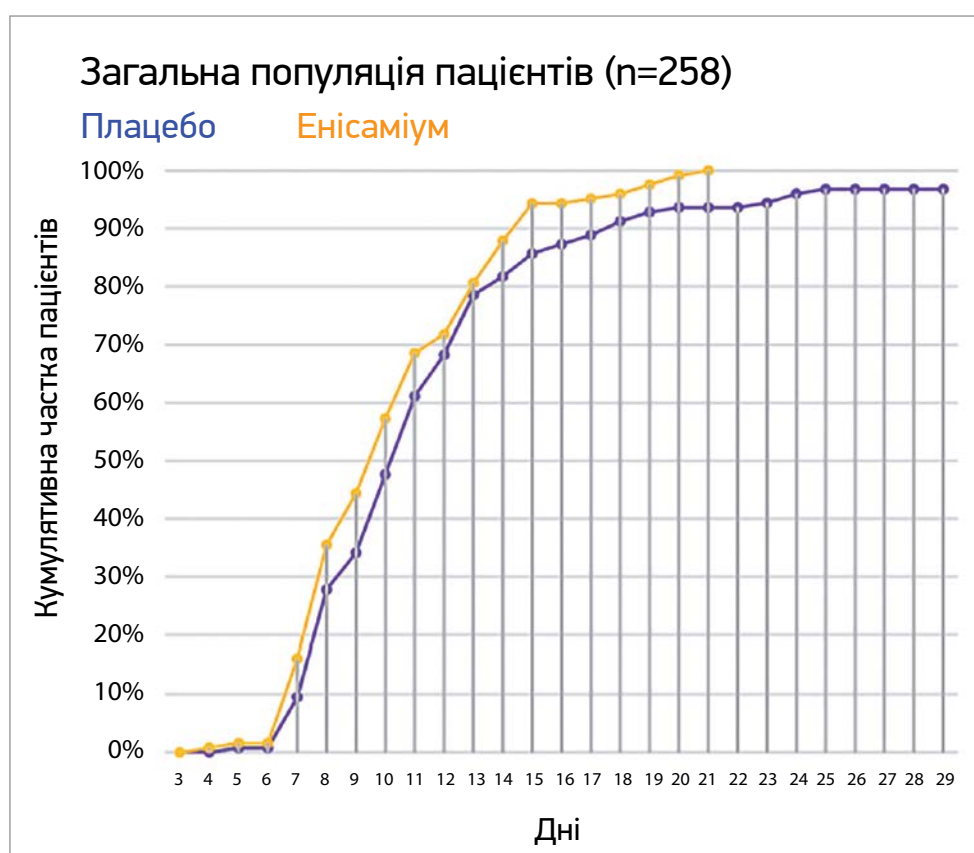


Рис. 3. Оцінки Каплана – Меєра кумулятивної частки пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки

у яких вихідний показник SR 4, і тих, хто отримав принаймні одну дозу енісаміуму в поєднанні зі стандартним лікуванням або плацебо в поєднанні зі стандартним лікуванням, популяція ІТТ включала 285 осіб, з яких 143 були включені в групу плацебо, а 142 – в групу енісаміуму.

Популяція ІТТ складалася із 47,0% чоловіків і 53,0% жінок. Середній вік популяції ІТТ становив 59 років, а серед трьох вікових груп 11,2% були віком <40 років, 61,1% – від 40 до <65 років і 27,7% – ≥65 років. Усі пацієнти були з України, 99,6% – європеїдної раси (білі). Більшість пацієнтів мали одне (36,5%) або два чи більше (26,7%) із зазначених супутніх захворювань на момент включення в дослідження. Найпоширенішими супутніми хворобами були артеріальна гіпертензія (49,1%), ожиріння, визначене як індекс маси тіла ≥30 кг/м² (33,0%), і цукровий діабет 2 типу (9,1%). Середня кількість днів між появою симптомів і рандомізацією становила 8 (рис. 2).

Протягом цього дослідження всі пацієнти в групі енісаміуму вижили, тоді як у групі плацебо троє пацієнтів померли, а один залишився з показником SR 4 на 29-й день спостереження.

Пацієнти в групі енісаміуму досягли первинної кінцевої точки через медіану 10 днів порівняно з медіаною 11 днів для пацієнтів у групі плацебо (рис. 3). Оскільки відмінності між групами енісаміуму та плацебо були значущими (p<0,0131), дослідження було зупинено відповідно до протоколу. Ці відмінності також були присутні та значущі в стратифікованих вікових категоріях (p=0,00945). Пацієнти віком <40 років досягали первинної кінцевої точки з медіаною 8 днів у групі енісаміуму та 9 днів у групі плацебо. У групі від 40 до <65 років медіани становили 10 і 11 днів відповідно, а в групі ≥65 років – 10 і 12 днів відповідно.

На 15-й день значно менше пацієнтів залишалися в лікарні в групі, яка отримувала енісаміум, порівняно з групою плацебо (5,65% проти 14,29%; односторонній p=0,018) (рис. 4A). На 22-й день у групі енісаміуму було 0% госпіталізованих пацієнтів порівняно з 6,3% у групі плацебо (односторонній p=0,004).

Ми також відстежували потребу в кисневій підтримці. Частка пацієнтів, стан яких погіршився, становила 8,4% у групі плацебо та 2,1% у групі енісаміуму, що свідчить про значно кращий результат у групі енісаміуму порівняно з групою плацебо (односторонній p=0,016) (рис. 4B). Співвідношення шансів щодо запобігання погіршенню стану пацієнта в групі енісаміуму порівняно з групою плацебо дорівнює 4,244

(95% довірчий інтервал 1,171-15,380). Отже, можна зробити висновок, що застосування енісаміуму збільшує шанси запобігти погіршенню стану пацієнтів приблизно в 4 рази порівняно з плацебо.

Ми спостерігали меншу кількість результатів кПЛР-РЧ на SARS-CoV-2 у групі енісаміуму порівняно з групою плацебо в усі 4 дні дослідження, але ця різниця не була статистично значущою (рис. 4B).

На початку дослідження 98,4% пацієнтів у групі плацебо та 97,2% пацієнтів у групі енісаміуму мали кашель різного ступеня тяжкості (легкий, помірний або тяжкий за шкалою VRS-4). На 3-й, 4-й і 5-й дні після початку лікування частка пацієнтів, які продемонстрували зменшення тяжкості кашлю, була статистично значуще вищою в групі енісаміуму порівняно з групою плацебо (3-й день: 21,8 проти 10,6%, p=0,007; 4-й день: 33,8 проти 21,1%, p=0,011; 5-й день: 47,9 проти 32,4%, p=0,005) (рис. 5).

Дослідники оцінили загальну переносимість енісаміуму як дуже добру (45,3%), добру (49,1%) та помірну (5,6%) у рандомізованих пацієнтів. Відмінності в оцінках переносимості між групами плацебо й енісаміуму не були статистично значущими (двосторонній p=0,289). Пацієнти оцінили загальну переносимість енісаміуму як дуже добру (50,6%), добру (43,4%) та помірну (5,6%). Відмінності в оцінках переносимості між двома групами не були статистично значущими (двосторонній p=0,260).

Продовження на стор. 16.

Амізон®

оригінальний противірусний засіб з прямою противірусною дією¹



Амізон® МАКС довів противірусну ефективність при COVID-19 в багатоцентровому подвійному рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні³

АМІЗОН® чинить противірусну дію проти різних штамів:^{1,2}

- Вірус грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9)
- Вірус грипу В
- Респіраторно-синцитіальний вірус
- Штам альфа-коронавірусу NL-63
- Штамів бета-коронавірусу SARS-Cov-2 in vitro



О.А. Голубовська, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; П.М. Бабіч, Державний експертний центр, м. Київ; А.П. Мироненко, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ; Є. Мілде, Г. Стаммер, Фармацевтичний інститут клінічних досліджень GmbH, Ісманінг, Німеччина; Ю.В. Лебідь, ТОВ «Фармаксі», м. Київ; Л. Мюллер, «Регенольд GmbH», м. Баденвайлер, Німеччина; А.Я. те Велтуїс, Принстонський університет, США; лікарня Адденбрук Кембриджського університету, Велика Британія; В.М. Маргітч, А.М. Гой, АТ Фармак, м. Київ

Інгібітор РНК-полімерази енісаміум для лікування пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19:

рандомізоване плацебо-контрольоване багатокентрове подвійне сліпе клінічне дослідження фази III

Продовження. Початок на стор. 14.

Зміни загальноклінічних і біохімічних лабораторних показників під час дослідження були статистично та клінічно незначущими. Також спостерігалася нормалізація цих показників, яку пов'язували з покращенням клінічного стану.

Обговорення

Дослідження, проведені під час пандемії COVID-19, показали, що інгібітори РНК-полімерази є важливими протівірусними препаратами, якщо їх застосовувати незабаром після появи симптомів. Дійсно, різні препарати, як-от пакловід [24], енсирелвір [5] та інші, нині доступні для пацієнтів із COVID-19. Однак важливо знайти й охарактеризувати додаткові протівірусні препарати, оскільки мутації резистентності та навіть подвійної резистентності спостерігаються в пацієнтів із COVID-19, особливо в довгостроково інфікованих осіб [8], а наша здатність прогнозувати клінічну ефективність препаратів на підставі лабораторних експериментів обмежена [25]. Раніше ми досліджували вплив енісаміуму на пацієнтів із грипом і виявили, що лікування енісаміумом покращувало одужання пацієнтів порівняно з плацебо-контролем [15]. Наразі жодні інші дослідження не описували оцінювання клінічної ефективності енісаміуму для лікування COVID-19.

Наші дані свідчать про те, що енісаміум сприяє одужанню пацієнтів із вихідним показником SR 4, тобто госпіталізованих пацієнтів, які отримують кисневу підтримку, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (рис. 1). Аналіз вторинних результатів показав зниження позитивності до SARS-CoV-2 у групі, яка отримувала енісаміум, у всіх часових точках, що є важливим показником у вірусологічних дослідженнях. Однак різниця, що спостерігалася, не була значущою. Можливо, відсутність значущості пов'язана з неінфекційною РНК SARS-CoV-2, яка може залишатися присутньою протягом тривалого часу після одужання пацієнта, потенційно через інтеграцію вірусної РНК у геном людини [26-28].

У групі енісаміуму в популяції ІТТ не спостерігалася жодного летального випадку, а всі пацієнти досягли первинної кінцевої точки протягом 21 дня. Натомість у групі плацебо було зареєстровано три летальні випадки, а деяким пацієнтам знадобилося більше часу, щоб досягти первинної кінцевої точки. Найбільш значне покращення стану пацієнтів спостерігалася при застосуванні енісаміуму протягом

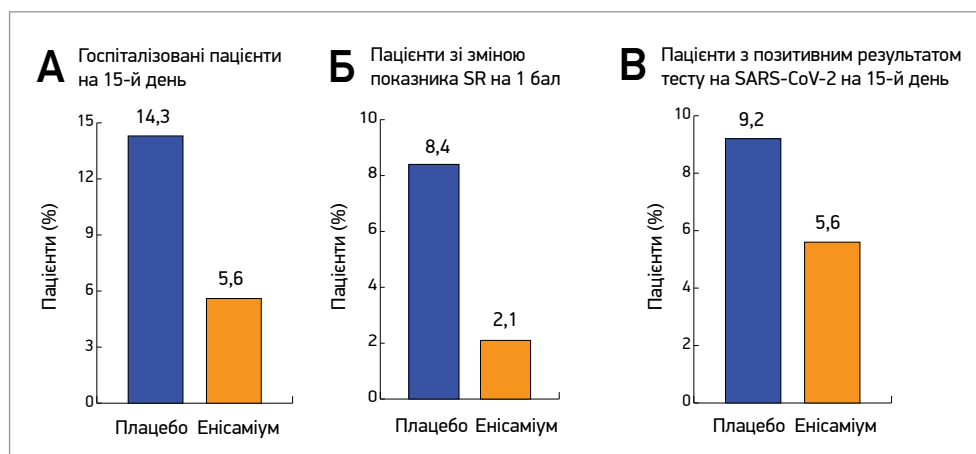


Рис. 4. Пацієнти з позитивним результатом або з погіршенням показника SR: А – відсоток пацієнтів на 15-й день; Б – відсоток пацієнтів зі зміною показника SR із 4 до 3 після рандомізації; В – відсоток пацієнтів із позитивним результатом на РНК SARS-CoV-2 за допомогою кПЛР-РЧ на 15-й день, що є репрезентативним для інших днів

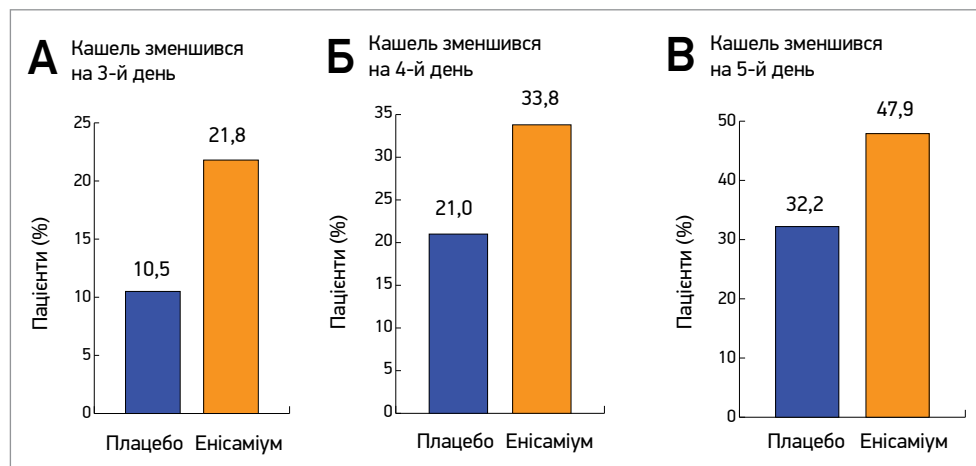


Рис. 5. Відсоток пацієнтів, у яких кашель зменшився на 3-5-й день

5 днів, що відповідає спостереженням для інших протівірусних препаратів, як-от ремдесивір [21, 29], які також є найефективнішими при застосуванні на ранніх стадіях інфекції, в тому числі в пацієнтів з іншими медичними проблемами [30].

Дизайн нашого дослідження відрізнявся від дизайну дослідження за участю пацієнтів із грипом [15], що було зумовлено недостатнім розумінням хвороби на початку пандемії COVID-19, великою кількістю випробувань, які проводилися на той час, і додатковими гарантіями забезпечення здоров'я пацієнтів. Тому ми розробили наше дослідження зі включенням проміжного аналізу на основі рекомендацій Bauer і Köhne [20]. У нашому проміжному аналізі не було виявлено значущого ефекту лікування енісаміумом серед пацієнтів із SR 5 (госпіталізованих, але без додаткової кисневої підтримки); це свідчить про те, що ефект енісаміуму може бути пов'язаний із певною групою госпіталізованих пацієнтів, які потребують неінвазивної кисневої підтримки. У зв'язку зі швидкою зміною медичного ландшафту у 2020-2021 роках і заходами щодо найкращого захисту здоров'я пацієнтів ми припинили набір пацієнтів із SR 5 і зосередилися на наборі пацієнтів із SR 4. Подальші аналізи та статистичні розрахунки було

виконано відповідно до принципів прикладного адаптивного дизайну дослідження, а для корекції проміжного аналізу було проведено інфляцію рівня значущості.

Наше дослідження було подвійним сліпим і проводилося в 14 центрах, що обмежило упередженість спостережуваних результатів. Окрім того, перед рандомізацією інфекцію SARS-CoV-2 у госпіталізованих пацієнтів підтверджували за допомогою кПЛР-РЧ. Це гарантувало, що наше дослідження перевірило вплив енісаміуму на клінічні аспекти COVID-19 і не обмежувалося прийняттям рішення про включення пацієнта в дослідження виключно на підставі клінічного діагнозу.

Середній вік нашої популяції ІТТ становив 59 років, що є відносно молодим показником, але справедливо відображає пацієнтів із COVID-19 із середньотяжким перебігом. Тяжкий перебіг COVID-19 зазвичай спостерігається в людей похилого віку, тому зазначений віковий розподіл не є обмеженням нашого дослідження. Крім того,

ми спостерігали, що лікування енісаміумом є безпечним у пацієнтів із COVID-19 із середньотяжким перебігом і що пероральне застосування препарату Амізон МАКС в капсулах по 0,5 г 4 рази на день протягом 168 год добре переноситься пацієнтами. Обмеженням нашого рандомізованого багатокентрового дослідження є те, що воно проводилося в одній країні. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на розширення сфери застосування на декілька країн і людей із різним походженням.

Отже, стандартне лікування в поєднанні з енісаміумом може бути ефективнішим, ніж стандартне лікування в поєднанні з плацебо, в пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які потребують додаткового кисню (SR 4). Ми рекомендуємо провести подальші дослідження, щоб підтвердити, що лікування пацієнтів із легким перебігом COVID-19 забезпечує клінічний ефект в інших групах населення. Енісаміум схвалено для клінічного застосування в Україні.

Висновки

➔ Енісаміум (Амізон МАКС), що застосовувався разом зі стандартним лікуванням, продемонстрував клінічну ефективність у госпіталізованих дорослих із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які потребували додаткової кисневої терапії.

➔ У пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які потребували додаткового кисню, лікування енісаміумом забезпечувало значне скорочення часу до покращення стану та зменшення симптомів порівняно з плацебо, особливо при застосуванні протягом 4 днів після появи симптомів COVID-19.

➔ Енісаміум є перспективним варіантом лікування для осіб із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, що забезпечує швидке одужання та скорочує час перебування в лікарні.

➔ Ранній прийом енісаміуму (протягом 4 днів від появи симптомів) сприяє швидшому клінічному покращенню, що підкреслює важливість раннього втручання в лікуванні хворих на COVID-19.

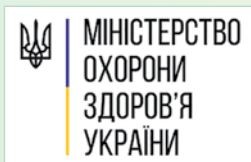
Стаття друкується в скороченні.

Holubovska O., Babich P., Mironenko A., Mild J., Lebed Y., Stammer H., Mueller L., te Velthuis A.J., Margitich V., Goy A. RNA Polymerase Inhibitor Enisamium for Treatment of Moderate COVID-19 Patients: A Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Clinical Trial. *Adv. Respir. Med.* 2024, 92, 202-217. doi.org/10.3390/arm92030021



Щеплення проти COVID-19

Міністерством охорони здоров'я України затверджено оновлені рекомендації щодо вакцинації



Оновлені рекомендації Національної технічної групи експертів із питань імунізації (НТГЕІ) затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 5 серпня 2024 року № 1380, що відповідають чинним світовим рекомендаціям стосовно щеплень проти COVID-19 Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Схеми вакцинації для населення спрощуються: для більшості людей достатньо зробити 1 щеплення проти COVID-19. Для осіб, котрі належать до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19, передбачено введення більшої кількості доз, тобто ревакцинація через 6-12 міс.

Також для лікарів і пацієнтів змінюється визначення етапів вакцинації. Одне щеплення (або два щеплення для окремих груп) – це **первинна вакцинація**. Всі подальші щеплення – **ревакцинація проти COVID-19**.

«Це спрощення вакцинації дозволяє швидше отримувати повний курс і дотримуватися ревакцинації перед початком епідемічного сезону. Для людини без супутніх захворювань, імуноскомпрометованого стану достатньо отримати 1 щеплення (без ревакцинації щороку). Для медичних працівників або тих, хто працює у небезпечних умовах, чи для людей із супутніми захворюваннями, а також вагітних загальна рекомендація полягає у базовій вакцинації одним щепленням, згодом – щорічним або через пів року бустером у вигляді 1 дози», – Ігор Кузін, заступник міністра, головний державний санітарний лікар України.

Ревакцинацію рекомендовано робити через 6-12 міс (не всім, а людям із груп ризику):

- дорослим і дітям, які мають ослаблений імунітет чи супутні або тяжкі хронічні захворювання;
- вагітним;
- особам віком >60 років;
- дорослим і дітям, котрі перебувають у групі ризику тяжкого перебігу та смерті внаслідок коронавірусної інфекції;
- представникам професійної групи ризику (наприклад, лікарі, вчителі, військові тощо).

Потребу в ревакцинації визначає лікар з огляду на затверджені МОЗ України рекомендації. Для первинної вакцинації та ревакцинації може бути використана будь-яка з доступних у країні вакцин проти COVID-19. За наявності вибору вакцини рекомендовано надавати перевагу адаптованій під варіант Omicron. Наразі в Україні доступно >500 тис. доз оміврон-специфічної вакцини (виробництва Pfizer), вона є в усіх областях.

Особі, які в попередні роки пройшли базовий курс щеплення (2 або 3 щеплення залежно від вакцини) та зробили 4-те чи 5-те за рахунком бустерне щеплення минулоріч, можуть і надалі безоплатно ревакцинуватися. Для цього необхідно записатися на прийом до сімейного лікаря та після візиту вакцинуватися в найближчому пункті щеплення. Якщо в регіоні чи області охочих вакцинуватися виявиться більше, ніж наявних вакцин, насамперед вакцинацію отримують саме пацієнти із групи ризику.

Головною метою вакцинації та ревакцинації проти COVID-19 залишається запобігання тяжким випадкам й ускладненням коронавірусної інфекції. МОЗ спільно із НТГЕІ наголошують на важливості вакцинації проти COVID-19 раніше невакцинованих осіб, які належать до груп ризику тяжкого перебігу COVID-19 чи за родом діяльності (особі віком >60 років, вагітні, з хронічними захворюваннями, представники професійної групи ризику: наприклад, лікарі, вчителі, військові тощо).

За матеріалами: <https://moz.gov.ua/uk/sheplennya-proti-covid-19-moz-zatverdilo-onovleni-rekomendaciyi-shodo-vakcinaciyi-proti-koronavirusu>.

FDA схвалено та надано дозвіл на екстрене використання оновлених мРНК-вакцин проти COVID-19



22 серпня Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено і надано дозвіл на екстрене використання (EUA) оновлених мРНК-вакцин проти COVID-19 (формула 2024-2025 pp.), які включають моновалентний (єдиний) компонент, що відповідає штаму Omicron варіанта KP.2 SARS-CoV-2. Вакцини проти COVID-19 на основі мРНК були оновлені цим компонентом відповідно до нині наявних варіантів для забезпечення кращого захисту від тяжких наслідків COVID-19, включно з госпіталізацією та смертю. Це стосується оновлених мРНК вакцин проти COVID-19 компаній Moderna та Pfizer.

На початку червня FDA повідомило виробників, що вакцини проти COVID-19 (формула 2024-2025 pp.) мають бути одновалентними JN.1. З огляду на подальшу еволюцію SARS-CoV-2 та зростання кількості випадків захворювання на COVID-19 агентство згодом визначило, що найкращою лінією JN.1 для вакцин проти COVID-19 (формула 2024-2025 pp.) є штам KP.2.

«Вакцинація залишається наріжним камнем профілактики COVID-19, – зазначив Пітер Маркс, директор Центру оцінки та досліджень біологічних препаратів FDA. – Ці оновлені вакцини відповідають суворим науковим стандартам агентства щодо безпеки, ефективності та якості виробництва. З огляду на зниження імунітету населення з моменту попереднього контакту з вірусом і попередньої вакцинації ми наполегливо рекомендуємо всім, хто має на це право, розглянути можливість отримання оновленої вакцини проти COVID-19, щоб забезпечити кращий захист від нинішніх варіантів вірусу».

До оновлених мРНК-вакцин проти COVID-19 належать Comirnaty та Spikevax, які дозволені для щеплення осіб віком >12 років, а також Moderna COVID-19 і Pfizer-BioNTech COVID-19, дозволені з метою екстреного використання для осіб віком від 6 міс до 11 років.

Що потрібно знати?

- Невакциновані особи віком від 6 міс до 4 років можуть отримати 3 дози оновленої вакцини Pfizer-BioNTech COVID-19 або 2 дози оновленої вакцини Moderna COVID-19.
- Особи віком від 6 міс до 4 років, які раніше були вакциновані проти COVID-19, можуть отримати 1 або 2 дози оновленої вакцини Moderna чи Pfizer-BioNTech COVID-19 (час і кількість доз для введення залежать від попередньої вакцинації проти COVID-19).
- Особи віком від 5 до 11 років (незалежно від попередньої вакцинації) можуть отримати одноразову дозу оновленої вакцини Moderna або Pfizer-BioNTech проти

COVID-19; якщо вони були щеплені раніше, доза вводиться щонайменше через 2 міс після останньої дози будь-якої вакцини проти COVID-19.

- Особи віком >12 років можуть отримати одноразову дозу оновленої вакцини Comirnaty або оновленої вакцини Spikevax; якщо вони були щеплені раніше, доза вводиться щонайменше через 2 міс після останнього щеплення будь-якою вакциною проти COVID-19.
- Додаткові дози дозволені певним категоріям осіб з ослабленим імунітетом віком від 6 міс до 11 років (як зазначено в інформаційних бюлетенях «Вакцина проти COVID-19 Moderna», «Вакцина проти COVID-19 Pfizer-BioNTech»).

В осіб, котрі отримують оновлену вакцину проти COVID-19 на основі мРНК, можуть спостерігатися побічні ефекти, схожі на ті, про які повідомлялося раніше щодо вакцин проти COVID-19 на основі мРНК (описані у відповідних інструкціях для медичного застосування або інформаційних листках). Очікується, що оновлені вакцини забезпечать захист від COVID-19, спричиненого нині наявними варіантами. Якщо не з'явиться значно заразнішого варіанта SARS-CoV-2, FDA очікує, що склад вакцин проти COVID-19 потрібно буде оцінювати щороку (як це відбувається для вакцин проти сезонного грипу).

Для сьогоднішніх схвалень і дозволів на використання оновлених вакцин проти COVID-19 на основі мРНК FDA оцінило виробничі та неклінічні дані на підтримку змін, які полягають у включенні формули 2024-2025 pp. до складу цих вакцин. Оновлені мРНК-вакцини виробляються за аналогічною технологією (як і попередні формули). Такі вакцини були введені сотням мільйонів людей у США; їхні переваги продовжують переважати над ризиками.

FDA постійно розглядатиме будь-які додаткові заявки на вакцини проти COVID-19, що надходять до агентства, та вживатиме відповідних регуляторних заходів.

Схвалення вакцини Comirnaty (вакцина проти COVID-19, мРНК) (формула 2024-2025 pp.) було надано компанії BioNTech. Поправка до EUA (орган із надання дозволу на використання в надзвичайних ситуаціях) для вакцини Pfizer-BioNTech COVID-19 (формула 2024-2025 pp.) була видана компанії Pfizer.

Схвалення вакцини Spikevax (вакцина проти COVID-19, мРНК) (формула 2024-2025 pp.) надано компанії Moderna і видано поправку до реєстраційного посвідчення EUA для вакцини Moderna COVID-19 (формула 2024-2025 pp.) компанії Moderna.

За матеріалами: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-and-authorizes-updated-mrna-covid-19-vaccines-better-protect-against-currently>.

Підготувала Марія Ареф'єва



Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, МЦ «Клініка сучасної ревматології», м. Київ

Амбулаторне лікування COVID-19: роль протизапальної терапії

COVID-19 характеризується широким спектром симптомів, які потребують різного обсягу лікування відповідно до стадій хвороби і тяжкості проявів. За легких або помірних симптомів COVID-19 лікування в амбулаторних умовах дозволяє запобігти прогресуванню до тяжкого захворювання та розвитку віддалених ускладнень. Оскільки ранні симптоми захворювання відображають надмірну запальну реакцію на вірусну інфекцію, на початковій (амбулаторній) стадії COVID-19 цінною терапевтичною стратегією є використання протизапальних засобів, передусім нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). У низці досліджень НПЗП, насамперед відносно селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), як-от німесулід, застосовували як складову фармакологічних протоколів для амбулаторного лікування COVID-19. Результати цих досліджень є вельми перспективними і свідчать про важливу роль НПЗП у домашньому лікуванні пацієнтів із початковими симптомами COVID-19.



Є.Д. Єгудіна

COVID-19 і далі залишається серйозною загрозою для глобальної охорони здоров'я. На початку 2020 року більш трансмісивні варіанти SARS-CoV-2 були відповідальними за чотири основні хвилі інфекцій, які поширилися в глобальному масштабі; після літа 2021 року домінуючим варіантом став омікрон (B.1.1.529), у 2022 році з'явилися інші сублінії омікрону (BA.2, BA.3, BA.4 і BA.5).

У результаті громади та лікарні по всьому світу опинилися на межі своїх можливостей. Глобальні зусилля, які не мають собі рівних у сучасній історії, були спрямовані на розробку вакцин і пошук ліків для порятунку життя тяжкохворих і госпіталізованих пацієнтів. Водночас із метою зменшення тяжкості перебігу COVID-19, зниження навантаженості лікарень і фінансових витрат зростала роль лікарів первинної ланки у веденні початкових легких і середньотяжких симптомів в амбулаторних пацієнтів із COVID-19. Початкові симптоми COVID-19 пов'язані з надмірною запальною реакцією на вірусну інфекцію, тому раціональною є рання протизапальна терапія, насамперед із застосуванням НПЗП, яку можна здійснювати в домашніх умовах. У багатьох дослідженнях продемонстровано ефективність цієї стратегії.

Деадаптивна гіперзапальна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

Наявні докази свідчать, що в розвитку і прогресуванні COVID-19 ключову роль відіграють дисрегуляція вродженої і набутої імунної відповіді та пов'язана із цим деадаптивна гіперзапальна відповідь (рис. 1). Для проникнення всередину клітин вірус використовує протеазу – ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2). Пошкодження клітин відбувається внаслідок прямого цитотоксичного ефекту SARS-CoV-2 та виходу нових віріонів у позаклітинний простір шляхом екзоцитозу. Порушена імунна відповідь зрештою призводить до рекрутування й активації макрофагів і нейтрофілів із вивільненням цитокінів, хемокінів й інших запальних медіаторів – розвивається гіперзапальна реакція. Водночас активація системи комплементу та надмірне продукування цитокінів активують ендотеліальні клітини і порушують цілісність судин з утворенням мікротромбів. Раннє призначення протизапальної терапії покликане розірвати ці патологічні механізми та зупинити прогресування захворювання.

Обґрунтування призначення НПЗП у лікуванні COVID-19

Простаноїди та COVID-19

Головний терапевтичний ефект НПЗП пов'язаний з їхньою здатністю пригнічувати активність ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що зрештою зменшує утворення простаноїдів – метаболітів арахідонової кислоти, присутньої у фосфоліпідах клітинної мембрани (рис. 2). Простаноїди, як-от простагландини E₂ (PGE₂), D₂ (PGD₂) та F_{2α} (PGF_{2α}), тромбоксан A₂ (TxA₂) і простагліцин (PGI₂), зв'язуються

з відповідними рецепторами і виявляють широкий спектр біологічних ефектів – фізіологічних (тонус судин, активність тромбоцитів, ниркова функція, гастропротекція) та патофізіологічних (інфекція, тромбоз, запалення). Встановлено, що концентрації PGE₂, PGF_{2α} та TxA₂ у біологічних зразках госпіталізованих хворих на COVID-19 є вищими, ніж у здорових людей. Також відомо, що коронавіруси, включно із SARS-CoV-2, підвищують експресію генів, які кодують ЦОГ-1, ЦОГ-2 та цитозольну простагландин Е-синтазу (PTGES). З іншого боку, в експериментальних дослідженнях фармакологічне пригнічення рецепторів PGE₂ та PGD₂ поліпшувало виживаність при грипі А та інфекції SARS-CoV-2. І хоча ці дані є попередніми, вони вказують на важливу роль простаноїдів при COVID-19 і підтримують гіпотезу про користь простаноїдмодулювальної терапії, особливо на ранніх стадіях захворювання.

Чи можуть НПЗП підвищувати сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2?

На початку пандемії COVID-19 існували побоювання, що НПЗП, зокрема ібупрофен, можуть підвищувати сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 і погіршувати симптоми COVID-19. Потенційним механізмом, завдяки якому НПЗП теоретично можуть шкодити пацієнтам із COVID-19, є підвищувальна регуляція ACE2. Це припущення виникло на підставі результатів досліджень на мишах зі стрептозоточин-індукованим діабетом. Утім, у більш пізніх дослідженнях *in vitro* була продемонстрована протівірусна активність деяких НПЗП, яка на додаток до їхніх протизапальних і знеболювальних властивостей може підвищувати ефективність лікування COVID-19. Причому, нещодавно було встановлено, що німесулід блокує транспортну функцію V⁰AT1 (транспортера плазматичної мембрани, який полегшує зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ACE2) і в такий спосіб може чинити прямий протівірусний ефект при COVID-19. Також відомо, що деякі НПЗП, зокрема німесулід і диклофенак, значно зменшують експресію ACE2.

Згодом у численних спостережних і ретроспективних дослідженнях була продемонстрована відсутність зв'язку між лікуванням НПЗП та підвищеною смертністю чи гіршими клінічними наслідками в загальній популяції пацієнтів із COVID-19 (тобто як в амбулаторних, так і в госпіталізованих хворих). Так само в пацієнтів з остеоартритом або ревматичними захворюваннями, які часто приймають НПЗП, поточне застосування цих препаратів не підвищувало ризик смерті від COVID-19 і не збільшувало сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2. Зрештою систематичний огляд і метааналіз 40 досліджень, який охопив понад 4,8 млн дорослих пацієнтів, показав, що застосування НПЗП не асоціювалося з підвищеним ризиком інфекції SARS-CoV-2, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, потреби в механічній вентиляції чи терапії киснем.

Отже, на сьогодні великий масив доказів свідчить, що в пацієнтів із COVID-19 НПЗП не підвищують сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2 і не погіршують перебіг захворювання.

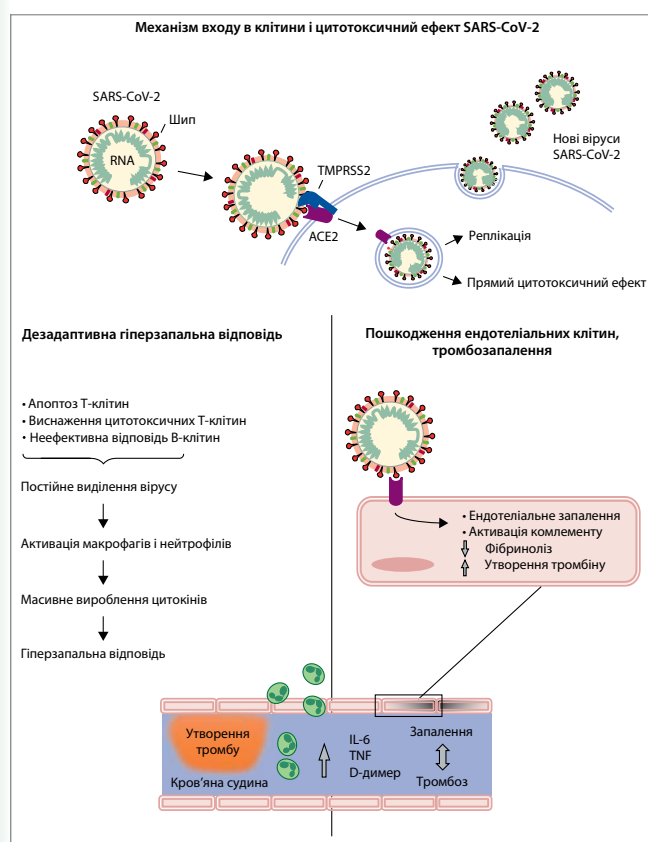


Рис. 1. Деадаптивна гіперзапальна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

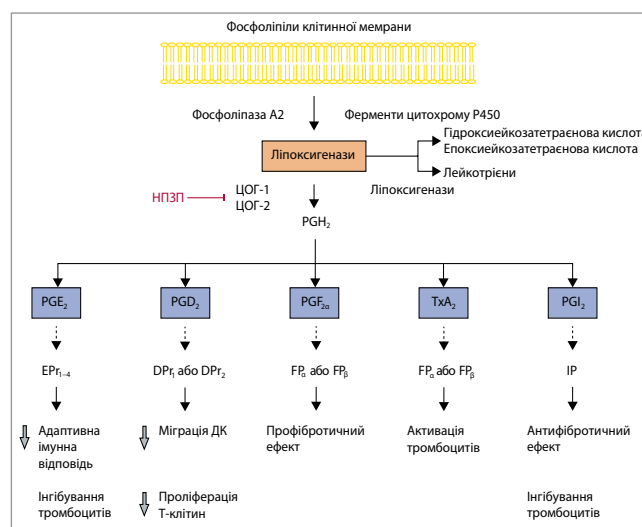


Рис. 2. Продукування простаноїдів і НПЗП

Відносно селективні інгібітори ЦОГ-2 при ранніх симптомах COVID-19

ЦОГ-2 є важливим ферментом, залученим у численні фізіологічні й патологічні процеси; зокрема, він відіграє ключову роль при вірусних інфекціях. На моделі грипу А Н3N2 у тварин із нокаутованим геном ЦОГ-2 спостерігали менш тяжку інфекцію та кращу виживаність. В епітеліальних клітинах легень пацієнтів, які померли від «пташиного» грипу H5N1, визначали підвищену активність ЦОГ-2 разом зі збільшеними концентраціями TNF й інших прозапальних цитокінів.

У невеликому проспективному дослідженні за участю 44 госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою COVID-19 (82% учасників мали середньотяжкі симптоми) призначення відносно селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу впродовж 7-14 днів як допоміжної терапії запобігало клінічному погіршенню і покращувало КТ-картину легень порівняно зі стандартним лікуванням. Так само в ретроспективному дослідженні в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і пневмонією лікування еторикоксибом протягом 3 днів зменшувало ризик прогресування порівняно з контрольною групою. Хоча ці результати спостерігалися в госпіталізованих хворих, багато учасників на момент надходження в лікарню мали легкі або середньотяжкі симптоми COVID-19, тобто стан, подібний до такого в негоспіталізованих пацієнтів із ранніми симптомами інфекції SARS-CoV-2, що підтримує застосування відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 і в амбулаторних пацієнтів із COVID-19.

У дослідженні N. Pegico та співавт. (2022) було апробовано протокол лікування COVID-19 у домашніх умовах на основі раннього призначення відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2. Участь у дослідженні взяли дві когорти пацієнтів із COVID-19, стандартизовані за базовими демографічними та клінічними показниками (вік, стать, супутні захворювання, наявність ожиріння, симптоматика COVID-19). Одна з когорт підлягала амбулаторному лікуванню відповідно до запропонованих рекомендацій (група рекомендованого лікування), інша – амбулаторному лікуванню на власний розсуд сімейного лікаря (група контролю). Хворих, котрі потребували невідкладної госпіталізації, було виключено з випробування. Первинною кінцевою точкою був час (у днях) із моменту початку лікування до зникнення провідних симптомів хвороби (гарячка, задишка та/або показник $SpO_2 >94\%$, кашель, нежить, біль (міалгія, артралгія, біль у грудях, головний біль, біль у горлі), запаморочення, нудота, блювання або пронос, синдром сухого ока чи почервоніння очей). Також було оцінено низку вторинних кінцевих точок і побічні ефекти.

Хоча медіана часу до зникнення провідних симптомів хвороби в групі рекомендованого лікування була більшою, ніж у групі контролю (18 проти 14 днів; $p=0,033$), рекомендованому лікуванню було притаманне зменшення ризику госпіталізації. Так, у групі рекомендованого лікування госпіталізували лише 2 із 90 (2,2%) учасників, натомість у групі контролю – 13 з 90 (14,4%). Медіана тривалості госпіталізації також була меншою в групі рекомендованого лікування порівняно з групою контролю, хоча різниця не досягла рівня значимості, ймовірно, у зв'язку з невеликою кількістю госпіталізованих хворих у першій групі (22,0 (7,0-37,0) проти 32,5 дня (15,0-56,5); $p=0,465$). Менші показники частоти та тривалості госпіталізації у групі рекомендованого лікування супроводжувалися меншими кумулятивними витратами на терапію (28,3 проти 296,2 тис. євро).

У групі рекомендованого лікування відносно селективний інгібітор ЦОГ-2 (німесулід або целекоксиб) отримували 66 з 90 пацієнтів, у контрольній – жоден хворий. Половина пацієнтів групи контролю отримувала парацетамол, інші учасники – кетопрофен або ібупрофен. Кортикостероїди призначалися 30% хворих групи рекомендованого лікування і 9,2% учасників контрольної групи. Учасники групи рекомендованого лікування також частіше отримували антибіотики й антикоагулянти.

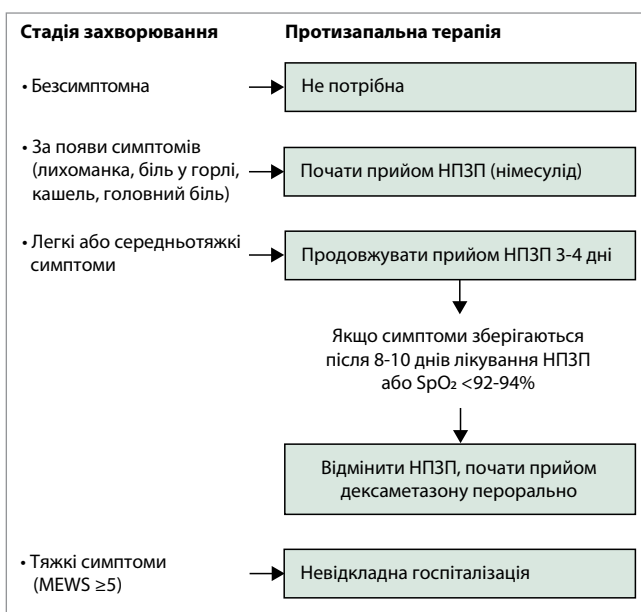


Рис. 3. Протизапальна терапія в домашніх умовах у дорослих пацієнтів із COVID-19 залежно від стадії захворювання

Примітка: MEWS (Modified Early Warning Score) – міжнародна універсальна шкала, яка враховує частоту дихання, сатурацію кисню (SpO_2), частоту серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск і свідомість.

Усі пацієнти обох груп досягли повної ремісії, однак симптоми на кшталт аносмії, агевзії/дизгевзії, відсутності апетиту та швидкої стомлюваності після завершення дослідження утримувалися в меншій частині хворих групи рекомендованого лікування (23,3 проти 73,3% учасників групи контролю; $p<0,0001$).

Отже, в цьому обсерваційному дослідженні було продемонстровано, що раннє лікування COVID-19 у домашніх умовах із першочерговим призначенням відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 повністю запобігає потребі в госпіталізації щодо прогресування до тяжкого перебігу хвороби – найвагомішої клінічної кінцевої точки. Застосування запропонованого алгоритму зменшувало загальну тривалість стаціонарного лікування та витрати на його проведення на 90%.

Кортикостероїди на ранній стадії COVID-19

На підставі доказів, отриманих під час попередніх спалахів коронавірусної інфекції (SARS, MERS), застосування системних кортикостероїдів на початку пандемії COVID-19 не схвалювалося через потенційний ризик вторинних інфекцій, віддалених ускладнень і подовженого кліренсу вірусу. Однак дослідження RECOVERY (2021) показало знижену смертність у разі призначення дексаметазону в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які потребували механічної вентиляції легень або кисневої терапії. На підставі цих результатів Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала використовувати системні кортикостероїди в пацієнтів із тяжким або критичним перебігом COVID-19. Утім, дані щодо застосування цих лікарських засобів на початковій стадії COVID-19, коли пацієнти лікуються вдома, є досить обмеженими. Системні кортикостероїди виявляють потужний імуносупресивний ефект, який може бути корисним у пізній запальній фазі тяжкої COVID-19, але на ранній стадії захворювання можуть завдавати шкоди через пригнічення противірусної відповіді макроорганізму.

Обговорення та висновки

На сьогодні було запропоновано декілька настанов з лікування легкої або середньотяжкої COVID-19 у домашніх умовах, які передбачають призначення на початковому етапі протизапальних препаратів. З-поміж НПЗП зазвичай рекомендуються відносно селективні інгібітори ЦОГ-2, у деяких протоколах також згадується парацетамол. Проте слід пам'ятати, що парацетамол практично не має протизапальної активності та навіть у низьких дозах знижує рівні глутатіону в плазмі і тканинах, що може погіршувати перебіг COVID-19.

Запропонований N. Pegico та співавт. алгоритм протизапальної терапії ранніх симптомів COVID-19 (рис. 3) є патофізіологічно обґрунтованим і був

Таблиця. Рекомендації з протизапальної терапії ранніх симптомів COVID-19 у дорослих пацієнтів

	Коли призначати	Доза	Тривалість лікування
НПЗП			
Відносно селективні інгібітори ЦОГ-2 – перший вибір			
Німесулід	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	100 мг перорально 2 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 12 днів
Целекоксиб	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	Початкова доза 400 мг перорально, потім друга доза 200 мг у перший день; у наступні дні 200-400 мг 1 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 12 днів
Альтернативні НПЗП			
Ібупрофен	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	400 мг перорально 2 р/день	3-4 дні
АСК	За появи симптомів (лихоманка) або за наявності протипоказань до призначення німесуліду чи целекоксибу	500 мг перорально 2 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 8 днів
Кортикостероїди			
Дексаметазон*	Якщо симптоми зберігаються після 8-10 днів лікування НПЗП або $SpO_2 <92-94\%$	8 мг перорально 3 дні, потім 4 мг 3 дні, далі 2 мг 3 дні	Тривалість лікування залежить від клінічного перебігу захворювання
Примітка: * на початку терапії кортикостероїдами слід відмінити НПЗП.			

успішно апробований у умовах реальної клінічної практики Італії. Ці рекомендації базуються на трьох головних принципах:

- на самому початку симптомів лікування проводити в домашніх умовах;
- розпочинати протизапальну терапію якомога раніше після звернення пацієнта до сімейного лікаря (без очікування результатів дослідження мазка з носоглотки);
- покладатися на НПЗП, особливо на відносно селективні інгібітори ЦОГ-2, як-от німесулід чи целекоксиб.

Схожа селективність німесуліду та целекоксибу щодо ЦОГ-2 обґрунтовують їх застосування як НПЗП першого вибору для раннього амбулаторного ведення COVID-19 (табл.). Зокрема, німесуліду притаманна низка корисних у лікуванні COVID-19 ефектів (протизапальний, антипіретичний, знеболювальний, антиоксидантний), які було багаторазово продемонстровано під час проведення різноманітних експериментальних і клінічних досліджень. Відносна селективність німесуліду щодо ЦОГ-2 (препарат пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1) забезпечує нижчий ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з неселективними НПЗП, а також відсутність вираженої кардіоваскулярної токсичності, притаманної високоселективним інгібіторам ЦОГ-2.

У випадках непереносимості або протипоказань до призначення цих відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 альтернативними НПЗП є ібупрофен та АСК. Лікування НПЗП має тривати 3-4 дні, але, якщо симптоми зберігаються, його продовжують максимум до 8-12 днів за відсутності протипоказань. У пацієнтів віком від 65 років лікування НПЗП має бути якомога коротшим, водночас особливу увагу слід приділяти достатній гідратації. Целекоксиб не показаний для застосування дітям, натомість німесулід можна застосовувати в дітей віком від 12 років.

Загалом дослідження та дані літератури свідчать, що протизапальна терапія, особливо відносно селективними інгібіторами ЦОГ-2, є дуже важливою складовою ведення амбулаторних пацієнтів із початковими симптомами COVID-19, оскільки зменшення вираженості цих проявів захищає від прогресування до тяжкого захворювання, яке зрештою потребуватиме госпіталізації.

РЕСПИКС® СПРЕЙ

ОДНЕ РІШЕННЯ

- ✓ при кашлю
- ✓ при болю в горлі



ПОЛЕГШУЄ КАШЕЛЬ НА 6-12 ГОДИН¹

ЗМЕНШУЄ БІЛЬ У ГОРЛІ ЧЕРЕЗ 15 ХВ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ – ДО 3 ГОДИН²

РЕКОМЕНДАЦІЯ РЕСПИКС® СПРЕЙ ДОЗВОЛЯЄ ЗМЕНШИТИ КІЛЬКІСТЬ ПРИЗНАЧЕНИХ МЕДИКАМЕНТІВ

**Амброксолу гідрохлорид 5%
1 струмінь = 0,2 мл розчину
= 10 мг амброксолу¹**



**Стандартна доза для дітей
від 12 років та дорослих:
3 струмені x 3 – 4 рази на добу¹**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Респікс®Спрей.

² Сучасний погляд на лікування захворювань дихальних шляхів // Новини медицини та фармації №1 (713), 2020.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших заходах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомтесь з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Респікс® Спрей (Р.П. UA12305/01/01; термін дії: необмежений з 17.01.2018 р.). Виробник: Ай Ті Сі ПРОДАКШН С.Р.Л., Італія. Заявник: ОРГАНОСІН ЛАЙФСАЄНСІЗ (ЕФ ЗЕТ І), ОАЕ. Категорія відпуску: без рецепта. Лікарський засіб має протипоказання та особливості застосування. Дозволений для застосування дітям з 12 років. Уповноважений представник заявника в Україні: ТОВ «ОРГАНОСІН ЛТД», 03022, м. Київ, вул. Академіка Книшова (Амурська), 6-Л. Електронна пошта: office@organosyn.com.ua | www.organosyn.com.ua

Підписано до друку: серпень 2024р. Строк дії промоційного матеріалу: 1 (один) рік.

ORGANOSYN

М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Результати застосування амброксолу у формі спрею: як один препарат вирішує багато питань

Амброксол – відомий муколітичний засіб, що вже майже пів століття застосовується в лікуванні респіраторних захворювань. Цікаво, що амброксол здатен індукувати автофагію, що робить його потенційним кандидатом у засоби для патогенетичного лікування не тільки бактеріальних, а й вірусних інфекцій, у тому числі коронавірусної хвороби (COVID-19) (Alkotaji M., 2020).



М.М. Кочуєва

Автори дослідження (зокрема): О.Д. Галька, терапевт, СП МП № 2, м. Івано-Франківськ; І.М. Дитко, терапевт дільничий, Калуський міський центр ПМСД; М.В. Бадик, терапевт, КНП ЦПМД РСР, смт Рожнятів; І.П. Семен, сімейний лікар, КНП «Рогатинський ЦПМСД»; І.Б. Демків, терапевт, КМЦ ПМСД, м. Калуш; Н.А. Дмитрів, сімейний лікар, ЗПСМ КНП ЦПМД ДМР, м. Долина; О.А. Голубовська, лікар-терапевт, Калуський міський центр ПМСД; В.А. Атаманова, сімейний лікар, Мисьна поліклініка № 4, м. Хмельницький; С.Д. Мочилін, КП ЦПМСД, м. Славута; К.М. Мороз, КУ «Амбулаторія № 6» ЦПМСД № 3, м. Одеса; О.М. Білошицький, КУ «Балтський центр ПМСД» Балтської міської ради Одеської області.

Амброксолу, як і його попереднику бромгексину, притаманний мукорегуляторний вплив, підтверджений у клінічних дослідженнях. Проте структурні відмінності молекули амброксолу забезпечують його додаткові опосередковані фармакологічні властивості, в т. ч. здатність стимулювати вироблення сурфактанту, протизапальну дію (за рахунок зменшення вмісту метаболітів арахідонової кислоти та прозапальних цитокінів), антиоксидантний вплив, підсилення локального власного захисту, спрямованого на пригнічення реплікації бактерій і вірусів. Опосередкована противірусна дія амброксолу може бути також обумовлена активацією природних інгібіторів протеаз, а антибактеріальна – здатністю цього муколітика порушувати структуру мікробної біоплівки. Крім описаних вище ефектів, амброксол полегшує виведення слизу, сприяючи продуктивному кашлю та активуючи мукоциліарний транспорт (Kanter A. et al., 2020; Alkotaji M., 2020; Cazan D. et al., 2018).

Амброксол має швидкий ефект, що вигідно відрізняє його від муколітиків-цистеїнів: так, амброксол починає виявляти муколітичні властивості вже протягом 30 хв після прийому (ацетилцистеїн – через 60 хв, карбоцистеїн – через 120 хв, а ердостеїн – аж на 4-ту добу).

Амброксолу притаманні й місцеві анестезувальні властивості. Ця речовина впродовж десятиліть застосовується для лікування хвороб дихальної системи, включаючи гострий фарингіт (Souza R. et al., 2019). Анастезувальний ефект амброксолу при топічному застосуванні досягається вже через 15 хв та триває у межах 2 год (de Mey C. et al., 2015).

У Франції, Італії, Ірландії, Австрії, Іспанії, Греції і на Кіпрі амброксол зареєстрований та активно застосовується у формі оромукозального/орального спрею – як місцевий анестетик для симптоматичного лікування болю в горлі; у Португалії, Чехії та Словенії – як муколітик при бронхолегеневих захворюваннях. В Україні ж

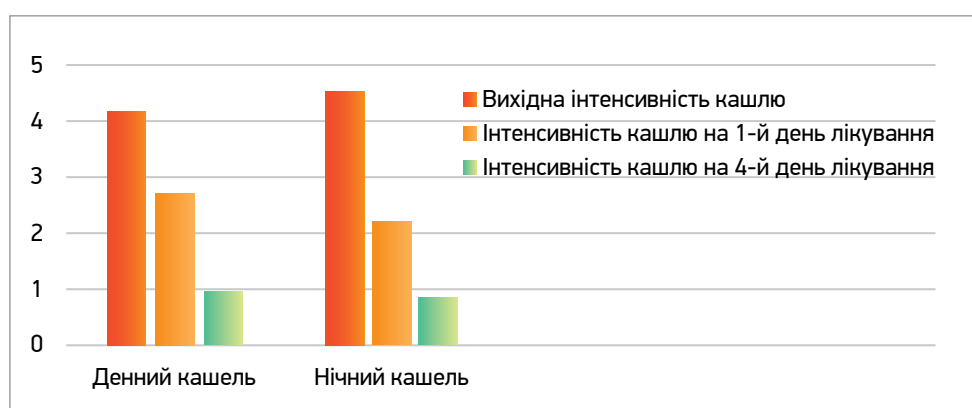


Рис. 1. Динаміка інтенсивності денного та нічного кашлю в пацієнтів, які отримували лікування Респік® Спреєм (у балах)

наявний інноваційний 5% розчин амброксолу у вигляді дозованого спрею (Респік® Спрей, виробник – «Ай Ти Сі ПРОДАКШН, С.Р.Л.», Італія), що має одночасно два ці показання. Відповідно до офіційної інструкції, Респік® Спрей показаний: 1) для лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушеннями утворення та виведення слизу; 2) для полегшення вираженого болю в горлі при неускладнених респіраторних захворюваннях у дорослих. Продемонстровано, що спреї амброксолу здатні знижувати інтенсивність кашлю потужніше, ніж розчин для перорального застосування (на 5,7±2,09 проти 5,2±2,04 бала за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ); $p=0,012$). Крім того, застосування спрею супроводжується більш високими показниками прихильності до лікування, ніж при використанні перорального розчину (100 проти 81%; $p<0,0001$) (Cheng L. et al., 2023). Спрей амброксолу має й інші переваги, зокрема зручність у використанні, гнучкість режиму застосування, малу кількість допоміжних речовин. Під час упорскування спрею розсіюється ефективна кількість активної речовини, що дозволяє мінімізувати потенційні побічні дії та протягом тривалого часу підтримувати достатній рівень амброксолу на поверхні слизової оболонки горла (de Mey C. et al., 2015).

Для підтвердження ефективності та безпеки Респік® Спрею було проведено постмаркетингове обсерваційне

спостереження в умовах амбулаторного лікування.

Пацієнти та методи

Спостереження складалося з 2 частин: за участю пацієнтів із переважно денним та/або нічним кашлем і за участю хворих із болем у горлі. В дослідженні взяли участь особи віком від 12 до 60 років із відповідними скаргами та діагнозами, що передбачали застосування амброксолу гідрохлориду. Критерії виключення: вік <12 років (за умови призначення препарату Респік® Спрей щодо вологого кашлю) та >60 років (за призначення препарату Респік® Спрей щодо болю в горлі); вагітність, лактація; печінкова та/або ниркова недостатність; анамнестичні дані про алергічні реакції на амброксол або будь-які допоміжні речовини, що входять до складу препарату. Респік® Спрей призначався в стандартних дозах: у разі лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу, – по 3 струмені спрею 3 р/добу (відповідає 90 мг амброксолу гідрохлориду), а в разі симптоматичного лікування болю в горлі за неускладнених респіраторних захворювань – по 3 струмені спрею 4 р/добу (відповідає 120 мг амброксолу гідрохлориду). Тривалість лікування в кожному

окремому випадку визначалася лікарем індивідуально.

Дизайн дослідження передбачав суб'єктивну оцінку пацієнтом особливостей лікарської форми у балах від 1 до 10. Усі хворі окремо оцінювали швидкість початку дії, тривалість ефекту, зручність у застосуванні та загальну задоволеність лікуванням Респік® Спреєм, а також зазначали наявність і тяжкість побічних реакцій. У пацієнтів із кашлем додатково проводилася оцінка вираженості окремо денного та нічного кашлю (у балах від 1 до 5, де 0 – відсутність кашлю; 5 – виражений болісний кашель) на момент звернення до лікаря, через 1 день лікування та на 4-й день лікування. Своєю чергою, в пацієнтів із болем у горлі оцінювалася вираженість цього болю за ВАШ (у балах від 0 до 5, де 0 – відсутність болю; 5 – виражений біль) на момент звернення до лікаря, через 1 день лікування та на 3-й день лікування.

Результати

Кашель

Дані щодо пацієнтів із кашлем надали 97 лікарів із різних лікувально-профілактичних закладів України; сумарно проаналізовано анкети 1325 пацієнтів з 14 областей. Діагнози розподілилися так: більшість припадала на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ, 560 осіб; 42,26%), трахеобронхіт (гострий або загострення хронічного, 329 осіб; 24,83%); ларинготрахеїт (гострий чи загострення хронічного, 319 осіб; 24,07%). Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 16 осіб мали лабораторно підтверджений COVID-19, 2 учасники – бронхіальну астму, 11 – загострення ХОЗЛ, 6 – гостру пневмонію.

Середній вік пацієнтів склав $38,66\pm 13,96$ року. Початкова інтенсивність денного кашлю в середньому становила $4,14\pm 4,34$ бала, нічного – $4,44\pm 1,29$ бала. Вже на 1-й день лікування спостерігалось зниження

Продовження на стор. 22.

Результати застосування амброксолу у формі спрею: як один препарат вирішує багато питань

Продовження. Початок на стор. 21.

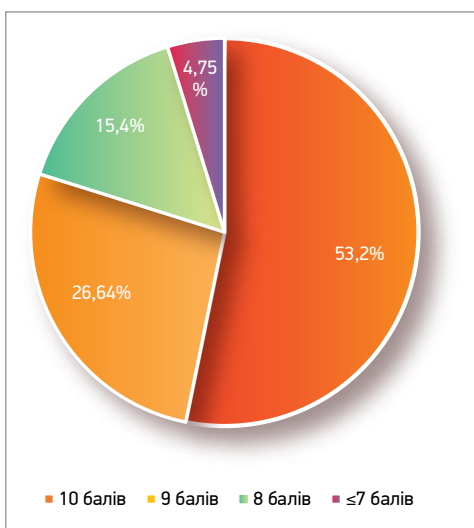


Рис. 2. Розподіл задоволеності пацієнтів із кашлем лікуванням Респікс® Спреєм за бальними оцінками

цих показників до $2,71 \pm 1,31$ бала та $2,18 \pm 1,14$ бала відповідно, а на 4-й день – денного кашлю до $0,93 \pm 0,86$ бала, а нічного – до $0,81 \pm 0,29$ бала (рис. 1). Отже, Респікс® Спрей чинив позитивну дію, сприяючи зменшенню як денного, так і нічного кашлю.

Крім оцінки інтенсивності кашлю, пацієнти також надали свої відповіді щодо задоволеності окремими характеристиками Респікс® Спрею: швидкістю початку дії, тривалістю ефекту, зручністю застосування. В середньому швидкість початку дії Респікс® Спрею учасники дослідження оцінили на рівні $8,54 \pm 1,99$ бала, а тривалість ефекту – на рівні $8,53 \pm 1,46$ бала. Найвищу оцінку швидкості початку дії (10 балів) цьому препарату дав 381 пацієнт (28,75%), на рівні 9 балів цей параметр оцінили 354 учасники (26,72%), 8 балів – 302 хворих (22,79%), ≤7 балів – 288 осіб (21,74%).

За оцінками пацієнтів, Респікс® Спрей є дуже зручним у застосуванні, про що свідчить середня оцінка зручності його застосування на рівні $9,54 \pm 5,17$ бала. Загальна задоволеність лікуванням Респікс® Спреєм в осіб із кашлем складала $9,26 \pm 1,05$ бала. Свою задоволеність від цього терапевтичного засобу оцінили на рівні 10 балів (максимально) 705 (53,2%) пацієнтів, на рівні 9 балів – 353 (26,64%) особи, на рівні 8 балів – 204 (15,40%) особи і ≤7 балів – лише 63 (4,75%) пацієнти (рис. 2). Загалом високу задоволеність лікуванням Респікс® Спреєм (8-10 балів) відзначили 95,24% учасників.

Безпеку лікування кашлю Респікс® Спреєм можна оцінити як високу. Побічні реакції, серед яких сухість у горлі (4), відчуття печіння або першіння у горлі (5), набряк і гіперемія ділянки глотки (3), виникнення швидкоплинного болю в горлі (1), поява висипу неуточненого характеру (1), артеріальна гіпотензія (1), спостерігалися лише в 16 (1,2%) пацієнтів. Усі побічні реакції мали легкий характер і в жодному з випадків не зумовлювали передчасної відміни лікування.

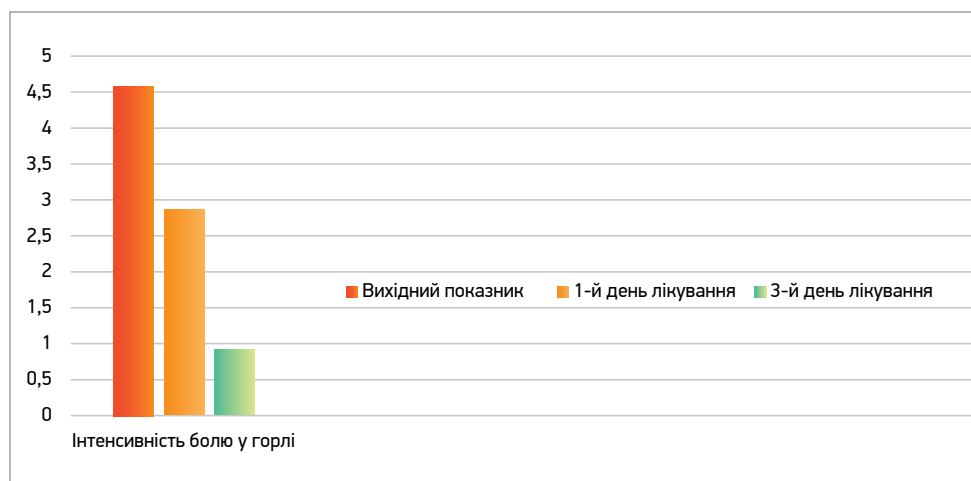


Рис. 3. Динаміка інтенсивності болю в горлі у пацієнтів, які отримували лікування Респікс® Спреєм (у балах)

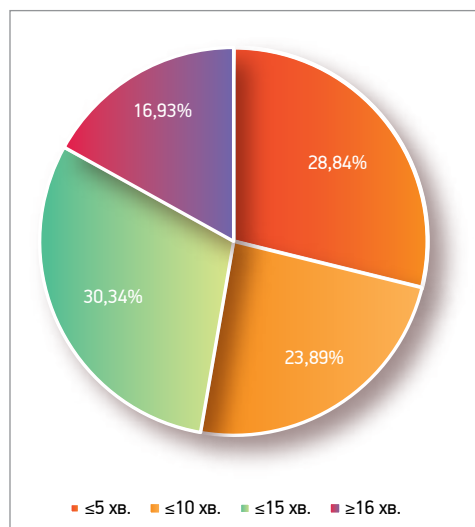


Рис. 4. Швидкість усунення болю в горлі під дією 3 впорскувань Респікс® Спрею

Біль у горлі

Дані щодо пацієнтів із болем у горлі надали 139 лікарів із різних лікувально-профілактичних закладів України; сумарно проаналізовано анкети 1595 пацієнтів з 13 областей України. Найпоширенішу групу діагнозів склали ураження верхніх дихальних шляхів – гострий риносинусит, ларингіт, ларинготрахеїт, фарингіт, назофарингіт, трахеїт, бронхіт (612 осіб; 38,37%). Також часто діагностувалися ГРВІ (578 пацієнтів; 36,34%). Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 5 осіб мали підтверджений

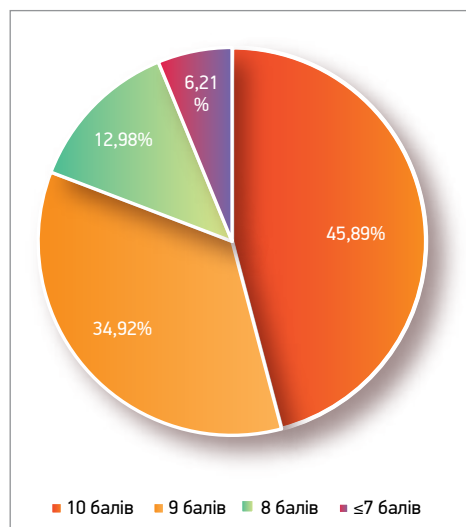


Рис. 5. Розподіл задоволеності пацієнтів із болем у горлі лікуванням Респікс® Спреєм за бальними оцінками

COVID-19, 3 – бронхіальну астму, 14 – ХОЗЛ.

Середній вік пацієнтів був зівставним із показником групи з кашлем і становив $37,28 \pm 12,74$ року. Початкова інтенсивність болю в горлі складала $4,57 \pm 1,93$ бала, однак уже після 1-го дня лікування знижувалася до $2,85 \pm 0,93$ бала, а через 3 дні лікування – до $0,91 \pm 0,88$ бала (рис. 3).

Середній час до початку знеболювальної дії після 3 впорскувань Респікс® Спрею складав $11,94 \pm 7,28$ хв, середня тривалість аналгезії – $3,39 \pm 1,56$ год. 460 (28,84%) учасників

вказали, що Респікс® Спрей забезпечував знеболення горла вже через ≤5 хв, 381 пацієнт (23,89%) повідомив про настання аналгетичного ефекту через ≤10 хв, 484 особи (30,34%) зафіксували усунення болю через ≤15 хв. Лише в 270 хворих (16,93%) ларингофарингеальний біль зник через ≥16 хв. Отже, у 83,07% випадків Респікс® Спрей усував біль у горлі протягом ≤15 хв (рис. 4).

Для повного усунення симптомів пацієнти потребували в середньому $5,48 \pm 1,61$ днів. Загальна задоволеність хворих застосуванням Респікс® Спрею була дуже високою: середній її рівень становив $9,24 \pm 2,56$ бала. Показник задоволеності лікування цим терапевтичним засобом оцінили на рівні 10 балів (щонайбільше) 732 (45,89%) пацієнти, на рівні 9 балів – 557 (34,92%) осіб, на рівні 8 балів – 207 (12,98%) осіб і ≤7 балів – лише 99 (6,21%) пацієнтів (рис. 5). Висока задоволеність лікуванням Респікс® Спреєм (8-10 балів) спостерігалася в 93,77% учасників.

Безпека лікування Респікс® Спреєм серед пацієнтів із болем у горлі також була високою. Побічні реакції спостерігалися лише в 24 (1,5%) пацієнтів, зокрема в 7 осіб спостерігалася сухість слизової оболонки горла (2 учасників зауважили, що застосовували одночасно декілька різних спреїв та/або льодяників для полегшення болю і не впевнені, що сухість у горлі була наслідком застосування саме Респікс® Спрею), в 2 осіб – головний біль, у 9 хворих – відчуття печіння або першіння в горлі, в 1 особи – печія (в анамнезі – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба). Всі побічні реакції мали легкий перебіг і в жодному з випадків не спричинили передчасної відміни лікування.

Отже, в проведеному постмаркетинговому спостереженні було зафіксовано високу ефективність, відмінні показники безпеки та високу задоволеність пацієнтів застосуванням Респікс® Спрею як при болю в горлі, так і при денному / нічному кашлі.

Висновки

Спрею амброксолу притаманна багатогранна терапевтична дія, зокрема муколітична, місцева анестезувальна, антиоксидантна, протизапальна, протівірусна й антибактеріальна. Ці ефекти зумовлюють доцільність застосування амброксолу у формі спрею як для зменшення інтенсивності кашлю, так і для полегшення болю в горлі, а також з метою сприятливого впливу на перебіг низки ГРВІ, збільшення комплаєнтності до лікування та зниження його загальної вартості за рахунок застосування одного препарату для усунення двох проблем: кашлю та болю в горлі. Проведене постмаркетингове спостереження (1325 пацієнтів із денним / нічним кашлем; 1595 хворих із болем у горлі) продемонструвало, що спрею амброксолу («Ай Ті Сі ПРОДАКШН, С.Р.Л.», Італія) ефективно полегшує кашель й усуває біль у горлі, що підтверджують високі показники задоволеності пацієнтів лікуванням (на рівні 8-10 балів за 10-бальною шкалою своє лікування Респікс® Спреєм оцінили 95,24% учасників із кашлем і 93,77% учасників із болем у горлі). Респікс® Спрей добре переносився: жодних побічних реакцій не було зафіксовано в 98,8% пацієнтів із кашлем і в 98,5% пацієнтів із болем у горлі. Жодна з побічних реакцій не виявився тяжкою і не потребувала відміни препарату.

Отже, отримані під час проведення постмаркетингового спостереження результати обґрунтовують доцільність включення Респікс® Спрею до комплексної терапії захворювань дихальної системи, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу, а також болем у горлі. В умовах реальної клінічної практики Респікс® Спрей демонстрував відмінні показники ефективності та безпеки, а також високий рівень задоволеності пацієнтів.

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!



Австрійська клініка Wiener Privatklinik – лідер у лікуванні онкології та високотехнологічній медицині



Wiener Privatklinik – одна з провідних приватних медичних установ Європи, яка має багаторічний досвід у діагностиці та лікуванні складних захворювань, зокрема онкологічної патології. Її бездоганна репутація та успішна клінічна практика привертають увагу лікарів, медичних спеціалістів і пацієнтів з усього світу, включаючи Україну. Далі розповімо детальніше про особливості роботи клініки, її інноваційний підхід до лікування та переваги для пацієнтів і медичної спільноти.



▶ Багаторічний досвід клініки Wiener Privatklinik

Клініка Wiener Privatklinik була заснована у Відні понад 150 років тому і з того часу стала символом високоякісного медичного обслуговування. Багаторічна історія клініки є свідченням її надійності та ефективності, що підтверджується тисячами успішних випадків лікування пацієнтів з різними захворюваннями. Особливий акцент в клініці робиться на персоналізованому підході до кожного пацієнта, який ґрунтується на новітніх медичних дослідженнях та міжнародних стандартах лікування. Клініка пропонує широкий спектр послуг, охоплюючи майже всі медичні спеціалізації, але основним напрямком залишається лікування онкологічних захворювань. Багаторічний досвід у поєднанні з постійними інноваціями робить Wiener Privatklinik лідером у галузі лікування онкології. У клініці лікують рак молочної залози, легенів, шлунково-кишкового тракту, передміхурової залози, шкіри та інші менш поширені види онкологічних захворювань. Для кожного виду онкології розробляються індивідуальні схеми лікування, які враховують не тільки тип пухлини,

а й загальний стан здоров'я пацієнта, генетичні фактори та інші індивідуальні особливості.

У клініці застосовуються найсучасніші методи лікування, серед яких таргетна терапія, імунотерапія, хімотерапія та радіотерапія. Також важливе місце займає інтервенційна радіологія, що дозволяє проводити лікування мінімально інвазивними методами, значно знижуючи навантаження на організм пацієнта. Такий підхід допомагає досягати високих результатів у боротьбі з раком і зменшувати побічні ефекти від лікування.

▶ Досвідчені спеціалісти та міждисциплінарні консиліуми

Wiener Privatklinik відома своїм високопрофесійним медичним персоналом, до складу якого входять провідні фахівці Європи. Багато з них мають значний досвід роботи у провідних медичних закладах світу та є авторами численних наукових публікацій. У клініці працюють лікарі, які спеціалізуються на онкології, кардіології, хірургії, ортопедії, гастроентерології та інших напрямках медицини. Однією з ключових переваг клініки є проведення

міждисциплінарних консиліумів. Це означає, що кожен випадок захворювання розглядається групою спеціалістів з різних галузей медицини. Такий підхід забезпечує максимально точну діагностику та вибір найефективнішої стратегії лікування. Особливо це важливо при лікуванні онкологічних захворювань, де необхідно враховувати безліч чинників для досягнення найкращих результатів.

▶ Лікарі Wiener Privatklinik – лідери галузі



Головний лікар клініки – професор Крістоф Зелінські, досвідчений та емпатійний, справжній експерт своєї галузі. Він директор Центральноєвропейського онкологічного центру Wiener Privatklinik, спеціалізується на медичній онкології та клінічній імунології. Також у клініці практикують доценти і професори медицини, спеціалісти у вузьких галузях, які є членами міжнародних

медичних організацій і консилиумів. Саме завдяки відомим на всю Європу лікарям клініка є переможницею багатьох конкурсів серед медичних закладів. У клініці є спеціалісти з різних напрямів медицини, тож пацієнти можуть бути певні, що їм у найкоротший термін буде надано кваліфіковану допомогу за найвищими стандартами.

Високотехнологічне обладнання: новий рівень лікування

Однією з головних складових успіху клініки Wiener Privatklinik є використання найсучаснішого медичного обладнання. Клініка оснащена передовими діагностичними та лікувальними системами, які дозволяють проводити високоточні операції та мінімально інвазивні втручання. Серед обладнання, яке використовується в клініці, можна виділити системи для променевої терапії останнього покоління, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, позитронно-емісійну комп'ютерну томографію, роботизовану хірургічну систему Da Vinci Intuitive та інші сучасні технології. Це дозволяє не тільки точно діагностувати захворювання на ранніх стадіях, але й здійснювати оперативне лікування з мінімальним ризиком для пацієнта. Наприклад, сучасна радіотерапія дозволяє впливати виключно на пухлину, не пошкоджуючи здорові тканини, що значно знижує побічні ефекти.

Висока якість діагностики

Діагностика у Wiener Privatklinik відповідає найвищим стандартам сучасної медицини. Точність діагнозу є ключовою для ефективного лікування, особливо в онкології. Клініка використовує весь спектр сучасних діагностичних методів: від ультразвукових досліджень до передових молекулярно-генетичних тестів. Окрім цього, велика увага приділяється попередній діагностиці та скринінговим програмам, що дозволяють виявляти захворювання на ранніх стадіях, коли лікування є найбільш ефективним.

Полегшена реабілітація завдяки технологіям

Однією з важливих переваг клініки є полегшена реабілітація пацієнтів після складних операцій або терапевтичних процедур. Це стає можливим завдяки використанню високотехнологічного обладнання та інноваційних методів лікування. Операції, які виконуються в клініці, є мінімально інвазивними, що дозволяє пацієнтам швидше відновлюватися та повернутися до нормального життя. Також у клініці доступні спеціальні реабілітаційні програми, розроблені для кожного пацієнта індивідуально. Це включає фізіотерапію, спеціальні вправи, консультації з психологами та дієтологами, що допомагає пацієнтам відновити сили і покращити якість життя після лікування.

Визнання на міжнародному рівні

Wiener Privatklinik відома не тільки в Австрії, а й в усій Європі. Її високий рівень послуг, багаторічний досвід та інноваційні підходи до лікування принесли клініці безліч міжнародних нагород. Зокрема, клініка була відзначена за високу якість медичного обслуговування, передове обладнання та успішну боротьбу з онкологічними захворюваннями. Wiener Privatklinik співпрацює з багатьма міжнародними організаціями, що дозволяє постійно вдосконалювати медичні практики та впроваджувати нові методики лікування. Високі стандарти роботи роблять цю клініку привабливим вибором для пацієнтів з усього світу.



Досвід лікування українських пацієнтів

За останні роки клініка Wiener Privatklinik набула значного досвіду у лікуванні українських пацієнтів. Особливо це стосується онкології, адже українські пацієнти часто звертаються до клініки з проханням про високоякісну діагностику та терапію. Співпраця з українськими лікарями дозволяє клініці надавати пацієнтам всебічну підтримку та консультації щодо подальшого лікування в Україні після повернення.

Онлайн-діагностика та послуга «Друга думка»

Клініка також пропонує зручний сервіс онлайн-діагностики та отримання другої думки стосовно діагнозу. Це дозволяє пацієнтам, які не можуть приїхати до Відня, отримати кваліфіковану консультацію від провідних європейських фахівців. Онлайн-консультації особливо важливі для пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які потребують експертного огляду та підтвердження діагнозу.

Wiener Privatklinik – одна з провідних клінік Європи, яка пропонує високоякісні медичні послуги, особливо у сфері онкології. Високотехнологічний персонал, новітнє обладнання, індивідуальний підхід до кожного пацієнта та багаторічний досвід лікування роблять цю віденську клініку надійним партнером для медичних спеціалістів і пацієнтів з усього світу, в тому числі з України.



Інноваційні рішення у фітотерапії гострого бронхіту

Загалом визнається, що розмежувати гострий кашель, спричинений гострим бронхітом та/або ГРІ, практично неможливо: «Поширеність кашлю, зумовленого ГРІ, перевищує 83% протягом перших двох днів захворювання, й оскільки застуда та гострий бронхіт мають багато спільних симптомів, то клінічно диференціювати гострий і хронічний бронхіт і застуду складно, а подекуди взагалі неможливо» (Braman S.S., 2006). Ця клінічна проблема добре відома та визнається не тільки в рекомендаціях, а й у клінічних публікаціях (Albert R.H., 2010) і звітах рандомізованих клінічних досліджень (РКД) (Fischer J., Dethlefsen U., 2013).

Гострий бронхіт є однією з найчастіших причин, які змушують пацієнтів звертатися по амбулаторну медичну допомогу. Часто він розвивається під час перебігу ГРІ, з переважним симптомом у вигляді сухого чи продуктивного кашлю (Fischer J., Dethlefsen U., 2013). У здорових дорослих людей гострий бронхіт є самообмежувальним захворюванням, яке характеризується настанням самостійного одужання. Середня тривалість основного симптому гострого бронхіту – кашлю – в дорослих становить 14 днів (Albert R.H., 2010). Однак у дітей гострий кашель може тривати в середньому 25 днів (Matthew T., Vodicka T.A., Blair P.S. et al., 2013).

Незважаючи на те що гострий бронхіт є захворюванням, для котрого характерне самостійне одужання, він пов'язаний зі значним тягарем симптомів для хворих і з високим фінансовим навантаженням на суспільство переважно через тимчасову непрацездатність дорослих і пропуски шкільних занять дітьми. Більше того, є дані про те, що в понад 85% випадків гострий бронхіт «лікують» антибіотиками, котрі

чинять дуже незначний вплив на одужання (Butler C.C., Hood K., Verheij T. et al., 2009). При цьому непотрібне та неконтрольоване використання антибіотиків у разі гострого бронхіту спричиняє зростання антибіотикорезистентності (Antibiotic resistance: a final warning. Lancet, 2013).

Досі не існує доказів, отриманих у РКД, щодо ефективності при гострому бронхіті синтетичних препаратів, на відміну від низки рослинних компонентів.

Якість лікарських засобів (ЛЗ) посідає центральне місце в системі охорони здоров'я та є питанням національної безпеки будь-якої держави (WHO, 2023). Забезпечення якості ЛЗ має поширюватися значно за межі їхнього виробництва та розумітися як всебічна концепція, що охоплює увесь життєвий цикл ЛЗ – від створення молекули до застосування конкретним пацієнтом. Особливо важливу та складну проблему становить якість фітопрепаратів, що зумовлено низкою особливостей їхнього складу, виробництва, застосування та прояву фармакотерапевтичної активності (Calixto J.B., 2000).

Світовим флагманом фітотерапії є компанія «Біонорика СЕ», яка забезпечує ефективність і безпеку своїх засобів за допомогою концепції Quality-by-Design, тобто системного підходу до розробки, заснованому на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу. Яскравим прикладом реалізації цього підходу в створенні фітопрепаратів є концепція фітонінгу, яка об'єднує дослідження механізмів дії компонентів рослин із використанням інноваційних технологій і сучасних наукових методів (англ. phyto – рослина, engineering – розробка, технологія (Зупанець К.О., Ратушна К.Л., 2023).

Унікальним прикладом системного застосування принципів фітонінгу вже протягом багатьох років є препарат Бронхипрет®. Бронхипрет® у формі сиропу (BNO 1201) містить рідкий екстракт трави чебрецю і листя плюща, а Бронхипрет® у формі таблеток (BNO 1205) – сухий екстракт трави чебрецю та сухий екстракт коренів первоцвіту, Бронхипрет® у формі розчину (BNO 1200) містить рідкий екстракт трави чебрецю і листя плюща. У рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях Бронхипрет® продемонстрував перевагу над плацебо в усуненні симптомів бронхіту вже на 4-ту добу. Ці дослідження довели, що Бронхипрет® в обох формах зменшував частоту нападів кашлю на 50% від початкового рівня на 2 дні швидше, ніж плацебо. Частка хворих, що не відповіли на лікування на 10-ту добу, в групі Бронхипрету була в 3,5 раза меншою, ніж у групі плацебо (Kemmerich B. et al., 2006; 2007).

Вагомі докази клінічної ефективності зумовили те, що Бронхипрет® у Німеччині неодноразово було внесено до національних настанов із лікування кашлю і бронхіту з високим рівнем рекомендації, при цьому зазначено, що наукові докази щодо Бронхипрету не можна екстраповувати на інші екстракти, вироблені іншими виробниками на основі тих самих ботаничних видів, оскільки на фітохімічний склад фітопрепарату впливають як особливості сировини, так і сукупність виробничих процесів. Наприклад, для виготовлення екстракту первоцвіту, який входить до складу Бронхипрету, використовуються винятково компоненти, вільні від приміну, – хінолової сполуки, здатної спричинити алергічні реакції (Зупанець К.О., Ратушна К.Л., 2023).

Згідно з польським протоколом лікування кашлю препарат Бронхипрет® забезпечує синергізм дії рослин і дозволяє використовувати менші дози, покращуючи профіль безпеки за умови збереження високої терапевтичної ефективності в дитячій практиці. Препарат зупиняє напади сухого кашлю, обмежує продукцію густого секрету, зменшує його в'язкість і поверхневий натяг, розширює просвіт бронхіального дерева, полегшує відкашлювання. Обсерваційні до-

слідження, проведені за участю >7000 осіб із гострим бронхітом, продемонстрували, що Бронхипрет® був більш клінічно ефективним та мав кращий профіль безпеки порівняно з амброксомом і N-ацетилцистеїном (Ismail Ch. et al., 2003). Він здатний заспокоювати напади сухого кашлю, чинити подвійний вплив на вірус-індуковане запалення за рахунок противірусного та протипалючого ефектів рослинної композиції.

Важливим аспектом якості Бронхипрету (насамперед у часто вживаній у педіатрії формі сиропу) є безпека його використання, обумовлена відмінним профілем переносимості активних фармакологічних інгредієнтів і відсутністю допоміжних складників, потенційно здатних чинити кумулятивні ризики. Так, допоміжними компонентами сиропу Бронхипрет® є калію сорбат, мальтит, моногідрат лимонної кислоти, гідроксипропілбетадекс та етанол у безпечній кількості. Мальтит вважається одним із найбезпечніших і неалергенних підсолоджувачів, а також має низький глікемічний індекс, що дозволяє використовувати його пацієнтам із цукровим діабетом (під наглядом лікаря). Калію сорбат і моногідрат лимонної кислоти виконують функцію консервантів; обом цим речовинам притаманний високий ступінь безпеки. Своєю чергою, гідроксипропілбетадекс також продемонстрував безпеку в дослідженнях токсичності, що обумовило його схвалення для застосування в харчових продуктах і фармацевтичних препаратах для перорального застосування. Крім того, в складі екстракту чебрецю наявний тимол, який є додатковим природним консервантом, що робить Бронхипрет® унікальним «самоконсервувальним» препаратом. Етиловий спирт у складі сиропу виконує функцію розчинника; його вміст відповідає міжнародним настановам (Zupanets K. et al., 2021). Під час проведення клінічних досліджень переносимість Бронхипрету було оцінено як хорошу / дуже хорошу в 96,5% випадків, а частота побічних ефектів, що були винятково нетяжкими, становила 0,2%.

Ґрунтовна доказова база та увесь накопичений клінічний досвід підтверджують переваги застосування препарату Бронхипрет® для лікування гострого бронхіту та запальних захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем з утворенням в'язкого мокротиння, що забезпечуються завдяки відхаркувальній, протизапальній, спазмолітичній і противірусній дії (Зупанець І.А., Сахарова Т.С., Отрішко І.А. та ін., 2020; Zupanets K.O., Sakharova T.S., Bezugla N.P. et al., 2022). При цьому Бронхипрет® забезпечує низку ефектів, які є надзвичайно цінними для пацієнтів, а саме: полегшення відкашлювання (Seibel J., Pergola C., Wertz O., 2015), усунення запалення (Seibel J., Wonnemann M., Wertz O. et al., 2018), зменшення нападів кашлю (Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H., 2006; Kemmerich B., 2007).

Підготувала Лариса Стрільчук

Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель Кашель

Розчин

Бронхипрет®



- 1) Екстраційний та висококонцентрований!
- 2) Для дорослих та дітей від 6 років²
- 3) Має незаперечну економічну перевагу

Бронхипрет® увійшов до німецького протоколу лікування кашлю 2021 року (3,4)

синергізм + висока концентрація =

1) концентрація діючих речовин у Бронхипрет® розчин майже в 3 рази вища, ніж у Бронхипрет® сироп
2) Інструкція до препарату
3) DEGAM S3-Leitlinie Husten, AWMF-Registemummer 053-013, Stand Juni 2021; Therapieempfehlung bei akutem Husten für Thymian-Efeu/Prmel-Kombinationen, S.38
4) Німецьке товариство загальної медицини та сімейної медицини, Настанова S3, Гострий та хронічний кашель, червень 2021 р., Рекомендації щодо лікування гострого кашлю комбінованим чином, площа та примітки, ст. 38
Бронхипрет® розчин, Р.Л. № UA/8673/01/01 від 23.10.2018, зі змінами від 09.04.2020 № 824 ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



Мільярди людей у всьому світі споживають недостатньо мікроелементів, критично важливих для здоров'я

Згідно з новим дослідженням, проведеним ученими з Гарвардської школи громадської охорони здоров'я імені Чана Каліфорнійського університету в Санта-Барбарі та Глобального альянсу за покращене харчування, понад половина населення світу споживає недостатньо необхідних для здоров'я нутрієнтів. Це перше дослідження, яке надає глобальні оцінки недостатнього споживання 15 мікроелементів, критичних для здоров'я людини. Дефіцити в харчуванні є однією з найпоширеніших проблем громадського здоров'я у всьому світі; кожен дефіцит має свої наслідки для здоров'я: від підвищеної сприйнятливості щодо інфекційних захворювань до проблем із виношуванням потомства.

Дослідники використали дані Глобальної бази даних про дієти, щоб порівняти харчові потреби з надходженням нутрієнтів серед населення 185 країн. Усі результати вчених є у вільному доступі. Науковці розподілили населення на чоловіків і жінок, які належать до 17 вікових груп: від 0 до >80 років. Оцінювалося надходження 15 вітамінів і мінералів: кальцій, йод, залізо, рибофлавін (B₂), фолат (B₉), цинк, магній, селен, тіамін (B₁), ніацин (B₃ або PP), а також A, B₆, B₁₂, C і E.

Недостатнє споживання особливо поширене для йоду (68% населення світу), вітаміну E (67%), кальцію (66%) і заліза (65%). Понад половина людей споживають недостатньо рибофлавіну, фолієвої кислоти та вітамінів C і B₆. Споживання ніацину було найближчим до достатнього: 22% населення планети споживали недостатні рівні, далі було надано інформацію щодо тіаміну (30%) і селену (37%). За оцінками, дефіцити йоду, вітаміну B₁₂, заліза та селену виявилися вищими для жінок, ніж для чоловіків. І навпаки, більше чоловіків споживали недостатньо кальцію, ніацину, тіаміну, цинку, магнію та вітамінів A, C і B₆ (порівняно із жінками).

В Україні чоловіки мають дефіцити споживання магнію, цинку, фолієвої кислоти та вітаміну E, а жінки найбільше страждають від нестачі йоду й вітаміну E. Майже все населення країни не отримує необхідної кількості селену, проте споживає вітаміни A, B₃, B₆ і B₁₂ в адекватних дозах.

Джерело: https://emlab-ucsb.shinyapps.io/global_intake_inaquequacies.

Учені створили розумну маску, що може визначати хімічні речовини у повітрі, що видихається

Професор медичної інженерії Вей Гао з Каліфорнійського технологічного інституту та його колеги розробили прототип розумної маски, яку можна використовувати для моніторингу низки захворювань, у т. ч. респіраторних, як-от астма, ХОЗЛ, інфекції після COVID-19. На відміну від інших масок, котрі відстежують фізичні зміни (наприклад, температуру, вологість або швидкість дихання), новий винахід під назвою EBCage може аналізувати хімічні речовини у повітрі, що видихається, під час дихання людини в реальному часі (EBC – це абревіатура, яка використовується в цій галузі та означає «конденсат повітря, що видихається»). Наприклад, маска може визначати в пацієнтів з астмою рівень нітритів, хімічної речовини, яка свідчить про запалення дихальних шляхів.

Аби вибірково проаналізувати хімічні речовини у повітрі, що видихається, його потрібно спочатку охолодити та сконденсувати в рідину. У клінічних умовах цей етап охолодження виконується за допомогою відер із льодом або громіздких охолоджувачів. Нова маска, навпаки, самоохолоджується. Температура повітря знижується пасивною системою, яка поєднує гідрогелеве охолодження випаровуванням із радіаційним охолодженням. Потім отримана рідина транспортується до датчиків за допомогою маленьких трубочок. На останньому етапі результати аналізу передаються бездротовим зв'язком на персональний телефон, планшет або комп'ютер.

Команда провела низку досліджень на людях (переважно хворих з астмою або ХОЗЛ). Результати показали, що маски точно виявляли біомаркер, який свідчив про наявність запалення в дихальних шляхах пацієнтів. Під час інших експериментів маски точно виявляли рівень алкоголю в крові людей, тобто їх можна застосовувати для перевірки водіїв на вміст алкоголю. Окрім того, винахід потенційно можна використовувати для оцінки рівня сечовини в крові при лікуванні захворювань нирок. Коли видільна функція знижується, побічні продукти білкового обміну, як-от сечовина, накопичуються в крові. Водночас сечовина розпадається до аміаку, рівні якого збільшуються в слині, отже, й у повітрі, що видихається. Нове дослідження показало, що «розумні» маски можуть точно визначати рівні цих речовин, відображаючи рівень сечовини в крові.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adn6471>.

Клінічні дослідження демонструють, що дупілумаб зменшує тяжкість ХОЗЛ для пацієнтів із запаленням 2 типу

Пацієнти, котрі мають ХОЗЛ із запаленням 2 типу, незабаром зможуть отримати доступ до нового препарату – дупілумабу. Під час III фази клінічного дослідження засіб продемонстрував швидке та стійке покращення

стану хворих, про що повідомляють науковці в *New England Journal of Medicine*. Це моноклональне антитіло є першим біологічним препаратом, який покращує клінічні результати при ХОЗЛ. Дані, що підтверджують використання дупілумабу при ХОЗЛ, переглядатимуться Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та медичних засобів США в червні.

Через 12 тиж із початку застосування дупілумабу в дорослих із ХОЗЛ спостерігалось покращення показників захворювання, які вимірювалися значно нижчою річною частотою загострень і суттєво кращою функцією легень, ніж у тих, котрі отримували плацебо. Ефект зберігався впродовж 52-тижневого випробувального періоду. З погляду безпеки кількість побічних ефектів була схожою між групами плацебо та лікування і відповідала визначеному профілю дупілумабу. Дослідженням спільно керували вчені з Англії (Сурья Бхатт, доктор медичних наук Університету Алабами в Бірмінгемі) та Німеччини (Клаус Рабе, доктор медичних наук в *LungenClinic Grosshansdorf*). В експериментах узяли участь 470 пацієнтів у групі дупілумабу та 465 хворих у групі плацебо віком від 40 до 85 років.

ХОЗЛ проявляється кашлем і утрудненим диханням. Традиційно патологію вважали захворюванням, спричиненим переважно нейтрофільним запаленням. Проте від ≈20 до 40% пацієнтів із ХОЗЛ мають запалення 2 типу, яке зазвичай проявляється підвищеним рівнем еозинофілів у крові. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було необхідне з метою підтвердження результатів першого випробування для пацієнтів із ХОЗЛ із кількістю еозинофілів крові 300 клітин на мікролітр або вище та підвищеним ризиком загострення, незважаючи на те що вони отримували максимальну, тобто потрібну інгаляційну терапію. Результати дослідження представили на міжнародній конференції Американського торакального товариства в травні 2024 року в Сан-Дієго, штат Каліфорнія, й одночасно опублікували в журналі *New England Journal of Medicine*.

Джерело: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2401304>.

Прорив у боротьбі з основною причиною грибкової пневмонії

Учені з Медичної школи Університету Тулейна (Новий Орлеан, Луїзіана) розробили нову модель для вивчення грибка, що є причиною пневмонії та який, як відомо, складно культивувати в лабораторії. Дослідники змогли використати точно вирізані шматочки легеневої тканини для вивчення видів *Pneumocystis*, тобто грибка, котрий спричиняє пневмонію. Ця інновація долає головну перешкоду в дослідженні грибків – складність вирощування цього збудника поза живими легенями, тому вчені можуть легше випробувати нові ліки для боротьби з інфекцією. Нещодавно Всесвітня організація охорони здоров'я включила цей грибок до списку 19 головних грибкових патогенів.

Пневмоцистна пневмонія є виснажливою хворобою для людей з ослабленим імунітетом, особливо хворих на ВІЛ, а також пацієнтів із пригніченою імунною системою, наприклад, після трансплантації кісткового мозку. В людей із нормальною імунною системою це зазвичай безсимптомна хвороба, що утруднює діагностику. Виявлені за допомогою фарбування легеневої тканини метенаміновим сріблом, уражені грибом пневмоцити I та II типів надмірно розмножуються й ушкоджують альвеолярний епітелій, спричиняючи загибель здорових клітин. Рідина просочується в альвеоли, утворюючи ексудат. Препаратами вибору є триметоприм/сульфаметоксазол, пентамідин або дапсон.

Pneumocystis, імовірно, – найпоширеніша грибкова пневмонія в дітей; спроби культивувати цей організм здебільшого були безуспішними. Нових антибіотиків не було >20 років, оскільки їх належить перевіряти винятково в експериментальних дослідженнях на тваринах. В університетській моделі використовуються точно вирізані зрізи легень, які зберігають складність і архітектуру легеневої тканини, забезпечуючи середовище, котре точно імітує умови всередині організму. Дослідники використовували тканини мишей, щоб культивувати дві форми грибка *Pneumocystis* – троф і аск – упродовж 14 днів. Тестування життєздатності та аналіз експресії генів, які вони провели, показали, що грибок із часом вижив у моделі. Це перший випадок, коли трофічна й аскусова форми грибка довгостроково зберігалися поза ссавцем-хазяїном.

Дослідники підтвердили потенціал моделі для тестування ліків *in vitro*. При лікуванні широкоживими препаратами експресія генів *Pneumocystis* була знижена, що свідчить про успішне націлювання на грибок. Нова техніка надійно генерує багато однорідних зразків легеневої тканини для експериментів з однієї легені, що дозволяє проводити високоефективне тестування. Завдяки такій оптимізації точні зрізи легень можуть забезпечити фактичний ріст *Pneumocystis* і стати потужним інструментом для розробки нових ліків для лікування цієї інфекції.

Джерело: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.01464-23>.

Оновлені стандарти лікування пацієнтів із цукровим діабетом: огляд важливих положень

Продовження. Початок у № 15.

Регулювання артеріального тиску в осіб із цукровим діабетом

Скринінг і діагностика. Артеріальний тиск (АТ) рекомендовано вимірювати під час кожного планового візиту до лікаря. В осіб із підвищеним АТ – систолічним АТ (САТ) 120-129 мм рт. ст. і діастолічним АТ (ДАТ) <80 мм рт. ст. – для підтвердження діагнозу артеріальної гіпертензії (АГ) слід виконати кілька вимірювань, зокрема в окремі дні (Unger et al., 2020). АГ визначається як САТ та ДАТ ≥130 і ≥80 мм рт. ст. відповідно на підставі даних середнього значення двох або більше вимірювань, отриманих за два або більше рази (рівень доказовості А).

У пацієнтів із АТ ≥180/110 мм рт. ст. і ССЗ АГ може бути діагностовано під час одного візиту (рівень доказовості Е) (Ishigami et al., 2021). Усім хворим на АГ та ЦД рекомендовано контролювати АТ вдома (рівень доказовості А) (Omboni et al., 2015).

Цілі лікування. Наявні дані досліджень нині підтверджують, що лікування АГ зменшує СС події та мікросудинні ускладнення в осіб із ЦД (Thomopoulos et al., 2017; Xie et al., 2016).

Для осіб із ЦД та АГ цільові показники АТ мають бути індивідуалізовані на основі спільного процесу прийняття рішень, при цьому слід брати до уваги такі чинники, як:

- СС ризик.
- Потенційні побічні ефекти антигіпертензивних препаратів.
- Уподобання пацієнта (рівень доказовості В).

Під час лікування цільовий АТ має становити <130/80 мм рт. ст., за умови його безпечного досягнення (рівень доказовості А).

У вагітних хворих на ЦД і хронічну АГ визначення верхньої межі АТ 140/90 мм рт. ст. на початку терапії або в разі титрування доз препаратів пов'язане з кращими наслідками щодо вагітності, аніж фокус лікування на тяжкій АГ (рівень доказовості А) (Abalos et al., 2018; Brown et al., 2018).

Наявні обмежені дані щодо оптимальної нижньої межі АТ, але інтенсивність терапії слід знизити, якщо АТ становить <90/60 мм рт. ст. (рівень доказовості Е).

Цільового рівня АТ 110-135/85 мм рт. ст. рекомендовано досягати в межах зниження ризику прогресування АГ у матері (рівень доказовості А).

Терапевтичні стратегії

Модифікація способу життя. Ця стратегія є важливою складовою лікування АГ у пацієнтів із ЦД, оскільки допомагає знизити АТ, підвищити ефективність деяких антигіпертензивних препаратів, а також сприяє поліпшенню метаболічних і судинних показників здоров'я. Для осіб із ЦД, які мають АТ >120/80 мм рт. ст., модифікація способу життя полягає у зниженні ваги за наявності показань, дотриманні здорового раціону харчування, спрямованого на зниження АТ, зокрема зі зменшенням споживання натрію та збільшенням калію, а також помірному вживанні алкоголю, припиненні куріння та підвищенні рівня фізичної активності (рівень доказовості А).

Фармакологічні аспекти. Початкове лікування хворих на ЦД залежить від тяжкості АГ (рис. 2). У пацієнтів із ЦД та підтвердженим офісним АТ ≥130/80 мм рт. ст. слід розпочати медикаментозне лікування та титрувати дози препаратів для досягнення цільового АТ <130/80 мм рт. ст. (рівень доказовості А). В осіб із ЦД та офісним АТ ≥150/90 мм рт. ст., на додаток до модифікації способу життя, необхідно негайно розпочати фармакотерапію та своєчасно титрувати дози двох препаратів або комбінації ліків в одній таблетці, оскільки така стратегія пов'язана зі зменшенням СС подій у хворих на ЦД (рівень доказовості А) (Feldman et al., 2009; Webster et al., 2018).

Таке лікування передбачає застосування класів препаратів, які продемонстрували зниження СС наслідків у пацієнтів із ЦД:

1. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ).

2. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА).
3. Тіазидоподібні діуретики.
4. Дигідропіридинові блокатори кальцевих каналів (БКК) (Palmer et al., 2015; Catala-Lopez et al., 2016).

іАПФ або БРА рекомендовано як засіб терапії першої лінії при АГ для пацієнтів із ЦД та ішемічною хворобою серця (ІХС) (рівень доказовості А) (Arnold et al., 2020; Yusuf et al., 2008).

Зазвичай для досягнення цільових показників АТ необхідно залучати комбіновану фармакотерапію. Однак не рекомендовано застосовувати іАПФ у поєднанні з БРА, а також іАПФ або БРА (зокрема із БРА / інгібіторами неперилізину) разом із прямими інгібіторами реніну (рівень доказовості А).

Інгібітор АПФ або БРА у максимальній переносимій дозі, рекомендованій для лікування АТ, застосовувати як засіб лікування першої лінії у хворих на АГ та ЦД із рівнем креатиніну в сечі ≥300 мг/г (рівень доказовості А) або 30-299 мг/г (рівень доказовості В). Якщо використання одного класу препаратів неприпустиме, його рекомендовано замінити на інший (рівень доказовості В).

У дорослих пацієнтів, які отримують іАПФ, БРА, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) або діуретик, слід контролювати рівень креатиніну, рШКФ та калію в сироватці крові протягом 7-14 днів після початку терапії та щонайменше щорічно (рівень доказовості В) (Bandak et al., 2017; Hughes-Austin et al., 2017).

Лікування резистентної АГ. Резистентна АГ визначається як наявність у хворого АТ ≥140/90 мм рт. ст., попри запровадження терапевтичної стратегії, яка передбачає модифікацію способу життя, лікування діуретиком і двома іншими антигіпертензивними засобами з додатковими механізмами дії в адекватних дозах.

У пацієнтів з АГ, яким не вдається досягти цільових показників АТ за допомогою трьох класів антигіпертензивних препаратів, рекомендовано розглянути можливість застосування АМР (рівень доказовості А) (рис. 2).

Контроль ліпідів

Корекція способу життя. Для пацієнтів із ЦД задля поліпшення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку АССЗ рекомендовано:

- Модифікацію способу життя з акцентом на зниженні ваги (за показаннями).
- Дотримання середземноморської дієти або здорового раціону харчування, спрямованого на зниження АТ.
- Зменшення вживання насичених жирів і трансжирів.
- Збільшення споживання жирних кислот омега-3, в'язкої клітковини та рослинних стеролів / стеролів.
- Підвищення рівня фізичної активності (рівень доказовості А) (Eckel et al., 2014; Arnett et al., 2019).

Необхідно посилити заходи з модифікації способу життя та оптимізувати глікемічний контроль в осіб із ЦД та підвищеним

рівнем тригліцеридів (ТГ), що становить ≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) та/або низьким вмістом холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ): <40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) для чоловіків і <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) для жінок (рівень доказовості С).

Поточна терапія та ліпідний профіль. У дорослих пацієнтів із предіабетом або ЦД, які не отримують статини чи іншу гіполіпемічну терапію, доцільно перевіряти ліпідний профіль на момент встановлення діагнозу, під час первинного медичного огляду та далі щорічно або частіше, якщо є показання (рівень доказовості Е).

Доцільно також виконувати аналіз крові на ліпідний профіль на початку застосування статинів або іншого гіполіпемічного лікування, через 4-12 тижнів після ініціювання або зміни дозування, а потім щорічно, оскільки це може допомогти контролювати відповідь на терапію та інформувати про приймання ліків (рівень доказовості А) (Rana et al., 2022; Tran et al., 2022).

Лікування статинами

У пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігається значна поширеність порушень ліпідного обміну, що спричиняє підвищення ризику АССЗ. Дані багатьох клінічних досліджень продемонстрували сприятливий вплив статинотерапії щодо зменшення наслідків АССЗ в осіб з ІХС та без неї (Mihaylova et al., 2012; Baigent et al., 2005).

Продовження на стор. 37.

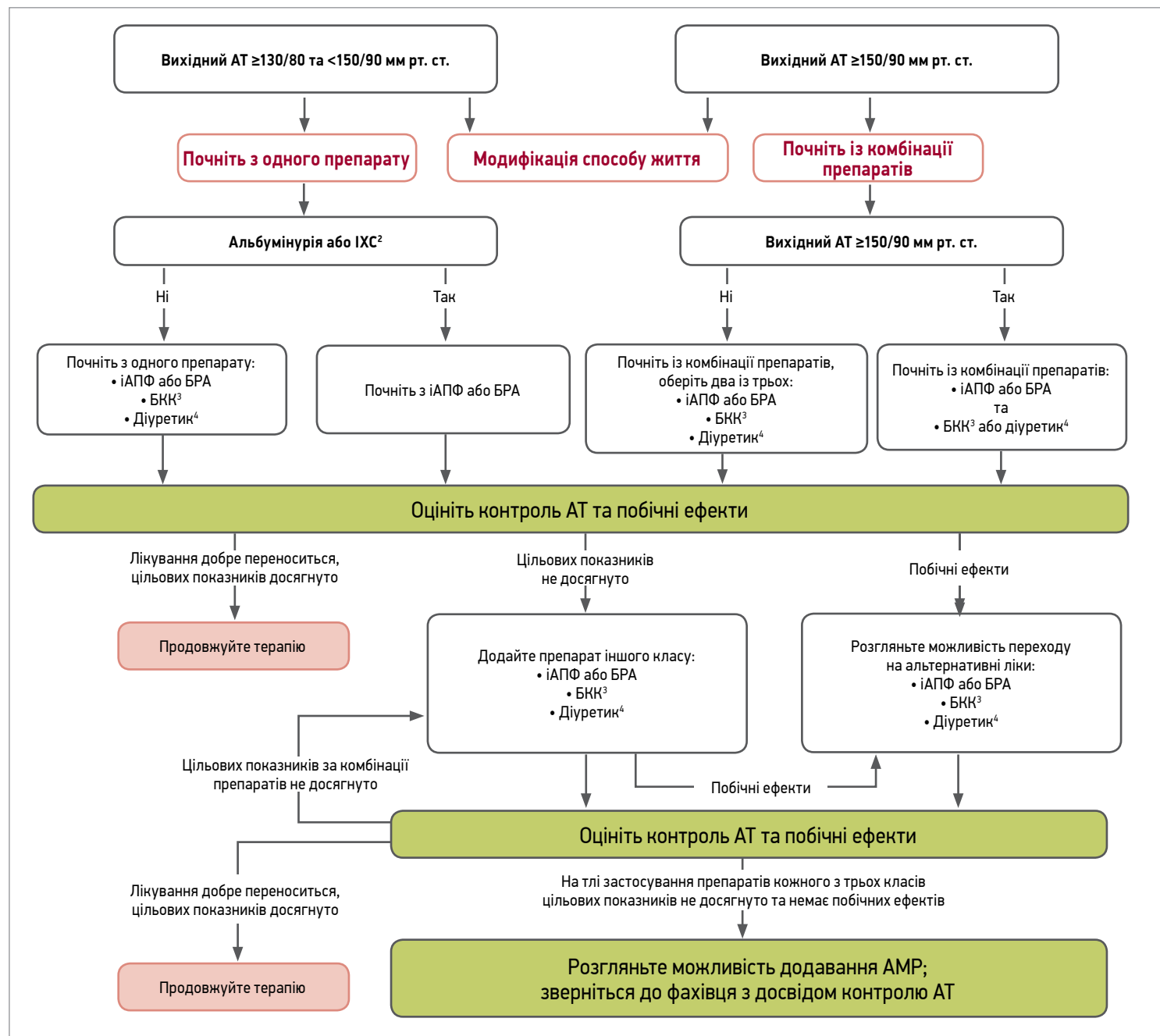


Рис. 2. Лікування підтвердженої артеріальної гіпертензії в пацієнтів із цукровим діабетом¹

Примітки: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II, БКК – блокатори кальцевих каналів, ІХС – ішемічна хвороба серця, АТ – артеріальний тиск, АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

¹ Необхідний регулярний перегляд терапії (що 3-6 міс.). Лікування для вагітних пацієнток не рекомендовано. ² Інгібітори АПФ або БРА рекомендовано для лікування АГ в осіб з ІХС або 30-299 мг/г креатиніну в сечі при визначенні співвідношення альбумін / креатинін та настійно рекомендовано – у разі ≥300 мг/г креатиніну в сечі.

³ Дигідропіридинової БКК. ⁴ Тіазидоподібний діуретик; переваги мають препарати тривалої дії, що зменшують СС-події, як-от хлорталідон та індапамід. Адаптовано за I.H. de Boer et al., 2017.

Вплив фенофібрату на прогресування діабетичної ретинопатії

Діабетична ретинопатія (ДР) – поширене ускладнення цукрового діабету (ЦД) та основна причина втрати зору (Steinmetz et al., 2020). Її прогресування до стадії проліферативної ретинопатії спричиняє крововиливи у склоподібне тіло, відшарування сітківки, розвиток неоваскулярної глаукоми, а це зумовлює втрату зору. Для діабетичної макулопатії характерні ексудати, мікроаневризми та/або крововиливи, що спричиняють макулярний набряк і погіршують зір. Способи лікування ДР (інтравітреальні, лазерні ін'єкції в сітківку – дорогі, потребують професійних навичок і досвіду) часто пов'язані з ятрогенним ризиком, а іноді навіть можуть бути неефективними (Wells et al., 2016). Саме тому існує потреба в ефективних, економічно доступних, простих методах лікування, дієвих на ранніх стадіях захворювання.

Пропонуємо до уваги читачів адаптований переклад статті Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy, опублікованої 21 червня 2024 року в NEJM Evidence.

Фенофібрат – пероральний агоніст α -рецепторів, активований проліфератором пероксисом, який знижує рівень циркулювальних тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (Staels et al., 1998). У дослідженні FIELD на тлі терапії фенофібратом упродовж 5 років продемонстровано відтермінування потреби проведення ретинальної лазерної терапії проліферативної ДР або макулярного набряку в пацієнтів із ЦД 2 типу (Keech et al., 2005; Keech et al., 2007). Результати візуалізаційних досліджень сітківки в субдослідженнях FIELD і ACCORD додатково підтвердили гіпотезу, що терапія фенофібратом може зменшити прогресування ДР (Keech et al., 2007; Chew et al., 2010; Preiss et al., 2022).

Вищезазначені результати є побічними висновками досліджень серцево-судинної системи при ЦД, тому існує потреба в проведенні вивчення цілеспрямованого впливу фенофібрату на орган зору. Таким є LENS (Lowering Events in Non-proliferative retinopathy in Scotland) – багатоцентрове рандомізоване паралельне подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне випробування впливу фенофібрату на прогресування ретинопатії у людей з ранньою діабетичною хворобою очей, розроблене в межах національної програми скринінгу сітківки (LENS Collaborative Group, 2024).

Матеріали та методи

До дослідження залучали осіб віком >18 років із ЦД, ранніми ознаками ДР або макулопатією, які не потребують залучення спеціаліста або додаткових методів лікування, визначеною згідно із класифікацією програми NHS Scotland Diabetic Eye Screening (DES) як легка або спостережувана фонова ретинопатія обох очей чи макулопатія одного або обох очей, виявлена під час скринінгу сітківки впродовж останніх 3 років. Рівень розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) під час скринінгової оцінки мав бути ≥ 40 мл/хв/1,73 м².

Відповідність учасників критеріям включення визначали під час попереднього скринінгового візиту, після чого кожен учасник отримав 10-тижневий запас фенофібрату у формі наночастинок, таблетки 145 мг. Пацієнти із рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² розпочинали прийом 1 таблетки/день, а із рШКФ від 40 до 59 мл/хв/1,73 м² – 1 таблетки через

день. Через 8 тижнів усіх учасників із рШКФ >30 мл/хв/1,73 м² рандомізували на групи приймання фенофібрату в дозі 145 мг або плацебо у співвідношенні 1:1. Рандомізацію проводили з використанням процесу мінімізації (на основі категорій статі, віку, типу діабету, рШКФ, рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), приймання статину, оцінки макулопатії та ретинопатії), включаючи 10% стохастичний елемент. Кратність дозування залежала від функції нирок: при рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² – 1 таблетка/добу, в разі рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м² – 1 таблетка через день. Подальше спостереження включало повторний скринінг сітківки DES і телефонний контакт кожні 6 міс. Рівень рШКФ регулярно контролювали централізовано через базу SCI Diabetes. При зниженні рШКФ до 30-59 мл/хв/1,73 м² дозу препарату зменшували до 1 таблетки через день, за рівня ≤ 30 мл/хв/1,73 м² приймання препарату припиняли. В разі покращення функції нирок приймання препарату можна було відновити. Всі побічні явища, що зумовлювали припинення приймання досліджуваного препарату, були чітко задокументовані.

Первинна та вторинна кінцеві точки

Первинна кінцева точка дослідження – термін від початку приймання препарату до першої появи комплексу симптомів ДР або макулопатії, які потребували консультації спеціаліста чи потреби їхнього лікування (включаючи інтравітреальне введення ліків, лазерну терапію сітківки, вітректомію) в будь-якому оці. ДР або макулопатію, що потребує скерування до профільного спеціаліста, визначали згідно з відповідною схемою DES як фонову (тобто помірно тяжку чи тяжку не-проліферативну) ДР або проліферативну ДР, а також як макулопатію, котра потребує втручання спеціаліста (будь-який крововилив чи ексудат у межах діаметра одного диска від центральної ямки). Вторинна кінцева точка – час до появи ознак будь-якого прогресування ДР або макулопатії; розвиток лише макулопатії, яка потребує втручання спеціаліста; розвиток макулярного набряку; зміна зорових функцій (на основі даних Visual Function Questionnaire-25), якості життя (на основі даних опитувальника EQ-5D-5L) і гостроти зору; компоненти первинного результату (розвиток ДР або макулопатії, що потребує втручання спеціаліста).

Результати

Із 1633 учасників дослідження 1484 особи пройшли передрандомізаційний етап і розпочали відкритий прийом фенофібрату. З вересня 2018 по липень 2021 року 1151 учасник пройшов етап рандомізації. Середній вік учасників – 61 рік, 73% – чоловіки, 26% мали ЦД 1 типу, середня тривалість діабету – 18 років, середній рівень HbA_{1c} – 66 ммоль/моль (8,2%). Переважна більшість (96%) осіб мала двобічну помірну фонову ретинопатію, 10% – видимо макулопатію щонайменше одного ока. Частка пацієнтів із рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² зростає з 9% під час скринінгової оцінки до 23% при рандомізаційній оцінці, що пов'язано з ефектом фенофібрату.

Середня тривалість спостереження до кінця запланованого періоду лікування становила 4 роки. Частота скринінгу DES сітківки після рандомізації була схожою в обох групах.

Дотримання пробного лікування

Середня прихильність до лікування, за власними оцінками, була схожою між групами (88% для фенофібрату та 89% для плацебо). Через вплив фенофібрату на рШКФ більшість учасників, які отримували щоденне лікування фенофібратом, перейшли на режим лікування через день. Не було відмінностей у кількості учасників, котрі припинили прийом фенофібрату порівняно з плацебо загалом або з будь-якої конкретної причини.

Вплив на первинний та вторинний результати

Протягом запланованого періоду лікування первинна кінцева точка досягалася в значно меншій кількості учасників у групі фенофібрату, ніж у групі плацебо – 131 (22,7%) проти 168 (29,2%); $p=0,006$, що становить абсолютне зниження на 6,5% (95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,4 до 11,5%) протягом медіани 4,0 року.

Прогресування ДР або макулопатії спостерігалось у 185 учасників у групі фенофібрату (32,1%) і в 231 (40,2%) – у групі плацебо (коефіцієнт ризику (КР) 0,74; 95% ДІ від 0,61 до 0,90). Схоже пропорційне зниження для макулопатії, яка потребує втручання профільного спеціаліста, спостерігалось в 107 (18,6%) осіб групи фенофібрату, а також у 149 (25,9%) групи плацебо (КР 0,66; 95% ДІ від 0,52 до 0,85). Макулярний набряк виник у 22 (3,8%) осіб групи фенофібрату та в 43 (7,5%) – у групі плацебо (КР 0,50; 95% ДІ від 0,30 до 0,84).

Серед усіх учасників дослідження різниці щодо виникнення серйозних серцево-судинних подій або нетравматичної ампутації нижніх кінцівок не спостерігалось в обох групах і не зафіксовано жодного впливу на співвідношення альбумін/креатинін у сечі.

У групі фенофібрату рШКФ була в середньому на 7,9 мл/хв/1,73 м² нижчою з однаковими результатами протягом кожного року. Абсолютні відмінності показників загального холестерину, холестерину не ліпопротеїнів високої щільності й ТГ були незначними в обох групах, за винятком рівнів ТГ, які в середньому виявилися на 0,21 ммоль/л нижчими в групі фенофібрату, ніж у групі плацебо (різниця становила 13,7%).

Рівень побічних ефектів був схожим між групами лікування. Загалом померли 35 (6,1%) учасників, які отримували фенофібрат, і 38 (6,6%) осіб із групи плацебо.

Обговорення

В осіб із діабетом і ранньою ДР фенофібрат знижував ризик прогресування чи сприяв відтермінуванню потреби лікування ДР або макулопатії на 27% (порівняно із плацебо) впродовж 4 років. Лікування фенофібратом виявилось однаково ефективним у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, а також в осіб із нормальною та/або порушеною функцією нирок.

Пропорційний вплив фенофібрату на прогресування ДР або макулопатії у дослідженні LENS був кількісно зіставним із результатами субаналізів основних серцево-судинних досліджень. У дослідженні FIELD третинний результат лазерної терапії сітківки виявився пропорційно зниженим на 31% протягом 5 років, а об'єднані результати 3 досліджень показали зниження цього показника на 23% порівняно із плацебо (Keech et al., 2005; Keech et al., 2007; Preiss et al., 2022). Візуалізаційне субдослідження FIELD продемонструвало пропорційне зниження на 34% сукупного результату, що включав двоступінчасте прогресування ретинопатії за шкалою ETDRS, нові випадки макулярного набряку або застосування лазера на сітківці. Додаткове дослідження ACCORD Eye засвідчило пропорційне зниження на 40% сукупного результату треступінчастого прогресування ретинопатії за шкалою ETDRS, застосування ретинального лазера або випадків вітректомії у 787 учасників, які отримували плацебо протягом 4 років (Keech et al., 2007; Chew et al., 2010).

Терапія фенофібратом зумовила зниження рШКФ у середньому на 8 мл/хв/1,73 м² порівняно із плацебо. Відомо, що фенофібрат зворотно підвищує рівень креатиніну в крові; існують докази того, що він може виконувати нефропротекторну функцію (Davis et al., 2011; Muchaleckuj et al., 2012). Відмінностей щодо якості життя пацієнтів, функції чи гостроти зору між двома групами не виявлено.

Накопичені дані свідчать, що дія фенофібрату відбувається безпосередньо в оці, а не опосередкована зниженням циркулювальних атерогенних ліпідів. У дослідженні LENS (як і в ACCORD Lipid) абсолютне зниження атерогенних ліпідів виявилось незначним (Ginsberg et al., 2010). Експериментальні випробування на моделях ДР показали таке: як пероральне застосування, так й інтравітреальна ін'єкція фенофібрату зменшує проникність судинної стінки та запалення сітківки, а дослідження клітин пігментного епітелію сітківки людини свідчить про те, що фенофіброєва кислота може відігравати захисну роль для гематоретинального бар'єра (Chen et al., 2013; Fu et al., 2020).

Пацієнти, котрі приймали фенофібрат, на 27% рідше зверталися до офтальмолога з метою лікування ДР або макулопатії протягом 4 років порівняно з тими, хто отримував плацебо. Лікування фенофібратом також пов'язувалося з меншим ризиком розвитку макулярного набряку та потреби лікування ДР порівняно із плацебо. Переваги фенофібрату були схожими в пацієнтів із ЦД (як 1, так і 2 типу).

Отже, серед учасників із ранніми діабетичними змінами сітківки лікування фенофібратом сприяло зменшенню прогресування ДР порівняно з плацебо.

На окрему увагу заслуговують коментарі експертів, висловлені на сесії Американської діабетичної асоціації (ADA, 2024), під час якої були представлені результати дослідження LENS.



Модератор наукової сесії ADA, професор офтальмології, фізичних наук і внутрішньої медицини Мічиганського університету (м. Енн-Арбор, США) Томас Гарднер зазначив, що результати дослідження дуже обнадійливі та повністю відповідають попереднім висновкам. Отримані дані свідчать про те, що темпи прогресування ретинопатії можна зменшити на 1/3, а це дуже суттєво. Такого ефекту можна досягти за допомогою дуже безпечного перорального препарату.

Професор Т. Гарднер додав, що пацієнтам із ЦД і ДР недостатньо просто контролювати HbA_{1c}, особливо коли наявні мікроаневризми чи декілька незначних крововиливів у сітківку, для яких немає специфічного лікування. Саме в таких випадках системна терапія фенофібратом має значний сенс.

Професор Т. Гарднер додав, що пацієнтам із ЦД і ДР недостатньо просто контролювати HbA_{1c}, особливо коли наявні мікроаневризми чи декілька незначних крововиливів у сітківку, для яких немає специфічного лікування. Саме в таких випадках системна терапія фенофібратом має значний сенс.



Провідний автор дослідження, доктор філософії, доцент відділу здоров'я населення Оксфордського університету (Велика Британія) Девід Прайс наголосив, що суть дослідження полягала в тому, щоб знайти спосіб впливу на процес прогресування ДР і відтермінувати необхідність проведення лазерної корекції сітківки й інтравітреальних ін'єкцій, оскільки ці методи лікування мають низку значних недоліків. Він також зазначив, що фенофібрат у середньому підвищує рівень креатиніну в крові на ~15% (це відомий факт), при цьому наголошено, що процес повністю зворотний. Якщо

припинити приймання препарату, через 4 тижні ниркова функція повернеться до колишнього стану. Ще в 5-річному дослідженні FIELD припустили, що фенофібрат чинить нефропротекторний вплив, тому під час призначення цього препарату важливо пам'ятати, що він не шкодить ниркам, а може чинити навіть захисну дію.

Д. Прайс додав, що його команда спостерігатиме за функцією очей і нирок в учасників випробування впродовж подальших 10 років.

Окрім того, і професор Т. Гарднер, і Д. Прайс повідомили, що результати ще двох актуальних на сьогодні рандомізованих досліджень забезпечать додаткову підтримку на користь використання фенофібрату

в людей із ранньою ДР. Трирічне випробування FAME 1 Eye проводиться в Австралії, де фенофібрат схвалено для уповільнення прогресування ДР у людей із ЦД 2 типу із 2013 року. Protocol AF досліджує ~560 пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу з непроліферативною ДР легкої та помірної тяжкості, такі хворі не мають центрального діабетичного макулярного набряку. Під час 6-річного випробування також оцінюватиметься дієвість моделі, за якої офтальмологи самі призначають фенофібрат або співпрацюють з первинною медичною допомогою чи ендокринологами з метою призначення фенофібрату та подальшого спостереження пацієнтів.

Професор Т. Гарднер зазначив, що офтальмологічній спільноті може

знадобитися час, щоб прийняти можливість системного лікування ранньої ДР. Він додав, що хірурги-офтальмологи мають стимул лікувати захворювання на пізніх стадіях, при цьому немає стимулів піклуватися про пацієнтів, які мають «декілька мікроаневризм».

У підсумку професор Т. Гарднер запевнив: якби він зараз спостерігав за пацієнтом із ДР на ранній стадії розвитку, безперечно, призначив би йому фенофібрат.

На фармацевтичному ринку України фенофібрат представлений препаратом Трайкор® («Абботт Лабраторіз ГмБХ»).

Підготувала Людмила Суржко

Advertisement for TRAYCOR 145 mg Fenofibrate. It features a main headline 'ЗБЕРЕЖИ УСІ ФАРБИ ЖИТТЯ НЕЗВАЖАЮЧИ НА ДІАБЕТ' and three bullet points highlighting benefits: slowing disease progression, reducing laser/eye injections, and increasing treatment effectiveness. The ad includes an image of a patient, a product box, and logos of medical associations like ADA, Diabetes Canada, and the Royal College of Ophthalmologists. A detailed text block at the bottom provides comprehensive information about the drug's use, efficacy, and safety.

Клінічні «маски» гіпотиреозу

18-22 червня в рамках освітнього заходу «Школа ендокринолога» професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, лікар-ендокринолог вищої категорії, доктор медичних наук Вікторія Олександрівна Сергієнко представила доповідь «Клінічні «маски» гіпотиреозу» – синдрому, який здатен тривати роками: пацієнт може звертатися до різних спеціалістів (кардіолога, психолога, гінеколога, ендокринолога), поки буде встановлено правильний діагноз.



В.О. Сергієнко

Уперше цей синдром описано в XIX ст. як клінічний випадок захворювання в 5 жінок літнього віку, котрі мали спорідненість симптомів, що нагадували кретинізм, який з певної причини розвинувся досить пізно. Згодом було доведено, що захворювання розвивається після видалення щитоподібної залози (ЩЗ).

Яка розповсюдженість гіпотиреозу?

Розповсюдженість гіпотиреозу досить широка; це один із найпоширеніших синдромів в ендокринології, частота якого становить 4,6% у популяції. Частіше хворіють жінки.

Які фактори ризику розвитку гіпотиреозу?

Серед факторів ризику гіпотиреозу: спадкова схильність, паління, надмірне вживання алкоголю, стрес, інфекції, вагітність, погана екологія, тяжкий дефіцит йоду в харчуванні.

Які форми захворювання виокремлюють і чим вони спричинені?

Найчастіше (в 99% випадків) у клінічній практиці спостерігають первинний гіпотиреоз, який може бути спричинений автоімунним тиреоїдитом, операціями на ЩЗ, радіофармацевтиками, деструктивним тиреоїдитом, тяжким йодним дефіцитом, вродженими аномаліями розвитку ЩЗ. В 1% випадків розвивається вторинний гіпотиреоз як наслідок великих пухлин гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, травматичного або променевого ушкодження гіпофіза, судинних порушень, інфекційних та інфільтративних процесів, порушень синтезу тиреотропного гормону (ТТГ) та/або тиреоїдину.

Первинний гіпотиреоз розподіляють на субклінічний (частіше спостерігають у популяції) та маніфестний.

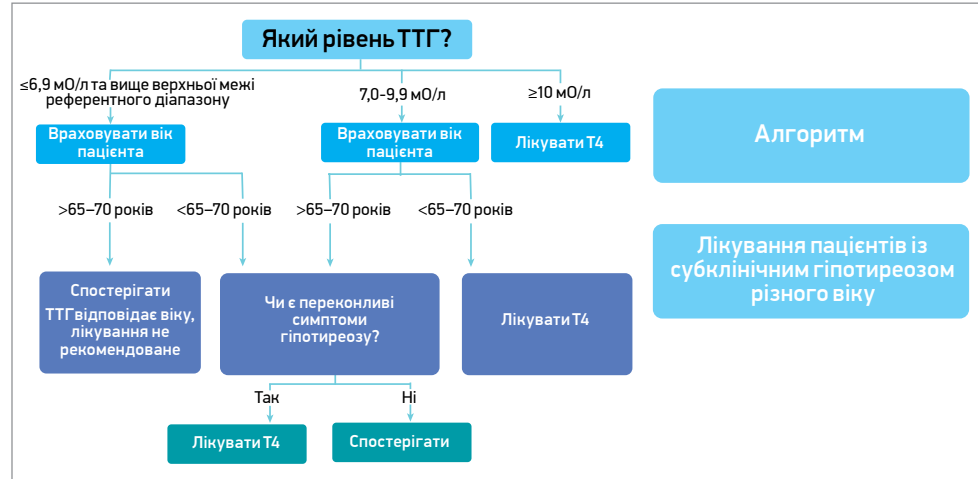


Рис. Лікування пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом залежно від віку

Які органи та системи уражаються?

Майже немає жодної системи органів, з боку якої не спостерігалася би проявів захворювання. Отже, основні ознаки гіпотиреозу:

- з боку нервової системи: млявість, сонливість, депресія, погіршення пам'яті;
- з боку серцево-судинної системи: брадикардія, діастолічна гіпертензія, атеросклероз;
- з боку травної системи: закрп;
- з боку шкіри, волосся, жирової клітковини: випадіння волосся, ламкість нігтів, збільшення маси тіла, сухість шкіри, мерзлякуватість;
- з боку печінки: високий рівень холестерину, дискінезія жовчних шляхів, каміння в жовчному міхурі;
- з боку опорно-рухового апарату: м'язова слабкість, судоми, біль у суглобах;
- з боку видільної системи: затримка рідини, набряклість;

• з боку статевої системи: зниження статевого потягу, порушення ерекції, менструального циклу, маткові кровотечі, безпліддя, порушення розвитку плода.

Як проявляються «маски» гіпотиреозу?

З урахуванням вищезазначеного симптомо-комплексу визначають «маски» гіпотиреозу: кардіологічну, гастроентерологічну, ревматологічну, дерматологічну, психіатричну, гінекологічну, нефрологічну. Що стосується кардіологічної «маски», то доведено, що за гіпотиреозу хронічний коронарний синдром розвивається на 7 років раніше, а ризик розвитку гострого коронарного синдрому, застійної серцевої недостатності, летального результату є у 2 рази вищим. Серед чинників розвитку серцево-судинної патології: гіперхолестеринемія, підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові, гіперкоагуляція, діастолічна гіпертензія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, погіршення ендотелій-опосередкованої вазодилатації. Молекулярні механізми включають ендотеліальну дисфункцію, зниження синтезу оксиду азоту, зменшення розслаблення гладких м'язів, отже, відбувається зниження скоротливості міокарда, порушення діастолічної функції лівого шлуночка.

При гіпотиреозі в пацієнтів досить часто наявні зміни ліпідного профілю, тому постає таке запитання: лікувати одразу дисліпопротеїнемію чи компенсувати спочатку гіпотиреоз, а потім дисліпопротеїнемію? Остання виникає не лише за рахунок порушення пропорцій ліпідів, але й за рахунок підвищення загального холестерину, рівня ліпопротеїнів низької щільності, а також аполіпопротеїну В), а й підвищення рівня С-реактивного білка та гомоцистеїну. Доведено, що за гіпотиреозу зменшується кількість рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності, а також знижується їхня активність.

Що стосується ревматологічної «маски», то досить часто (6%) пацієнти страждають на хворобу Рейно, артропатію виявляють у кожного 4-5-го хворого. До патологічного процесу можуть залучатися колінні, п'ястково-фалангові, міжфалангові, плесно-фалангові суглоби. Характерними є набряки, скутість, больовий синдром, нестабільність зв'язок, при цьому зміни на рентгенограмі відсутні, а застосування нестероїдних протизапальних препаратів неефективне.

Досить часто пацієнтів із гіпотиреозом консультують психотерапевти. Частота полінейропатії у них коливається в межах 3,2-90%, міопатії – 4,4-80%. Характерними можуть бути головний біль, парестезії, біль у м'язах, когнітивні порушення, зниження слуху, депресія. Морфологічні зміни з боку центральної нервової системи включають атрофію нейронів, розвиток ліозу, фокусів дегенерації, скучення муцинозного матеріалу та нейрональних мікседематозних тілець.

Симптоматика з боку шлунково-кишкового тракту при гіпотиреозі наявна майже в 70% випадків. Більшість пацієнтів скаржаться на зниження апетиту, нудоту, закрп, дискомфорт у ділянці епігастрію та метеоризм.

Часто гіпотиреоз є банальною причиною порушень менструального циклу та безпліддя; також часто спостерігають розвиток гіперандрогенії.

Гематологічна «маска» представлена анемічним синдромом, у т. ч. у 10% випадків – B_{12} -дефіцитною анемією.

У 40% випадків відзначається гіперпролактинемія; можливий розвиток гіпогонадізму, а ймовірність андрогенного дефіциту є у 5 разів вищою.

Як лікувати пацієнтів із гіпотиреозом?

Метою лікування гіпотиреозу є нормалізація рівня ТТГ і полегшення симптомів; для цього призначають левотироксин.

За субклінічного гіпотиреозу слід насамперед ураховувати вік пацієнта. В осіб молодшого віку лікування може бути рекомендоване, якщо це необхідно. У віці >70 років однозначно лікування в цьому випадку не слід призначати. За рівня ТТГ <math>< 10 \text{ мО/л}</math> і коли симптоми відсутні, рекомендовано очікування з повторним вимірюванням рівня ТТГ через 3-6 міс. Алгоритм призначення лікування хворим із субклінічним гіпотиреозом залежно від віку представлено на рисунку.

Тироксин (Т4) – основна форма гормонів ЩЗ; є біологічно малоактивним, у біологічних тканинах за допомогою селенозалежної монодейодинази конвертується в активнішу форму – трийодтиронін. Левотироксин натрію – лікарський засіб, натрієва сіль L-тироксину, після часткового метаболізму в печінці та нирках випливає за розвиток і зростання тканин, обмін речовин.

Чому саме левотироксин?

Біологічна активність: левотироксин є природною ізомерною формою тироксину, впливає на ріст клітин і розвиток тканин.

Ефективність: лівообертальна форма легко засвоюється та утилізується організмом.

Стандартизація: забезпечує однорідність дозування, знижує ризик варіацій у лікуванні між різними партіями лікарських засобів.

Що слід враховувати при застосовуванні левотироксину?

Препарат має застосовуватися за 30-60 хв до прийому їжі. Необхідно уникати прийому деяких препаратів (кальцію карбонат, заліза сульфат, алюмінію гідроклід) протягом 4 год. Пацієнтам молодого віку необхідна повна заміна дози одразу: при маніфестному гіпотиреозі – 1,6-1,8 мкг/кг ідеальної маси тіла на добу. В разі субклінічного гіпотиреозу потрібно індивідуально підбирати дозу (вік >55 років, при порушенні ритму серця необхідне спостереження). Після тиреоїдектомії слід приймати повну замісну дозу одразу.

Які чинники можуть впливати на ефективність левотироксину?

- патофізіологічні;
- перебіг захворювання, генетичні особливості та супутня патологія або поведінкові (однотимний прийом інших лікарських засобів, пропуск прийому тощо);

- фармацевтичні – форма випуску, шлях введення, режим дозування, одночасний прийом із іншими ліками;

- порушення умов зберігання препарату, що погіршує стабільність лікарського засобу через шкідливий вплив вологості, світла і високої температури.

Сінторікс – це препарат левотироксину від вітчизняного виробника, для якого характерні:

- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину;
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації в індивідуальному підборі дози;
- ▶ європейська субстанція (Німеччина);
- ▶ захищений блістер (двобічна фольга);
- ▶ відсутність лактози

Отже, для пацієнта з гіпотиреозом вчасне призначення замісної терапії означає виведення симптоматики всіх наявних клінічних «масок» і повернення до нормального активного життя.

Підготувала **Віталіна Хмельницька**



Сінторікс

і життя заграє новими фарбами

левотироксин натрію

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150

- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

1. Comparative bioequivalence study of levothyroxine sodium 150 µg tablets (SIC - «Farmak», Ukraine) versus Synthron® 150 µg tablets (MNH: Menck Seneca GmbH, Aldelfeld, StraBe 17 64489 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX). Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100% речовину 25 мг або 50 мг, або 75 мг, або 100 мг, або 125 мг, або 150 мг; допоміжні речовини: маніт (E 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрій прокардіолон, магнієвий стеарат. Фармакологічна група: Препарати гормонів для системного застосування (за винятком систем гормонів та антагоністів). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ H03BA 011. Клінічні характеристики. Показання. Сінторікс 25–200 мг • Лікування доброякісного гіпотиреозного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреозного зоба. • Якісна терапія при гіпотиреозі. • Супутня терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мг • Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної функції. Препаратознавство. • Підвищення індивідуальної чутливості до будь-якого компонента лікарського засобу. • Надостатність надмірної залозистості, тиреотоксикоз, які не лікуються. • Гострий інфаркт міокарда, постий міокард, постий інфаркт. • Клінічна терапія інфекційними захворюваннями в період вагітності не проводиться (див. розділ «Застосування в період вагітності або під час годування»). Спосіб застосування та дози. Дозування. Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мг до 150 мг левотироксину натрію. Тому необхідно, як правило, призначити тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Дозову добу визначає індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Дозову добу лікарського засобу приймає лікар пацієнту, за 30 хвилин до їди, заливаючи невеликою кількістю води (на склянку води). Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі передозування індивідуальної порційної дози левотироксину. Якщо дозу збільшено на початку лікування. Ризик передозування. Не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Увага! Та 10 таблеток у блістері. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Героївська, 74. Дата останнього перегляду. 11.09.2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розширення знань та спеціалізованих видань, призначений для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціальних конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Сінторікс 25 мг РЛ № ІА/2018/4/01/01, Сінторікс 50 мг РЛ № ІА/2018/4/01/02, Сінторікс 75 мг РЛ № ІА/2018/4/01/03, Сінторікс 100 мг РЛ № ІА/2018/4/01/04, Сінторікс 125 мг РЛ № ІА/2018/4/01/05, Сінторікс 150 мг РЛ № ІА/2018/4/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605).

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Героївська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87 e-mail: info@farmak.ua www.farmak.ua

Farmak

Оновлені стандарти лікування пацієнтів із цукровим діабетом: озгляд важливих положень

Продовження. Початок на стор. 33.

Таблиця 2. Рекомендовані статини високої та помірної інтенсивності для лікування пацієнтів із цукровим діабетом

Високоінтенсивна статинотерапія (зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$)	Помірноінтенсивна статинотерапія (зниження ХС ЛПНЩ на 30–49%)
Аторвастатин, 40–80 мг/добу Розувастатин, 20–40 мг/добу	Аторвастатин, 10–20 мг/добу Розувастатин, 5–10 мг/добу Симвастатин, 20–40 мг/добу Правастатин, 40–80 мг/добу Ловастатин, 40 мг/добу Флувастатин пролонгованого вивільнення, 80 мг/добу Пітавастатин, 1–4 мг/добу

Адаптовано за American Diabetes Association Professional Practice Committee Diabetes Care, 2024.

Результати аналізу підгруп хворих на ЦД у масштабних дослідженнях виключно за участю осіб із ЦД підтвердили значну ефективність первинної та вторинної профілактики АССЗ та смерті від ІХС на тлі ЦД (Knorr et al., 2006; Shepherd et al., 2006).

Відповідно, статини є препаратами вибору для зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та кардіопротекції в осіб із ЦД.

У таблиці 2 наведено статини, рекомендовані для застосування у клінічній практиці ведення пацієнтів із ЦД.

Первинна профілактика. Для пацієнтів віком 20–39 років із ЦД та додатковими чинниками ризику АССЗ рекомендовано розглянути початок застосування статинів на додаток до корекції способу життя (рівень доказовості С) (Taylor et al., 2013; Carter et al., 2013). Тоді як для осіб віком 40–75 років із ЦД без АССЗ доцільно використовувати статинотерапію помірної інтенсивності на додаток до модифікації способу життя (рівень доказовості А).

Хворим віком 40–75 років на ЦД із вищою ймовірністю розвитку ССЗ, зокрема з одним або декількома чинниками ризику АССЗ, рекомендовано застосовувати високоінтенсивну статинотерапію задля:

- Зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти вихідного рівня.

- Досягнення цільового ХС ЛПНЩ < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) (рівень доказовості А) (Goldberg et al., 2020; Mach et al., 2020).

Натомість для пацієнтів того самого віку із ЦД та вищою ймовірністю розвитку ССЗ, особливо з одним або декількома чинниками ризику АССЗ, а також вмістом ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) рекомендовано розглянути додавання езетимібу або інгібітора пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинового типу 9 (PCSK9) до лікування статинами у максимально переносимій дозі (рівень доказовості В) (Grundy et al., 2019).

Підтверджено користь застосування додаткової терапії езетимібом або інгібіторами PCSK9 для зменшення СС подій у хворих групи високого ризику (Khan et al., 2022).

У дорослих пацієнтів віком > 75 років із ЦД, які вже приймають статини, доцільно продовжувати лікування (рівень доказовості В). Крім того, у цій віковій категорії хворих на ЦД рекомендовано розглянути початок статинотерапії помірної інтенсивності після обговорення потенційних переваг і ризиків (рівень доказовості С) (Kearney et al., 2008; Cannon et al., 2015).

Для осіб із ЦД, які не переносять лікування статинами, рекомендовано використання бемпедоевої кислоти для зниження частоти СС подій як альтернативної стратегії зниження рівня ХС (рівень доказовості А) (Nissen et al., 2023; Di Minno et al., 2020). Під час вагітності застосування статинів протипоказано (рівень доказовості В).

Вторинна профілактика. Оскільки в осіб із ЦД і встановленим ССЗ спостерігається підвищення частоти СС подій, інтенсивна терапія є рекомендованим підходом (Vaigant et al., 2005; Cannon et al., 2015).

У пацієнтів будь-якого віку із ЦД та АССЗ рекомендовано призначати високоінтенсивну статинотерапію на додаток до модифікації способу життя (рівень доказовості А) (Sabatine et al., 2017). Особам із ЦД та АССЗ рекомендовано лікування статинами високої інтенсивності, спрямоване на зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти вихідного рівня

та досягнення цільового ХС ЛПНЩ < 55 мг/дл ($< 1,4$ ммоль/л) (Cannon et al., 2004; Shepherd et al., 2006).

Однак найкращі доказові дані щодо ефективного досягнення цільового ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і встановленими ССЗ пов'язані з додаванням нестатинів препаратів до статинотерапії. Втім, якщо не вдається досягти цільових показників на тлі застосування статинів у максимально переносимій дозі, рекомендовано додавати езетимібу або інгібітор PCSK9 із доведеною користю (рівень доказовості В) (Ray et al., 2019; Sabatine et al., 2017).

Комбінація симвастатину помірної інтенсивності та езетимібу продемонструвала значне зниження серйозних СС наслідків (МАСЕ) порівняно із застосуванням лише симвастатину в пацієнтів із ЦД (Giugliano et al., 2018). Що стосується інгібіторів PCSK9, лікування еволюмабом та алірокумабом на додаток до статинів у максимально переносимих дозах в осіб із високим ризиком АССЗ асоціювалося з помірним зниженням ХС ЛПНЩ (Moriarty et al., 2014; Zhang et al., 2015). За непереносимості статинів призначеної інтенсивності рекомендовано використовувати препарати в максимально переносимій дозі (рівень доказовості Е). Для пацієнтів із ЦД та АССЗ, які не переносять статини, рекомендовано розглянути альтернативну терапію інгібіторами моноклональних антитіл PCSK9 (рівень доказовості А), бемпедоевою кислотою (рівень доказовості А) або інгібітором PCSK9 інклізіраном (рівень доказовості Е) для зниження рівня ХС (Ray et al., 2020).

Контроль ХС ліпопротеїдів інших фракцій або мішеней. У хворих на ЦД із гіпертригліцеридемією терапія передбачає запровадження дієти та корекцію способу життя, зокрема зниження ваги та відмову від алкоголю (Berglund et al., 2012). В осіб із рівнем тригліцеридів (ТГ) натще ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,7$ ммоль/л) рекомендовано оцінити наявність вторинних причин гіпертригліцеридемії та розглянути медикаментозне лікування для зниження ризику панкреатиту (рівень доказовості С).

У дорослих пацієнтів із помірною гіпертригліцеридемією натще або не натще 175 – 499 мг/дл ($2,0$ – $5,6$ ммоль/л) терапію має бути сфокусовано на чинниках способу життя (як-от ожиріння та метаболічний синдром), вторинних чинниках (ЦД, хронічне захворювання печінки чи нирок та/або нефротичний синдром, гіпотиреоз), а також ліках, що підвищують вміст ТГ (рівень доказовості С). У пацієнтів з АССЗ або іншими чинниками СС ризику з контрольованим рівнем ХС ЛПНЩ, але підвищеним вмістом ТГ (135 – 499 мг/дл [$1,5$ – $5,6$ ммоль/л]), які приймають статини, рекомендовано розглянути додавання ікозапенту етилу для зниження СС ризику (рівень доказовості А) (Bhatt et al., 2019).

Антитромбоцитарна терапія

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є ефективним і рекомендованим препаратом для зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності в межах вторинної профілактики в осіб із високим ризиком, які раніше перенесли інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт (Perk et al., 2012). Для хворих на ЦД із АССЗ в анамнезі рекомендовано застосування АСК (75–162 мг/добу) як засобу вторинної профілактики (рівень доказовості А). Особам з АССЗ та підтвердженою непереносимістю АСК рекомендовано призначити клопидогрель по 75 мг/добу (рівень доказовості В).

Тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії з використанням АСК у низьких дозах та інгібітора P2Y₁₂-рецепторів в осіб із ЦД після перенесеного гострого коронарного синдрому або гострого ішемічного інсульту / транзиторної ішемічної атаки (ТІА) має визначити мультидисциплінарна команда фахівців (рівень доказовості Е) (Levine et al., 2016; Kleindorfer et al., 2021).

Є дані на підтвердження користі тикагрелору або клопидогрелю, якщо не проводилося черезшкірне коронарне втручання, та клопидогрелю, тикагрелору або прасугрелю, якщо операція було виконано, в осіб із ЦД (Vandvik et al., 2012). У пацієнтів із ЦД та перенесеним ІМ додавання тикагрелору до АСК значно знижувало ризик повторних ішемічних подій і смерті через ССЗ та ІХС (Bhatt et al., 2016).

Комбіновану терапію АСК і ривароксабаном у низьких дозах рекомендовано розглянути в пацієнтів зі стабільною ІХС та/або захворюванням периферичних артерій (ЗПА) і низьким ризиком кровотечі, щоб запобігти серйозним наслідкам із боку кінцівок і СС системи (рівень доказовості А) (Bhatt et al., 2020; Connolly et al., 2018). Лікування ривароксабаном в осіб із ЗПА, які перенесли ревазуляризацію, на додаток до АСК було пов'язане зі значно нижчою частотою ішемічних СС подій, зокрема із боку кінцівок. Проте спостерігається підвищений ризик великої кровотечі (Vonasa et al., 2020).

Терапію АСК (75–162 мг/добу) рекомендовано розглядати як стратегію первинної профілактики у хворих на ЦД із підвищеним СС ризиком після обговорення з пацієнтом переваг та ймовірності кровотеч (рівень доказовості А) (Mora et al., 2016).

Ведення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

Скринінг. У пацієнтів із ССЗ необхідно розглянути можливість скринінгу на ІХС за наявності будь-якого з таких ознак:

- Атипичні кардіальні симптоми.
- Ознаки або симптоми супутнього захворювання судин, як-от ТІА, інсульт, ЗПА.
- Аномальні зміни на електрокардіограмі (рівень доказовості Е).

Дорослі хворі на ЦД мають підвищений ризик розвитку безсимптомних структурних (СН стадії В) або симптоматичної СН (стадії С). Встановлення, стратифікація ризику та раннє лікування чинників в осіб із ЦД та безсимптомною СН зменшують ймовірність її прогресування до симптоматичної СН (Ledwidge et al., 2013). Для полегшення профілактики СН стадії С може бути доцільним скринінг дорослих із ЦД завдяки вимірюванню рівня натрійуретичного пептиду В-типу або N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (рівень доказовості В).

Для безсимптомних осіб із ЦД та аномальним вмістом натрійуретичного пептиду рекомендовано виконати ехокардіографію для виявлення СН стадії В (рівень доказовості А) (Januzzi et al., 2020; Pandey et al., 2021).

Ризик ЗПА за наявності ЦД вищий, ніж без нього (Leibson et al., 2004). Так, мікросудинні захворювання в осіб із ЗПА та ЦД пов'язані з несприятливими наслідками, зокрема з підвищеним ризиком ампутації кінцівок у майбутньому (Beckman et al., 2019; Olesen et al., 2022). Для безсимптомних пацієнтів віком ≥ 50 років із мікросудинним захворюванням будь-якої локалізації або ураженням органів-мішеней на тлі ЦД рекомендовано виконати скринінг на ЗПА за допомогою кістково-плечового індексу задля визначення стратегій профілактики ССЗ і збереження кінцівок (рівень доказовості А). Можливість виконання скринінгу на ЗПА рекомендовано розглянути для осіб із тривалістю ЦД ≥ 10 років (рівень доказовості В) (Smolderen et al., 2022).

Фармакотерапія. Для пацієнтів із ЦД 2-го типу та підтвердженим АССЗ або захворюванням нирок рекомендовано застосовувати іНЗКТГ-2 або арГПП-1 із підтвердженою користю у межах комплексного лікування для зниження СС ризику та/або рівня глюкози (рівень доказовості А).

Хворим на ЦД 2-го типу зі встановленим АССЗ, множинними чинниками АССЗ або

діабетичною нефропатією рекомендовано призначити іНЗКТГ-2 із доведеною ефективністю при ССЗ для зменшення ймовірності серйозних серцево-судинних наслідків (МАСЕ) та/або госпіталізації з приводу СН (рівень доказовості А) (Perkovic et al., 2019; Wiviott et al., 2019).

Особам із ЦД 2-го типу та підтвердженим АССЗ або множинними чинниками ризику АССЗ доцільно використовувати арГПП-1 із СС користю для зниження ризику МАСЕ (рівень доказовості А) (Husain et al., 2019). Комбіновану терапію іНЗКТГ-2 та арГПП-1 із продемонстрованими перевагами для СС системи рекомендовано розглянути для хворих на ЦД 2-го типу зі встановленим АССЗ чи множинними чинниками ризику АССЗ задля додаткового зниження ризику ренальних та СС подій (рівень доказовості А) (Gerstein et al., 2021). Пацієнтам із ЦД 2-го типу та встановленою СН зі збереженою чи зниженою фракцією викиду рекомендовано лікування іНЗКТГ-2 (зокрема з іНЗКТГ-1/2), щоб зменшити ймовірність погіршення СН та СС смерті (рівень доказовості А) (Bhatt et al., 2021).

Пацієнтам із ЦД 2-го типу та СН зі збереженою або зниженою фракцією викиду рекомендовано призначити іНЗКТГ-2 із підтвердженою ефективністю для:

- Зменшення симптомів.
- Підвищення фізичних показників.
- Поліпшення рівня життя (рівень доказовості А).

В осіб із ЦД зі встановленим АССЗ або віком ≥ 55 років із додатковими чинниками СС ризику доцільною є терапія іАПФ або БРА для зниження ризику СС подій і смертності (рівень доказовості А) (Yusuf et al., 2000).

Хворим на ЦД 2-го типу та ХХН з альбумінуриєю, які отримують іАПФ або БРА у максимально переносимих дозах, рекомендовано додавати фінеренон для зменшення СС наслідків і ймовірності прогресування ХХН (рівень доказовості А) (Filippatos et al., 2022; Agarwal et al., 2022). Для пацієнтів із ЦД та безсимптомною СН стадії В рекомендовано розглянути мультидисциплінарний підхід до оптимізації фармакотерапії, щоб знизити ризик прогресування симптоматичної СН стадії С (рівень доказовості А). Хворим цієї категорії рекомендовано застосовувати іАПФ/БРА та β -блокатори для зменшення ймовірності прогресування до симптоматичної СН стадії С (рівень доказовості А) (Heidenreich et al., 2022).

Хворим на ЦД 2-го типу та безсимптомною СН стадії В із високим ризиком ССЗ або встановленими ССЗ рекомендовано призначити лікування іНЗКТГ (зокрема з іНЗКТГ-2 або іНЗКТГ-1/2) для зниження ризику госпіталізації через СН (рівень доказовості А) (Perkovic et al., 2019).

Для зменшення ймовірності госпіталізації з приводу СН пацієнтам із ЦД 2-го типу та діабетичною нефропатією рекомендовано застосовувати фінеренон (рівень доказовості А) (Pitt et al., 2021; Bakris et al., 2020). Тоді як хворим на ЦД з ІМ або симптоматичною СН стадії С рекомендовано призначити медикаментозне лікування із застосуванням іАПФ/БРА, АМР, інгібіторів рецепторів ангіотензину/непрілизину, β -блокаторів та іНЗКТГ-2, подібно до фармакотерапії для осіб без ЦД (рівень доказовості А).

В осіб із ЦД 2-го типу зі стабільною СН рекомендовано продовжити приймання метформіну для зниження рівня глюкози, якщо рРШКФ залишається > 30 мл/хв/1,73 м²; але необхідно уникати застосування препарату в нестабільних або госпіталізованих хворих із СН (рівень доказовості В) (FDA, 2023).

Пацієнти із ЦД 1-го і 2-го типів, які схильні до кетозу та/або дотримуються кетогенної дієти й лікуються іНЗКТГ, мають бути проінформовані про ризики та ознаки кетоацидозу й методи їх контролю, а також забезпечені відповідними інструментами для точного вимірювання кетонів (рівень доказовості Е) (Peters et al., 2016; Danne et al., 2019).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.diabetesjournals.org

Тіоктова кислота у лікуванні діабетичної полінейропатії: сучасний огляд

Сьогодні цукровий діабет (ЦД) набув масштабів епідемії (Saeedi et al., 2019). За оцінками Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у 2019 році 463 млн людей (9,3% населення світу) мали ЦД 1 або 2 типу; водночас смертність через його ускладнення становила 4,2 млн (Saeedi et al., 2019). Очікується, що захворюваність на ЦД зростатиме і до 2045 року уразить 700 млн людей (Saeedi et al., 2019). Поряд зі зростанням поширеності ЦД збільшується і тягар пов'язаних із ним ускладнень, зокрема діабетичної полінейропатії, лікування якої потребує особливої уваги.

Одне з найпоширеніших ускладнень ЦД – ураження нервової системи, зокрема дистальна симетрична полінейропатія або діабетична периферична нейропатія (ДПН). ДПН здебільшого розпочинається з нижньої кінцівки з подальшим залученням до процесу верхньої, а також супроводжується втратою чутливості. Таке ускладнення провокує часті падіння пацієнта з утворенням поверхневих ран, що може сприяти приєднанню інфекції і в подальшому призвести до ампутації кінцівки. Все це загалом або окремо зумовлює зниження якості життя пацієнтів із ЦД (Feldman et al., 2019). Крім того, наявність ДПН підвищує серцево-судинну та загальну смертність (Hicks et al., 2021).

Фактори ризику розвитку ДПН

На жаль, оптимальне лікування ДПН залишається невирішеним. У разі ЦД 1 типу адекватна корекція рівня глюкози уповільнює прогресування ДПН (Callaghan et al., 2012). При ЦД 2 типу корекція глікемії лише незначно впливає на зменшення прогресування ДПН через наявність додаткових факторів ризику (Pop-Busui et al., 2017). Під час проведення клінічних досліджень визначено, що метаболічний синдром (МС) – додатковий фактор ризику розвитку ДПН у хворих із ЦД 2 типу, який, окрім підвищеного рівня глюкози, включає ожиріння, дисліпідемію (високий рівень тригліцеридів, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності), гіпертензію. Ожиріння значно підвищує ризик ДПН (як за ЦД, так і незалежно від рівня глікемії) у дорослих (Christensen et al., 2020; Callaghan et al., 2016; Andersen et al., 2018) та молоді (Jaiswal et al., 2017). До інших важливих факторів ризику належать запалення (Christensen et al., 2020) та окислювальний стрес (Andersen et al., 2018).

Отже, якісне лікування ДПН у разі ЦД 2 типу, крім контролю глікемії, потребує модифікації способу життя (зниження маси тіла, підвищення фізичної активності), корекції параметрів МС: показників ліпідного обміну, артеріального тиску, а також впливу на запалення й окислювальний стрес.

Клінічні прояви ДПН

ДПН проявляється сенсорними симптомами, які виникають симетрично в пальцях ніг і повільно розповсюджуються в напрямку литок. Згодом до процесу залучаються пальці рук, що зумовлює розвиток т. зв. синдрому шкарпеток і рукавичок (рис. 1). До характерних симптомів належать оніміння та поколювання, в деяких пацієнтів спостерігається біль (колючий, пекучий, стріляючий, глибокий). Під час неврологічного огляду виявляють зниження чутливості, що розвивається за тією самою

послідовністю, що й загальна симптоматика. Деякі пацієнти спостерігають симптоми (біль) й ознаки (зниження відчуття уколу шпилькою), які можна віднести до ушкодження немієлінових нервових закінчень, відомих як малі волокна. Інші особи відчувають симптоми (оніміння) й ознаки (зниження вібраційної чутливості та пропріоцепції), котрі можна віднести до ушкодження великих мієлінових нервів, відомих як великі волокна. В більшості хворих спостерігаються ураження як дрібних, так і великих волокон. Рухові симптоми й ознаки проявляються рідко, хоча електродіагностичне тестування часто виявляє моторне залучення (Elafros et al., 2022).

Діагностика ДПН

Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендує оцінювати наявність ДПН у пацієнтів із ЦД 2 типу під час установлення діагнозу, а в хворих із ЦД 1 типу – через 5 років після встановлення діагнозу й потім щороку (Pop-Busui et al., 2017). Скринінг має включати детальний клінічний анамнез та огляд, оцінку відчуття температури, уколу шпилькою (дрібні волокна), вібраційної чутливості (великі волокна), здатність сприймати тиск (великі волокна). Електродіагностичне обстеження та/або скерування до невролога потрібно рідко, за винятком випадків із нетиповими ознаками (швидкий початок, асиметричне ураження, нетривала нейропатія, виражене переважання моторної симптоматики над сенсорною).

Окислювальний стрес і ДПН

Окислювальний стрес є важливим фактором у патогенезі ЦД та його ускладнень. Дисбаланс між продукуванням активних форм кисню (АФК) і антиоксидантними захисними механізмами зумовлює розвиток окислювального стресу та подальше ушкодження, дисфункцію клітин (Forman et al., 2021; Badawi et al., 2010). При ЦД хронічна гіперглікемія та мітохондріальна дисфункція підвищують продукцію АФК за рахунок автоокислення глюкози, активації поліолового, гексозамінового шляху, протеїнкінази С (ПКС), утворення кінцевих продуктів глікації (КПГ) (рис. 2). Мітохондріальна дисфункція зумовлює додаткове вивільнення АФК і поглиблює окислювальний стрес (Zhao et al., 2021). Таке окислювальне навантаження негативно впливає на різні ланки ЦД. Дисфункція та апоптоз β-клітин, спричинені шкідливою дією АФК, ще більше порушують вироблення й секрецію інсуліну. Окислювальний стрес також сприяє резистентності до інсуліну, порушуючи його здатність сприяти поглинанню глюкози клітинами (Darenskaya et al., 2021).

Крім того, згубний вплив окислювального стресу поширюється і на судинну систему. Підвищене продукування АФК ушкоджує кровоносні судини, сприяє запаленню, погіршує функцію ендотелію, що спричиняє розвиток діабетичних судинних ускладнень: діабетичну ретинопатію, нефропатію, серцево-судинні захворювання тощо (Darenskaya et al., 2021; Luc et al., 2019; Sasso et al., 1999). Окислювальний стрес також ушкоджує нервові закінчення, сприяючи розвитку ДПН (Darenskaya et al., 2021).

Тіоктова кислота за ДПН

Одним із перспективних антиоксидантних препаратів для лікування нейропатії у пацієнтів із ЦД є α-ліпоева, або тіоктова, кислота (ТК). Це природна речовина (сірковмісне похідне каприлової кислоти), схожа на вітаміни. Організм людини здатний продукувати ТК у незначних кількостях і засвоювати лише з певних продуктів (шпинат, брокколі, субпродукти), проте цього недостатньо для досягнення терапевтичного ефекту в умовах її дефіциту (Vidovic et al., 2014; Okanovic et al., 2015), що й зумовлює доцільність призначення ТК у вигляді фармакологічних препаратів.

ТК бере участь у мітохондріальному обміні, регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну (Evans & Goldfine, 2000; Packer et al., 2001; Bast & Haenen, 2003; Deneke, 2000; Mohammadi et al.,

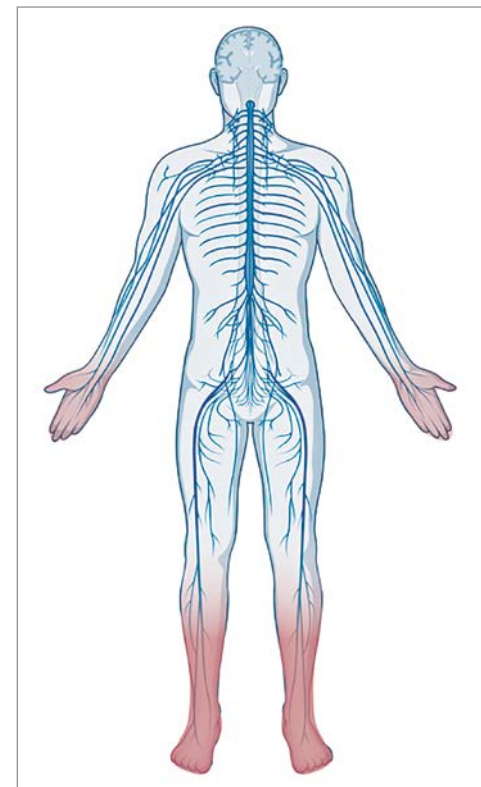


Рис. 1. Локалізація ураження нервових закінчень при ДПН

2015); є потужним універсальним антиоксидантом, що відновлює ушкодження, спричинені вільними радикалами, за рахунок наявності в складі ТК двох тіолових груп і здатності зв'язувати вільні радикали, вільне тканинне залізо, солі важких металів (Namazi N. et al., 2017). ТК також впливає на зниження рівня глюкози в крові, має протизапальні властивості, виводить токсини, сприяє регенерації, захищає від атеросклерозу (знижує рівень тригліцеридів у крові та їхню секрецію в печінці), серцево-судинних захворювань, а також стимулює продуктивність стовбурових клітин (Vidovic et al., 2014; Huerta et al., 2015; Zhang et al., 2011).

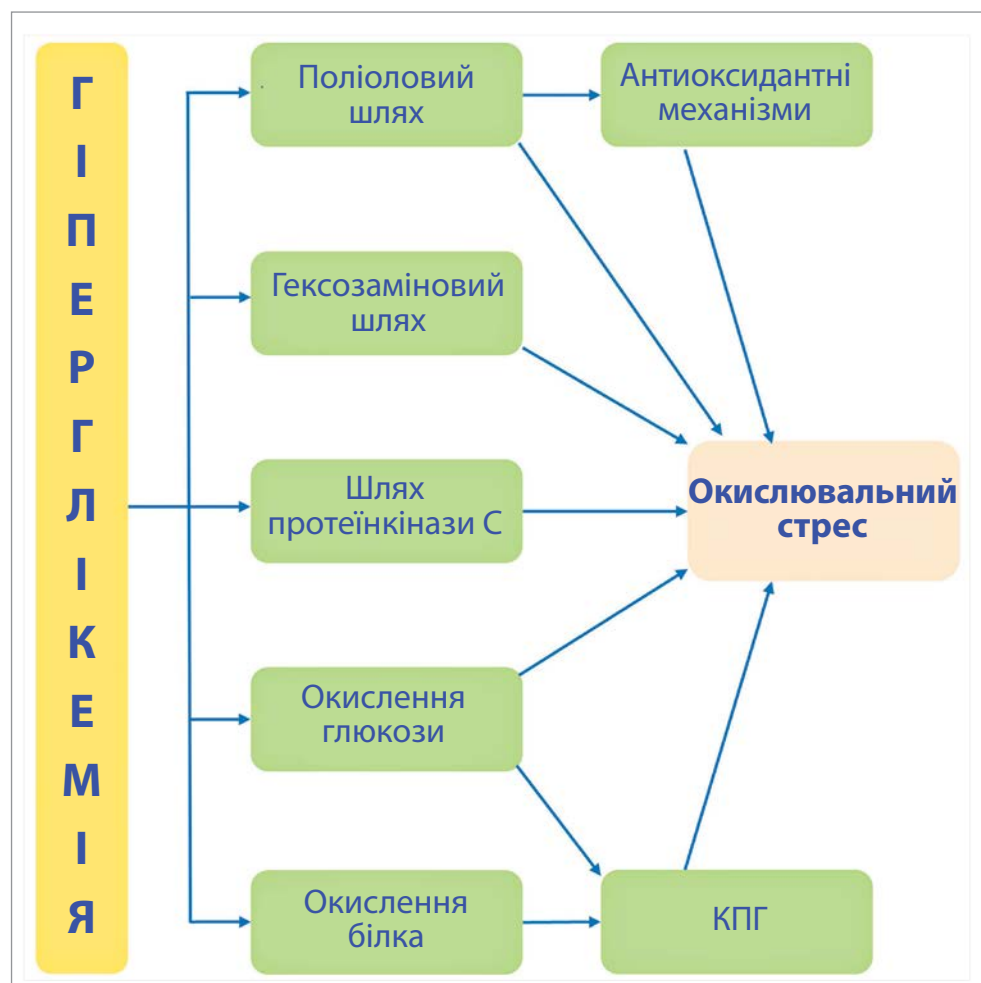


Рис. 2. Патолофізіологічний механізм окислювального стресу, спричиненого гіперглікемією

Гіпоглікемічна дія ТК полягає у покращенні проведення сигналу від інсулінового рецептора до внутрішньоклітинного транспортера глюкози, що зумовлює підвищення чутливості інсулінових рецепторів, зниження інсулінорезистентності, покращення захоплення глюкози адипоцитами, гепатоцитами, міоцитами скелетних м'язів. Це зумовлює збільшення запасів глікогену в печінці, зниження концентрації глюкози в крові.

ТК підвищує швидкість провідності руховими нейронами на експериментальній моделі ДПН, захищає периферичні нерви від ішемії, стимулює розростання відростків нейронів, збільшує в аксонах уміст речовин, що містять сульфгідрильні групи, покращує структурний стан мембран нервових закінчень, стимулює їхню регенерацію в разі ушкодження (Vallianou et al., 2009).

Також ТК призупиняє розвиток катаракти, захищає кістковий мозок при опроміненні, зменшує явища дисфункції ендотелію судин, чинить антиоксидантну дію за отруєння алкоголем, солями важких металів, у разі хронічних інтоксикацій (Kaczor, 2020).

Докази ефективності та безпеки ТК

Аналіз даних численних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень та метааналізів виявив, що ТК є ефективною й безпечною для лікування ДПН і зумовлює клінічно значущі покращення (Paranas & Ziegler, 2014). Водночас ТК застосовували як перорально, так і парентеральним шляхом.

Мета дослідження SYDNEY-2 – оцінити вплив ТК на сенсорні симптоми та нейропатичний дефіцит у хворих на ЦД із ДПН. Прийом препарату протягом 5 тиж забезпечував зниження нейропатичних симптомів (болю, печіння, парестезії, оніміння) та клінічних проявів (рефлекси ахіллового сухожилля, вібраційна чутливість, відчуття температури і болю, сила м'язів) у пацієнтів із ДПН (Ziegler et al., 2006).

У дослідженні ALADIN II хворим із ДПН призначали внутрішньовенне (в/в) введення ТК із подальшим пероральним прийомом протягом 2 років. Продемонстровано істотне збільшення швидкості проведення імпульсу сенсорними волокнами литкового нерва, збільшення його сенсорного потенціалу дії й швидкості проведення імпульсу руховими волокнами великогомілкового нерва без поліпшення показників нейропатичного дисфункціонального рахунку. Водночас не спостерігалось жодних змін у загальній шкалі симптомів (TSS), але засвідчено поліпшення за шкалою нейропатичних порушень (NIS) після 3 тиж в/в терапії. Дослідження SYDNEY продемонструвало істотне поліпшення показників NSS, NIS, а також нервової провідності після курсового в/в лікування ТК (Reljanovic et al., 1999).

Отже, поліпшення стану периферичної нервової системи при терапії ТК (за даними електрофізіологічних тестів і за шкалою NIS) не завжди корелює з послабленням більшої симптоматики, однак збереження останньої на тлі терапії ТК не свідчить про її неефективність. Випробування М. Schönauer і співавт. (2007) продемонструвало покращення чутливості після 4 міс прийому ТК у дозі 800 мг/добу перорально, що свідчить про позитивний вплив на ДПН, кардіоваскулярну автономну нейропатію.

При post-hoc-аналізі пацієнтів, які брали участь у дослідженні ALADIN II, приймання ТК у дозуванні 600 і 1200 мг/добу перорально зумовило значне поліпшення моторної та сенсорної чутливості через 2 роки (Paranas & Ziegler, 2014).

Під час проведення дослідження NATHAN1 оцінювали ефективність та безпеку приймання ТК у дозі 600 мг/день у пацієнтів із ДПН упродовж 4 років. Первинною кінцевою точкою (КТ) була комбінована оцінка порушень нейропатії нижніх кінцівок (NIS-LL) і 7 нейрофізіологічних тестів. Вторинна КТ включала NIS, NIS-LL, нервову провідність та кількісне сенсорне тестування. За 4 роки суттєвої різниці між групами лікування (p=0,105) щодо досягнення первинної КТ не спостерігалось. Однак на тлі терапії ТК спостерігалось покращення NIS (p=0,028), NIS-LL (p=0,05) та NIS-LL (субоцінка м'язової слабкості) (p=0,045) порівняно із плацебо. Загальна оцінка переносимості препарату не відрізнялася між групами. Серйозні побічні явища в групі ТК незначно перевищували за частотою (38,1%) плацебо (28,0%). Проте летальність виявилася вищою в групі плацебо (Ziegler et al., 2007). Отже, 4-річна терапія ТК добре переносилася, сприяла клінічно значущому поліпшенню стану та зниженню прогресування нейропатичного дефіциту в більшості пацієнтів із ДПН.

Дослідження N. Paranas і D. Ziegler (2014) засвідчило, що ТК порівняно з 15 аналгетичними препаратами, які застосовують при больовій формі ДПН, має швидкий початок дії, зменшує вираженість нейропатичного болю, парестезій, оніміння, сенсорного дефіциту, а також покращує м'язову силу. Крім того, ТК безпечна та краще переноситься хворими. Дослідники зазначають, що призначення ТК є особливо актуальним у пацієнтів із коморбідною патологією або за наявності серцево-судинної вегетативної нейропатії (Paranas & Ziegler, 2014).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефективність перорального приймання 600 мг ТК 2 р/день протягом 6 міс у хворих із ДПН. Виявлено, що в групі ТК результати достовірно кращі за всіма КТ (інтенсивність больового синдрому, позитивні неврологічні симптоми, неврологічний дефіцит, вібраційна чутливість) (El-Nahas et al., 2020).

Дані систематичного огляду та метааналізу оцінки безпеки ТК свідчать, що приймання ТК є повністю безпечним і в таких підгрупах пацієнтів, як вагітні, діти, підлітки, курці, особи з ЦД, серцево-судинними, неврологічними, ревматичними захворюваннями, тяжкою нирковою недостатністю (Fogacci F. et al., 2020).

Здатність ТК сприяти зниженню маси тіла є її важливою особливістю при лікуванні пацієнтів із ЦД і МС. Систематичний огляд із метааналізом М. Vajdi та співавт. (2020) засвідчив, що ТК сприяє суттєвому зниженню маси тіла й індексу маси тіла в пацієнтів із надлишковою масою тіла, ожирінням. Статистично значимого зменшення окружності талії не зафіксовано, однак продемонстровано, що на зниження цього показника впливає тривалість лікування ТК. Метааналіз М. Vajdi та співавт. (2023) продемонстрував ефективність ТК у зниженні систолічного та діастолічного тиску в пацієнтів із предіабетом, ЦД 2 типу, ожирінням, кардіоваскулярним ризиком.

Останнім часом з'являються дані щодо розвитку полінейропатії у хворих із ЦД, індукованої лікуванням. Для неї характерно ураження малих волокон

на тлі швидкої корекції глікемії. Припускають, що патогенез такої нейропатії пов'язаний з невідновленими змінами мікроциркуляції, які відбулися під час періоду гіперглікемії (Quiros-Aldare et al., 2023). Отже, ТК може бути патогенетично обґрунтованим підходом для профілактики та лікування цієї патології.

Місце ТК у лікуванні ДПН

Сьогодні не існує засобу, здатного повністю вилікувати чи щонайменше запобігти розвитку нейропатичних змін. Лікування переважно полягає у впливі на фактори розвитку ДПН і полегшенні її проявів. Безперечно, в основі – контроль і корекція гіперглікемії, модифікація способу життя, зниження артеріального тиску в хворих на ЦД. Багато доказів свідчать про роль окислювального стресу в патогенезі ДПН. У цьому розрізі застосування препарату ТК як потужного антиоксиданту є привабливою опцією.

ТК є ліцензованим і схваленим препаратом для лікування ДПН у багатьох країнах світу (Sementina et al., 2022).

З огляду на важливі клінічні властивості ТК, із 2014 року вона неодноразово згадується як додаткова фармакотерапія для лікування ЦД і ДПН зокрема (Sementina et al., 2022). Поряд з ефективною корекцією гіперглікемії, артеріального тиску, ліпідного профілю, модифікації способу життя ТК (600 мг/добу, перорально або в/в) міститься в переліку препаратів 1-ї лінії для патогенетичної терапії ДПН разом із похідним

вітаміну В₁ бенфотіаміном та інгібіторами АПФ (Diabetes Poland, 2022).

Корисність застосування ТК у дозі 600 мг/добу перорально чи парентерально для лікування ДПН зазначена в рекомендаціях Міжнародної діабетичної федерації (IDA, 2022).

Препарат Ліпотіон® від компанії World Medicine виготовляється із сировини європейської якості та є економічно доступним. Випускається у флаконах в оптимальному об'ємі, що надає можливість уникнути додаткового водного навантаження в пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією. В/в введення забезпечує високу концентрацію в плазмі, зумовлює швидке покращення мікроциркуляції та полегшення проявів ДПН. Рекомендована добова доза для дорослих становить 50 мл розчину для ін'єкцій (що відповідає 600 мг/добу ТК) в/в. Тривалість лікування складає 2-4 тиж.

Висновки

ДПН – поширене ускладнення ЦД, патогенез якого тісно пов'язаний з гіперглікемією, запаленням, метаболічними та мікросудинними порушеннями. ТК здатна впливати на більшість патогенетичних ланок, тому її застосування в лікуванні ДПН є важливою опцією. Потужні антиоксидантні, антигіперглікемічні та протизапальні властивості роблять її препаратом першого вибору для патогенетичного лікування ДПН.

Підготувала Людмила Суржко

ЛІПОТІОН

Тіоктова (α-ліпоєва) кислота

Рекомендована добова доза для дорослих – 50 мл розчину для ін'єкцій (600 мг тіоктової кислоти на добу) внутрішньовенно, можна без розведення³

флакони 50 мл, №1

таблетки 600 мг, №30

Добова доза – 1 таблетка. Термін лікування – індивідуально.³

СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

Антиоксидантна активність Покращує нервову передачу¹

- Швидке покращення мікроциркуляції з полегшенням симптомів ДН^{1,2}
- Уникнення водного навантаження у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи⁴
- Тривалий контроль симптомів ДН^{2,3}

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

ЛІПОТІОН (розчин). Склад: 1 флакон (50 мл) розчину містить тіоктової (α-ліпоєвої) кислоти 600 мг. **Показання.** Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу. **Побічні реакції.** Дуже рідко – тремор, гіпотонія, гіпоглікемія*. *Внаслідок покращення виведення глюкози у дуже рідких випадках може спостерігатися зниження рівня глюкози у крові. У зв'язку з цим відзначалась поява симптомів гіпоглікемії, таких як запаморочення, підвищена пітливість, головний біль і замітання зору. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** ТОВ «ЮРІД МЕДИЦИНА», Україна. **Виробник.** Мефар Ітан Сан. А.Ш., Туреччина. **Наказ МЗС України №1922 від 10.02.2021 р.** РП/МД/18943/01/1 за змінами. **ЛІПОТІОН (таблетки).** Склад: 1 таблетка, акрилатна оболонка, містить 600 мг тіоктової (α-ліпоєвої) кислоти. **Показання.** Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу. **Побічні реакції.** Дуже рідко – алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, кропив'янку (уртікарні висипання), свербіж та екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ЮРІД МЕДИЦИНА ІТАН САН. ВЕ. ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** ТОВ «ЮРІД МЕДИЦИНА», Україна. **Наказ МЗС України №76 від 15.01.2024 р.** РП/МД/2020/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих засобів з медичної тематики. Інформаційні рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у сфері охорони здоров'я. **Питання та інформація щодо фармаконадгляду за тел.:** +38 098 909 56 22 / **fatmasonadzor@worldmedicyna.com**
¹ Nikołos Paranas & Dan Ziegler Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. 10.1517/14656566.2014.972935. ² Діабетична нейропатія, індукована лікуванням: оновлений огляд. // Здоров'я України. – 2023. – №23-24. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ліпотіон розчин, Ліпотіон таблетки. ⁴ Тіоктова кислота у лікуванні діабетичної нейропатії: сучасний огляд. // Здоров'я України, заг-тер. номер. – 2024, №17.

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

ПЕРЕВІРЕНИЙ МЕТФОРМІН ЦЕ:



ЯКІСНА СУБСТАНЦІЯ

GMP ВИРОБНИЦТВО

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
після їжі

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
натще

У програмі ДОСТУПНІ ЛІКИ



Реєстраційне посвідчення № UA/18616/01/01 від 16.03.2021.
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Яким має бути генеричний метформін для лікування цукрового діабету 2 типу?

За даними Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD, 2023), впродовж останніх десятиліть спостерігається стрімке зростання застосування фармацевтичних препаратів. Така тенденція зумовлена щоразу більшою потребою в ліках для терапії вікових і хронічних захворювань (цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія, дисліпідемія тощо), а також змінами в підходах до лікування. Це чинить економічний тягар на пацієнтів і систему охорони здоров'я всіх країн світу й України зокрема. Країни OECD розглядають генерики та біосиміляри як можливість підвищити ефективність фармацевтичних витрат.

Фармацевтична галузь постійно розвивається; щороку багато нових лікарських засобів виходять на ринок. З їхньою появою з'являється альтернатива наявним методам лікування або можливість лікування захворювань, які раніше вважалися невиліковними. Водночас витрати на нові препарати можуть бути значними, що створює додаткове навантаження на бюджет охорони здоров'я та безпосередньо пацієнта. У 2021 р. обсяг роздрібного продажу лікарських засобів становив 1/6 всіх витрат на охорону здоров'я та третю за розміром частку витрат у країнах OECD після видатків на стаціонарне й амбулаторне лікування (OECD, 2023).

Усі країни OECD розглядають генерики та біосиміляри як можливість зменшення фармацевтичних витрат. Y.M. Liu і співавт. (2012) зазначають, що фінансовий стимул, зумовлений різницею цін на ліки, є основною рушійною силою переходу від фірмового препарату до його генеричного варіанту. Однак, окрім зниження вартості лікування, необхідно також враховувати якість, ефективність та безпечність призначуваного генеричного препарату.

Різниця між оригінальним препаратом і генериком

Оригінальним називається раніше невідомий, тобто вперше створений та випущений на фармацевтичний ринок фірмою-розробником або патентовласником лікарський препарат (ЛП), який пройшов повний цикл доклінічних і клінічних випробувань і має патентний захист активних компонентів на певний період часу. В різних державах строк, протягом котрого інші виробники не мають права випускати препарати, що містять ці компоненти, зазвичай становить від 12 до 20 років.

За визначенням Європейської федерації асоціацій фармацевтичних виробників (EFPIA), відтворений ЛП – генерик, взаємозамінний з його патентованим аналогом, введений на ринок після закінчення строку патентного захисту. Основною проблемою виведення генерика на ринок є документальне підтвердження його відповідності оригінальному ЛП за біоеквівалентністю як основний доказ того, що копія відповідає оригіналу за клінічною ефективністю й безпекою. Саме тому в розвинутих країнах існує практика умовного розподілу зареєстрованих генериків на 2 категорії: з доведеною терапевтичною еквівалентністю (категорія А) та без неї (категорія Б). У США така інформація публікується в спеціальному збірнику (Orange Book) із 1970 р. Генерик не проходить усіх стадій клінічних випробувань, він є доступнішим за ціною, але водночас не має бути менш ефективним і безпечним. Основна проблема порівняння генериків з оригінальним препаратом – гарантована взаємозамінність, яка, своєю чергою, базується на еквівалентності. Існує 3 типи еквівалентності, тісно пов'язані одна з одною: фармацевтична, фармакокінетична та фармакотерапевтична (Штриголь, 2012).

Фармацевтична еквівалентність означає, що в одиниці дозування лікарської форми (1 таблетці, капсулі, драже тощо) міститься однакова доза одного й того самого фармакологічно активного інгредієнта.

Фармакокінетична еквівалентність (біоеквівалентність), або ступінь схожості за фармакокінетичними параметрами фармацевтично еквівалентного препарату з референтним, означає, що оригінальний препарат і генерик однаково швидко створюють у тканинах організму аналогічні концентрації діючих речовин.

Клінічна еквівалентність визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів.

Сьогодні підходи до доказу генеричності та біоеквівалентності в Україні повністю відповідають законодавству ЄС. Вимоги до генеричних лікарських засобів і доказу їхніх властивостей наведено в Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 426 у редакції наказу МОЗ України

№ 460 зі змінами, в настанові СТ-Н МОЗ України 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» від 6 листопада 2020 року й інших документах (Жукова, 2021).

Ставлення до генеричних препаратів

У 1990-х рр. існувала невизначеність щодо якості генеричних препаратів у результаті впровадження політики, яка спрощувала вимоги до їхнього затвердження для підвищення конкуренції серед генериків. Окрім того, скандали, пов'язані з підкупом органів контролю якості в США та Європі, ще більше ускладнили ситуацію (Hellström and Rudholm, 2010), не кажучи вже про те, що існували серйозні занепокоєння щодо низької прихильності до лікування і припинення приймання саме генеричних препаратів. Вважалося, що все це зумовить погіршення результатів лікування. Однак останнім часом дослідження показали, що непевненість лікарів щодо якості генериків зменшилася, а впевненість щодо їхнього призначення зростає.

За останні два десятиліття спостерігалось збільшення кількості досліджень щодо генеричної заміни. За результатами деяких випробувань виявлено, що генерична заміна є економічно ефективною (Haas et al., 2005; Holmes et al., 2010), тоді як інші припустили, що генерики спричиняють збільшення витрат на медичну допомогу для певних захворювань (Helmets et al., 2010; Johnston et al., 2011). Основне занепокоєння стосовно призначення генериків полягає у тому, що швидкість і ступінь їхнього всмоктування й оригінальних препаратів можуть відрізнятися, що, своєю чергою, може вплинути на терапевтичну ефективність (Kesselheim et al., 2008). Крім того, ставлення хворого до генериків також впливає на прихильність до терапії, що може зумовити подвоєння доз, поганий комплаєнс або припинення терапії (Kalisch et al., 2008; Shrank et al., 2009). Також лікарі можуть вважати, що генеричний препарат не має такої високої якості та не є таким ефективним, як оригінальний, що становить певну перешкоду для їхнього призначення (Shrank et al., 2011).

Нещодавно в європейських країнах запровадили сувору сертифікацію генеричних препаратів, а також політику цінової конкуренції, що спричинило позитивніше ставлення до використання генериків (Duerden and Hughes, 2010; Andersson et al., 2007). Наприклад, у Тайвані та Австрії фармацевти випускають ліки суворо за рецептом лікаря, вони не можуть самостійно замінити призначений препарат на його еквівалент або генерик. Така практика дозволяє лікарям контролювати бренд призначуваного препарату, при цьому в Люксембурзі фармацевти можуть самостійно змінювати оригінальний препарат на генеричний лише для певного переліку лікарських засобів (OECD, 2023). Отже, більшість досліджень щодо заміни оригінальних препаратів генериками зосереджено на ставленні лікарів, пацієнтів і фармацевтів, а також на біоеквівалентності генеричних препаратів. Клінічні результати після заміни оригінальних препаратів генеричними також були широко досліджені; все більше даних досліджень проливають світло на ефективність генеричних препаратів (Fujii et al., 2011). Проте залишаються сумніви щодо того, чи біоеквівалентність генеричних препаратів ідентична терапевтичній еквівалентності. Лише декілька досліджень зосереджено на терапевтичній ефективності генеричних препаратів різних виробників (Gilman et al., 1993).

ЦД і генерики

Сьогодні ЦД є глобальним тягарем для пацієнтів, їхніх сімей, а також системи охорони здоров'я країни загалом. Згідно з даними Атласу діабету Міжнародної діабетичної асоціації (IDF, 2021), на ЦД страждають 10,5% дорослого населення віком 20-79 років, причому майже половина з них навіть не підозрює, що вони живуть із цим захворюванням. Прогнози IDF свідчать про те, що до 2045 р. 1 із 8 дорослих (це ≈ 783 млн осіб) житиме з діабетом, що на 46% більше від сьогоднішніх показників. Така тенденція зумовлює підвищену потребу в протидіабетичних препаратах, а це, своєю чергою, збільшує фінансові витрати системи охорони

здоров'я (OECD, 2023). Через високу вартість протидіабетичних препаратів існує потреба дослідити ринок генериків.

Метформін – препарат для лікування ЦД 2 типу, він знижує концентрацію глюкози в крові, не зумовлюючи явної гіпоглікемії, як інші пероральні протидіабетичні препарати (Wiernsperger and Bailey, 1999).

Численні дослідження демонструють біоеквівалентність генеричних препаратів метформіну, а також схожі терапевтичні ефекти порівняно з оригінальними препаратами (Paraponaris et al., 2004; Chua et al., 2010; Nsiantou et al., 2009).

Hui-Yin Chen і співавт. (2014) досліджували клінічні наслідки переходу з оригінального препарату метформіну на генеричні аналоги серед 280 пацієнтів із ЦД 2 типу, а також прихильність хворих до терапії та після заміни. Дослідження проводили в межах однієї лікарні, воно тривало з липня 2003 по липень 2008 року. На початку всім учасникам призначали оригінальний препарат метформіну Глюкофаж із його подальшою послідовною заміною на 4 генеричні препарати метформіну від різних виробників. Отже, дослідження було розподілено на 5 стадій залежно від призначуваного препарату.

Для контролю ЦД Американська діабетологічна асоціація (ADA, 2024) рекомендує орієнтуватися на концентрацію HbA1c. Кінцевий показник, який використовували для оцінки того, чи вплинула зміна бренду препарату на контроль глікемії, – концентрація глікованого гемоглобіну (HbA1c). Якщо рівень HbA1c виявився значно вищим серед пацієнтів, котрим призначали генерик, ніж серед тих, кому був призначений Глюкофаж, це могло б свідчити про те, що генерики не чинять такого самого терапевтичного ефекту, як фірмовий препарат.

Генерики різних виробників були біоеквівалентними оригінальному препарату; теоретично – клінічно еквівалентними. Зроблено припущення, що лікарям не слід змінювати дозування генеричного препарату під час переходу між брендами.

Результати

Під час дослідження рівні HbA1c зросли із 7,91 до 8,34 протягом усього періоду спостереження, при цьому після контролю показників пацієнта та із плином випробування виявлено, що зміна бренду не впливала на рівні HbA1c. Призначена добова доза метформіну була стабільною протягом усього періоду спостереження і становила $\approx 0,8$ від визначеної дозової дози. Незважаючи на те що прихильність виявилася вищою при застосуванні оригінального метформіну, ніж за використання 4 непатентованих марок, рівень прихильності до лікування в разі використання генериків серед хворих становив $>0,8$, що свідчить про досить високий його рівень й впевненість лікарів щодо ефективності генеричних препаратів.

Перехід між різними марками метформіну не спричинив жодного несприятливого впливу на рівні HbA1c пацієнтів. Отже, заміна оригінального метформіну на біоеквівалентний генеричний препарат є економічно ефективним підходом, який не чинить негативного впливу на якість догляду за хворими на діабет.

Отже, перевірений генеричний метформін має відповідати таким вимогам:

- ➔ виготовлятися з якісної субстанції;
- ➔ відповідати сучасним стандартам GMP (продукти мають чіткі специфікації на кожному етапі виробництва, процеси правильно задокументовані, є простими й послідовними; процедури із чіткими вказівками щодо проведення критичних процесів; приміщення чисті, обладнання постійно калібрується; особи, дотичні до виробництва, розуміють свою роль та відповідальність);
- ➔ мати доведену біоеквівалентність оригінальному метформіну.

Підготувала Людмила Суржко

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні є генеричний метформін із доведеною біоеквівалентністю – це **Метафора** та **Метафора-SR** («Київський вітамінний завод»). Препарат виробляється з якісної субстанції Harman Finchem відповідно до GMP, має доведену біоеквівалентність натще та після їди. **Метафора** та **Метафора-SR** доступні кожному пацієнту із ЦД 2 типу, оскільки входять до державної програми «Доступні ліки». **Метафора** випускається в таблетках по 500, 850 та 1000 мг, **Метафора-SR** – в таблетках по 1000 мг, що дає можливість враховувати індивідуальні потреби дозування для кожного хворого.

Оновлення клінічних настанов Американської гастроентерологічної асоціації щодо лікування залізодефіцитної анемії

Дефіцит заліза (ДЗ) є найпоширенішим дефіцитом харчування в усьому світі. У Сполучених Штатах від 1 до 4% чоловіків мають ДЗ, а ще 2% – залізодефіцитну анемію (ЗДА). Принаймні 39% жінок у період передменопаузи та 8% жінок у постменопаузі страждають на ЗДА, а загалом від 4 до 17% жінок мають ЗДА.

Феритин є найчастіше використовуваним маркером для діагностики ДЗ. Нещодавно Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) рекомендувала використовувати граничне значення феритину 45 мг/дл для діагностики анемії, оскільки вважалося, що цей рівень має оптимальний баланс чутливості та специфічності. Проте важливо визнати, що пацієнти із запальними станами можуть мати ДЗ або ЗДА при рівні феритину >45 мг/дл (зазвичай <100 мг/дл). У такій ситуації можуть бути корисними підтверджувальні аналізи на насичення трансферину, розчинний рецептор трансферину або ретикулоцитарний еквівалент гемоглобіну.

Після виявлення ДЗ з анемією або без неї потрібно виконати відповідне діагностичне обстеження, включаючи оцінку споживання заліза з їжею, менструальних крововтрат у жінок у передменопаузі та пошук хвороб шлунково-кишкового тракту, що призводять до поганого всмоктування заліза чи втрати крові. Консультування з питань харчування часто допомагає збільшити споживання заліза з їжею, а консультація гематолога може допомогти у складних випадках анемії або якщо є труднощі з доступом до внутрішньовенного заліза.

Пероральний прийом препаратів заліза зазвичай є початковим підходом до лікування, але часто переноситься погано через такі побічні ефекти, як нудота, біль у животі й запор. Через ці побічні ефекти та жорстке регулювання обміну заліза буває важко досягнути потрібної кількості всмоктування заліза в кишечнику, що стимулювало розроблення та збільшення використання внутрішньовенних препаратів заліза. Деяким пацієнтам з тяжким ДЗ або станами, за яких пероральне залізо може погано засвоюватися, можна вводити залізо внутрішньовенно від самого початку лікування.

Метою цього оновлення є огляд варіантів пероральної та внутрішньовенної замісної терапії залізом, а також найкращих практик лікування ДЗ при поширених шлунково-кишкових захворюваннях.

Пероральні препарати заліза

Доступно багато препаратів заліза для перорального прийому (табл. 1) без суттєвих доказів того, що будь-який продукт переважає інший за ефективністю чи переносимістю. Рациональним вибором для початку лікування є солі двовалентного заліза (як-от заліза сульфат) як найдоступніші за ціною. Хоча деякі пацієнти можуть краще переносити інші препарати, як-от бісгліцинат двовалентного заліза, немає доказів їхніх переваг над іншими формами. При пероральному прийомі заліза побічні ефекти є досить частими. За даними метааналізу, запор відзначали у 12% пацієнтів, діарею – у 8% і нудоту – в 11%.

Коли пацієнти починають приймати залізо, у відповідь на терапію підвищується рівень гепсидину в сироватці крові й залишається підвищеним протягом 48 год. Це збільшення рівня гепсидину блокує подальше всмоктування заліза. Тому недоцільно приймати

залізо частіше ніж 1-2 раз на день, оскільки це не покращить засвоєння, а лише посилить побічні ефекти.

Деякі дієтичні заходи можуть покращити засвоєння заліза. Недавнє дослідження показало, що при прийомі заліза разом із 80 мг аскорбінової кислоти натщесерце засвоєння заліза покращується. Вітамін С покращує засвоєння, утворюючи хелатну сполуку із залізом, яка запобігає утворенню нерозчинних сполук заліза, та шляхом відновлення тривалентного заліза до двовалентного. Чай і кава є потужними інгібіторами всмоктування заліза, тому їх не слід уживати протягом години після прийому заліза. Хоча пероральне залізо засвоюється краще, якщо приймати його натщесерце, деякі пацієнти краще переносять прийом заліза під час їди. Прийом заліза з м'ясним білком покращує засвоєння. Вживання вітаміну С допомагає засвоювати залізо, навіть якщо в їжі присутні кальцій або клітковина.

Внутрішньовенні препарати заліза

Внутрішньовенне введення заліза показано, якщо пацієнт не переносить пероральне залізо або якщо показники крові чи запаси заліза не покращуються після пероральної терапії. У пацієнтів з анемією рівень гемоглобіну має підвищитися на 1 г/дл протягом 2 тиж постійного прийому пероральних препаратів заліза. Підвищення рівня феритину слід очікувати через місяць. Якщо ці параметри не покращуються, треба розпочати внутрішньовенне введення заліза. Його також слід застосовувати в ситуаціях, коли очікується неефективність перорального заліза через порушення всмоктування: наприклад, у пацієнтів після бариатричної хірургії, з активною запальною хворобою кишечника (ЗХК) або коли втрачає заліза перевищує всмоктування.

Внутрішньовенні форми заліза значно дорожчі, ніж пероральні (табл. 2). Оскільки відмінності між ними в ефективності поповнення заліза та переносимості незначні, перевагу віддають препаратам, які можуть компенсувати ДЗ 1-2 інфузіями. Істинна алергія на внутрішньовенне введення заліза трапляється дуже рідко, майже всі реакції є псевдоалергією, пов'язаною з активацією комплементу, тобто ідіосинкразичними інфузійними реакціями, які можуть імітувати алергічні реакції. При помірних реакціях достатньо припинити інфузію та продовжити введення через 15 хв із меншою швидкістю. При виникненні серйозніших реакцій можуть бути корисні кортикостероїди.

Залізодефіцитна анемія після бариатричної хірургії

ЗДА дуже поширена після бариатричних процедур, особливо після таких операцій, як шунтування шлунка за Ру, що порушує нормальне всмоктування заліза у дванадцятипалій кишці. Регульовані шлункові бандажі, ендоскопічна чи хірургічна рукавна гастректомія також можуть спричинити ЗДА. Лікування ЗДА в пацієнтів після бариатричної хірургії передбачає

Препарат	Приблизний уміст елементарного заліза	Доступні форми
Сульфат заліза	100 мг у таблетці	Капсули, таблетки, розчин
Глюконат заліза	27-38 мг у таблетці	Капсули, таблетки, розчин
Фумарат заліза	150-160 мг у таблетці	Капсули, таблетки, розчин
Полісахаридно-залізний комплекс	Різняться, вміст заліза в мг зазначено в маркуванні	Капсули, розчин
Бісгліцинат заліза	25 мг у таблетці	Капсули, таблетки, розчин

Препарат	Одноразова доза	Режим терапії	Коментар
Карбоксимальтозат заліза	750-1000 мг	Дві інфузії по 750 мг через тиждень або 1000 мг одноразово	Ризик розвитку гіпофосфатемії
Глюконат заліза	125 мг	125 мг 8 разів не частіше ніж через день	–
Деризомальтозат заліза	1000 мг	1000 мг одноразово	–
Ферумокситол	510-1020 мг	Дві інфузії по 510 мг або 1020 мг одноразово	Також використовується як контрастна речовина; потрібно проконсультуватися з радіологом, якщо планується магнітно-резонансна томографія протягом 3 міс після інфузії
Цукрозат заліза	100 мг	200 мг 5 разів або 300 мг 3 рази щотижня	–
Декстран заліза низької молекулярної маси	1000 мг	1000 мг одноразово	–

як усунення анемії, так і заходи для покращення засвоєння поживних речовин після операції. Враховуючи нові анатомічні умови після бариатричної хірургії, внутрішньовенне введення заліза є кращим вибором, особливо в тяжких випадках або коли пероральні добавки неефективні. В одному дослідженні жінок, у яких розвивувся ДЗ після шлункового шунтування за Ру, разова доза заліза внутрішньовенно була ефективнішою та краще переносилася, ніж лікування пероральним фумаратом заліза чи глюконатом заліза. Якщо запаси заліза відновлюються повільно, може знадобитися оцінювання дефіциту інших мікроелементів або пошук джерел хронічної крововтрати.

Залізодефіцитна анемія при запальних хворобах кишечника

Повідомлялося, що ДЗ та/або ЗДА виникають у 90% пацієнтів із ЗХК, включаючи як хворобу Крона, так і неспецифічний виразковий коліт. Враховуючи численні причини ЗДА при ЗХК, лікування зазвичай спочатку зосереджується на усуненні запалення, котре може спричинити виразки та хронічну крововтрату, а також зменшити всмоктування заліза. Препарати заліза варто призначати всім пацієнтам із ЗХК та ЗДА. Багато досліджень показали, що внутрішньовенне введення заліза є кращим за пероральний прийом у пацієнтів із ЗХК. Поточні консенсусні рекомендації Європейської організації з хвороби Крона та коліту радять внутрішньовенне введення замість пероральних препаратів заліза як терапію першої лінії для пацієнтів з рівнем гемоглобіну <10 г/дл. Незважаючи на це, пероральний прийом заліза може бути доцільним для відібраних пацієнтів із ЗХК та легкою анемією, захворювання котрих клінічно неактивне та котрі здатні переносити пероральний прийом заліза.

Залізодефіцитна анемія та портальна гіпертензивна гастропатія

Портальна гіпертензивна гастропатія (ПГГ) може бути пов'язана із ЗДА та виникає в результаті підвищення тиску в системі портальної вени здебільшого в пацієнтів із цирозом

печінки й портальною гіпертензією. Лікування ЗДА в пацієнтів із ПГГ починається з корекції проявів цирозу печінки та портальної гіпертензії, зокрема зі втручання для зниження портального тиску. Із цієї метою, зокрема, застосовуються неселективні β-блокатори (наприклад, пропранолол); кілька клінічних досліджень показали їхні переваги в пацієнтів з некротичною та кровоточивою ПГГ у вигляді зменшення тяжкості кровотечі та смертності. Ефективні підходи до зниження портального тиску в пацієнтів із цирозом включають використання трансюгулярних внутрішньопечіночних портосистемних шунтів і трансплантацію печінки. Ендоскопічна терапія рідко допомагає пацієнтам із ПГГ, оскільки кровотеча зазвичай відбувається з дифузної розташованих уражень слизової оболонки. Крім лікування портальної гіпертензії, всі пацієнти із ЗДА та ПГГ мають отримувати терапію залізом, яка може бути пероральною або внутрішньовенною залежно від тяжкості ДЗ. Важливо зазначити, що пацієнти з ПГГ не мають відомих дефектів мальабсорбції, тому пероральної терапії залізом може бути достатньо. Проте немає протипоказань до застосування внутрішньовенних препаратів заліза в пацієнтів із ПГГ, і такий підхід є доцільним у пацієнтів з тяжкою ЗДА.

Залізодефіцитна анемія й ектазія антральних судин шлунка

Антральна васкулярна ектазія шлунка (GAVE) пов'язана з різними хронічними хворобами, включаючи цироз, хронічну хворобу нирок і системну склеродермію. Це непоширена, але часто важка для лікування причина хронічної шлунково-кишкової крововтрати. Незважаючи на відсутність перевірених фармакологічних методів лікування GAVE, терапія ендоскопічним лігуванням або ендоскопічними термальними методами, як-от аргоноплазмова коагуляція чи радіочастотна абляція, сприяє зменшенню крововтрати й потреби в переливанні еритроцитів. Усі пацієнти із ЗДА та GAVE мають отримувати терапію залізом, яка може бути пероральною або внутрішньовенною залежно від тяжкості ДЗ та переносимості.

Залізодефіцитна анемія при целиакії

Целиакія присутня у 2-6% безсимптомних пацієнтів із ЗДА. Пацієнти з целиакією, які мають анемію на момент установлення діагнозу, здебільшого мають вищі рівні антитканинної трансглутамінази та вищий ступінь атрофії ворсинок, аніж пацієнти без анемії. ДЗ виникає при целиакії внаслідок ураження епітеліальних клітин і подальшої атрофії ворсинок дванадцятипалої кишки, що порушує нормальне всмоктування, проте слід виключити інші причини залізодефіциту. У більшості пацієнтів без інших причин втрати заліза анемія покращиться після початку суворої безглютенової дієти навіть без прийому препаратів заліза. Зазвичай покращення статусу заліза відбувається паралельно з нормалізацією гістологічних аномалій у тонкій кишці. Проте близько 20% пацієнтів залишатимуться з ДЗ навіть за умови суворого уникнення споживання глютену. Пероральний прийом заліза разом з безглютеновою дієтою може бути показаний пацієнтам із симптомами, потенційно пов'язаними з ДЗ. Пероральні препарати заліза менш імовірно будуть ефективними в пацієнтів з тяжким ступенем атрофії ворсинок, тому внутрішньовенне введення заліза може бути показане таким пацієнтам або пацієнтам із серйознішими симптомами залізодефіциту. Внутрішньовенне введення заліза також може бути показано пацієнтам, у яких запаси заліза недостатньо відновлюються в результаті прийому заліза всередину та дотримання суворої безглютенової дієти.

Залізодефіцитна анемія й ангіоектазії тонкої кишки

У пацієнтів зі шлунково-кишковими ангіоектазіями часто виникають повторні шлунково-кишкові кровотечі, які можуть спричинити ЗДА. Діагностика та лікування ангіоектазій можуть бути складними, з тенденцією до повторної кровотечі, незважаючи на терапію. Ендоскопічна абляція методом аргонеплазмової коагуляції є найпоширенішою формою терапії. Гемостатичні кліпси й ендоскопічні склерозанти також можуть використовуватися та мають деякі докази ефективності. Радіочастотна абляція – новіший метод терапії, але є технічно складною й потенційно ризикованою в тонкій кишці, тому вважається експериментальною. Сучасні дані свідчать про те, що допоміжна медикаментозна терапія, включаючи терапію залізом і аналогами соматостатину, може бути корисною для підвищення рівня гемоглобіну, зменшення потреби в переливанні крові та скорочення госпіталізації внаслідок повторної кровотечі. Вибір перорального або внутрішньовенного прийому заліза в пацієнтів зі шлунково-кишковими ангіоектазіями залежить від тяжкості ДЗ, симптомів і переносимості. Антіангіогенна терапія можлива в тих пацієнтів, у яких усі інші форми терапії були неефективними, в центрах, що мають досвід застосування талідоміду.

Висновки

Лікування ЗДА включає як відновлення запасів заліза, так і терапію основною захворювання. Поповнення заліза може відбуватися перорально або внутрішньовенно залежно від етіології та тяжкості залізодефіциту, переносимості пероральних препаратів і ймовірності успішного поповнення пероральним шляхом. Пероральні препарати часто успішно поповнюють запаси заліза, а внутрішньовенне введення є безпечним і ефективним для пацієнтів з тяжким ДЗ або для тих, у кого очікується неефективність перорального заліза.

Резюме рекомендацій

- Усі пероральні препарати заліза мають подібну ефективність та безпеку. Препаратом першого вибору є заліза сульфат, найкраще в комбінації з аскорбіновою кислотою.
- Внутрішньовенне введення заліза слід застосовувати, якщо пацієнт погано переносить пероральний прийом заліза, рівень феритину не покращується після пробного перорального прийому заліза чи пацієнт має стан, за якого пероральне залізо не засвоюється.
- Препарати заліза для внутрішньовенного введення, котрі можуть компенсувати ДЗ за 1 або 2 інфузії, є кращими порівняно з тими, які потребують більш ніж 2 інфузій.
- Усі препарати заліза для внутрішньовенного введення несуть однакові ризики; істинна анафілаксія трапляється дуже рідко. Переважна більшість реакцій на внутрішньовенне введення заліза є псевдоалергією, пов'язаною з активацією комплекменту (інфузійні реакції), і їх слід лікувати як такі.
- Внутрішньовенну терапію залізом слід застосовувати особам, які перенесли баріатричні втручання, особливо ті, що можуть порушити нормальне всмоктування заліза у дванадцятипалій кишці, та мають ЗДА без

ідентифікованого джерела хронічної шлунково-кишкової кровотрати.

- В осіб із ЗХК та ЗДА клініцисти спочатку повинні визначити, чи є остання наслідком недостатнього споживання, або всмоктування, або втрати заліза зазвичай через шлунково-кишкову кровотечу. Активне запалення слід ефективно лікувати, щоб підвищити всмоктування заліза чи зменшити виснаження запасів заліза.
- Внутрішньовенне лікування препаратами заліза слід застосовувати особам із ЗХК, ЗДА й активним запаленням з порушенням усмоктування.
- В осіб із ППГ та ЗДА для поповнення запасів заліза слід застосовувати насамперед пероральні препарати. Внутрішньовенне залізо слід застосовувати в пацієнтів із кровотечею, що триває, й у тих, які не реагують на пероральне лікування препаратами заліза.
- В осіб із ППГ та ЗДА без іншого ідентифікованого джерела хронічної кровотрати можна розглядати лікування портальної гіпертензії неселективними β-блокаторами.
- В осіб із ЗДА, спричиноюю ектазією антральних судин шлунка, які погано відповідають на терапію

залізом, слід розглянути ендоскопічну терапію з ендоскопічним лігуванням або термічні методи, як-от аргонеплазмова коагуляція.

- Пацієнтам із ЗДА та целиакією слід забезпечити дотримання безглютенової дієти для покращення засвоєння заліза. Розгляньте пероральний прийом заліза залежно від тяжкості ДЗ та переносимості з подальшим внутрішньовенним введенням заліза, якщо запаси заліза не відновлюються.
- Пацієнтам із ЗДА з підозрою на кровотечі з ангіоектазій у тонкій кишці треба виконувати глибоку ендоскопію з дистальним прикріпленням для покращення виявлення ангіоектазій і полегшення лікування. Ангіоектазії тонкої кишки можна лікувати за допомогою аблятивної термічної терапії, наприклад аргонеплазмової коагуляції, або механічних методів, як-от гемостатичні кліпси.
- Ендоскопічне лікування ангіоектазій має супроводжуватися замісною терапією препаратами заліза. Медикаментозну терапію ангіоектазій тонкої кишки слід резервувати для рефрактерних випадків, коли замісна терапія залізом та ендоскопічна терапія неефективні.

DeLoughery T.G., Jackson C.S., Ko C.W., Rockey D.C. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2024 Aug; 22 (8): 1575-1583. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.046.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

Сорбіфер Дурулес

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ*



**ПАНАЦЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015**

**1-2 таблетки
на добу***

Показання: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10 Р.П. № UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом. Виробник: ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. *Інструкція для медичного застосування препарату. Контакт: представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, Інститут ревматології, м. Київ

Діацереїн: особливості фармакологічної активності при захворюваннях суглобів

Діацереїн – лікарський засіб повільної дії для симптоматичного лікування остеоартрозу (ОА). В англійській літературі та експертних настановах із лікування ревматологічних захворювань ця група засобів відома як SYSADDA (symptomatic slow-acting drug in osteoarthritis). Із фармакологічного погляду діацереїн характеризується як нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб (код АТХ M01A X21), проте він значно відрізняється від інгібіторів циклооксигенази за механізмами дії, не пригнічує синтезу простагландинів, отже, позбавлений типових для нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) гастроуденальних побічних ефектів. Натомість діацереїн має унікальне поєднання фармакологічних властивостей як протизапальний і знеболювальний засіб, антиоксидант і антиапоптотичний агент [1, 2].

Діацереїн при ОА

Діацереїн продемонстрував ефективність і сприятливий профіль безпеки під час симптоматичного лікування ревматичних захворювань суглобів – остеоартритів та ОА. У клінічній практиці застосовується переважно в пероральних лікарських формах. Рекомендована початкова доза становить 50 мг 1 р/день під час вечері протягом перших 2-4 тиж лікування, потім доза збільшується до 100 мг/день [1]. Терапевтичний ефект з'являється протягом 2-4 тиж лікування і досягає клінічної значущості після 4-6 тиж. Після абсорбції у шлунково-кишковому тракті діацереїн перетворюється на реїн-метаболіт, що потрапляє до крові та реалізує фармакологічну активність. Клінічно доведені ефекти діацереїну при захворюваннях суглобів: протизапальний, антикатаболічний та проанаболічний ефекти на суглобовий хрящ і синовіальну оболонку, а також захисна дія проти ремоделювання субхондральної кістки [1, 2].

Загальними структурними характеристиками ОА є деградація хряща, ремоделювання субхондральної кістки, утворення остеофітів і зміни синовіальної оболонки та капсули суглоба. Останні дослідження підкреслили участь імунних клітин і запальних цитокінів у розвитку та прогресуванні ОА [3]. Основний механізм дії діацереїну полягає в інгібуванні системи інтерлейкіну-1β і пов'язаних із ним сигнальних шляхів [2]. За лікування діацереїном у хондроцитах і синовіальній мембрані знижуються рівні металопротеази-3, колагенази, дезінтегрину, оксиду азоту, індукційної синтази оксиду азоту, сповільнюються процеси інгібування синтезу колагену та протеогліканів. З іншого боку, діацереїн модулює металопротеазу-13, остеокальцин, індукований вітаміном D₃, активатор плазміногену урокіназного типу, простагландин E₂ і циклооксигеназу-2 в субхондральних кісткових остеоцитах, знижує виживання й диференціацію остеоцитів, що зменшує втрати субхондральної кісткової тканини [4].

Порівняно із класичними НПЗП (інгібіторами синтезу простагландинів) діацереїн спричиняє менше побічних ефектів, що важливо з огляду на необхідність тривалого лікування ОА. Найпоширеніші побічні ефекти діацереїну – послаблення випорожнень і діарея. У 2014 році Комітет з оцінки ризиків фармакологічного нагляду (PRAC) і комітет Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) вивчили профіль безпеки діацереїну, який не змінився протягом останніх двох десятиліть, крім того, зроблено висновок, що співвідношення «користь – ризик» залишається позитивним при симптоматичному лікуванні ОА колінного та кульшового суглобів [1].

Клінічні дослідження демонструють, що терапія діацереїном значно зменшує симптоми ОА порівняно із плацебо, а за анальгетичним ефектом діацереїн є зрівняним із НПЗП [2]. Підсумком клінічної програми вивчення діацереїну став метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), опублікований 2022 року [5]. Мета – оцінити симптоматичну ефективність, залишковий ефект і безпеку діацереїну під час лікування ОА колінного суглоба. 8 РКД за участю 1277 пацієнтів з ОА колінного суглоба відповідали критеріям пошуку та були включені до аналізу. Порівняно із групою плацебо лікування діацереїном забезпечило значуще покращення оцінок болю за візуальною аналоговою шкалою на -0,44% (95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,79 до 0,09), а також поліпшення фізичної функції суглобів за шкалою університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастера (WOMAC): -0,44% (95% ДІ від 0,72 до -0,12). Подальший аналіз після припинення лікування показав, що діацереїн має значущий залишковий ефект (95% ДІ від 0,81 до 0,24). Дані про побічні ефекти препаратів, описані у включених статтях, також були вилучені для статистичного

аналізу. При застосуванні діацереїну спостерігалось підвищення частоти діареї (коефіцієнт ризику (КР) 1,95; 1,03-2,47), але потреба в припиненні терапії виникала нечасто (КР 0,93; 0,75-1,15).

У висновках автори метааналізу зазначили, що порівняно із плацебо лікування остеоартриту колінного суглоба діацереїном може значно полегшити біль і покращити фізичну функцію суглобів. Діацереїн чинить таку саму дію, як і НПЗП, щодо полегшення болю в колінах і поліпшення функції суглобів. Окрім того, порівняно із групами НПЗП або плацебо після лікування діацереїном спостерігалась залишкова терапевтичний ефект. Отже, ці дані підтверджують, що діацереїн може бути використаний як ефективний препарат для лікування ОА колінного суглоба та рекомендований як альтернатива НПЗП [5].

Ефекти діацереїну за різних типів болю

ОА характеризується рецидивувальним болем і незворотністю деградації суглобових тканин, тому потребує тривалого протизапального лікування [4]. Відомо, що в рекомендованих дозах діацереїн чинить ефективну протизапальну та знеболювальну дію (навіть модифікує перебіг захворювання в пацієнтів з ОА). Оскільки діацереїн, на відміну від класичних НПЗП, не чинить прямої пригнічувальної дії на циклооксигеназу, зумовлює інтерес те, як реалізується його протибольова дія.

Повідомлялося, що діацереїн має значний потенційний ефект проти 3 типів болю: ноцицептивного, невropатичного та запального [2]. На моделі гострого запального болю в щурів показано, що анальгетична активність діацереїну пов'язана з потужним і селективним інгібуванням процесів інактивації пальмітолетаноламиду (ПЕА). На основі експериментальних досліджень Bisogno та DiMarzo виявили, що під час нейродегенеративних станів і запальних процесів клітини ссавців продукують ПЕА [6, 7]. Ця сполука належить до ендоканабіноїдної системи, має знеболювальні та протизапальні властивості [8]. ПЕА інактивується до етаноламіну та пальмітинової кислоти під дією ферменту, відомого як N-ацилетаноламінгідролізувальна кислотна амідаза (NAAA). В експериментальних моделях *in vitro* та *in vivo* діацереїн у дозах 10 і 25 мг/кг чинив високу інгібіторну активність щодо рекомбінантних NAАА людини та значно пригнічував запалення, що супроводжувалося підвищенням ендогенних рівнів ПЕА [9]. Отже, підтримка ендоканабіноїдної системи через інгібування NAАА може бути одним із механізмів, які пояснюють властивість діацереїну полегшувати запальний біль.

Дослідження вісцерального та соматичного болю показало, що антиноцицептивний ефект діацереїну може залежати від прямого впливу на прозапальні цитокіни, що вивільнюються у відповідь на посилення глутаматергічної нейротрансмісії. В експериментах показано, що діацереїн (25 мг/кг, внутрішньоочеревна ін'єкція) суттєво та залежно від дози пригнічує ноцицептивні реакції, індуквані інтерлейкіном (IL) 1β і фактором некрозу пухлини (TNF), що супроводжувалося пригніченням глутаматергічної передачі [10]. Нейропатичний біль, спричинений частковим перев'язуванням сідничного нерва, пригнічувався діацереїном (25, 50 і 100 мг/кг). Окрім того, діацереїн спричиняв антиалодінічні ефекти на моделі карагенанової запальної ноцицепції [11]. Задokumentовано, що хемокін CXCL13 у трійчастому ганглії (TG) мишей опосередковує появу орофасіального нейропатичного болю. Діацереїн у дозі 5 мкг (інтра-TG-ін'єкції) блокував CXCL13 і полегшував нейропатичний біль через пригнічення прозапальних цитокінів TNF та IL-1β [12].



Є.Д. Єгудіна

Комбінована терапія діацереїном (12,50-200 мг/кг) і протіепілептичними засобами (габapентин, топірамат, карбамазепін) на формаліновій моделі болю в щурів показала вищу ефективність, ніж монотерапія зазначеними препаратами. Встановлено, що діацереїн чинить значну та залежну від дози антиноцицептивну дію через синергію із протіепілептичними препаратами. Водночас дози препаратів можна зменшити майже наполовину, що може покращити безпеку та переносимість терапії, тому ці комбінації цілком можуть мати клінічне значення для контролю запального болю в людини [13].

Діацереїн у комбінованій терапії суглобового синдрому

Додатковим важливим аспектом застосування діацереїну є можливість його поєднання з іншими протиревматичними препаратами і НПЗП. У проспективному клінічному дослідженні було встановлено, що діацереїн посилює ефекти фебуксостату при лікуванні рефрактерної подагри [14]. Загалом 64 пацієнтам були призначені пероральний фебуксостат окремо або фебуксостат у поєднанні з діацереїном для щоденного прийому протягом 12 тиж. Діацереїн застосовували в дозі 50 мг 1 р/день упродовж перших 2 тиж і 2 р/день протягом подальших 10 тиж. Під час проведення дослідження оцінювали інтенсивність болю в суглобах, кількість загострень подагричного артрити, активність захворювання за рівнями сироваткового амілоїду А, IL-1β, IL-18, С-реактивного білка й уратів. Порівняно з лікуванням лише фебуксостатом, лікування обома препаратами протягом 12 тиж мало кращий терапевтичний ефект, що характеризувалося зниженням оцінок болю за візуальною аналоговою шкалою, зменшенням частоти загострень та покращенням результатів анкетування оцінки здоров'я в пацієнтів із подагрю. Крім того, комбінована терапія дозволила суттєво зменшити середню добову дозу еторикоксибу. Клінічні ефекти супроводжувалися зниженням рівнів сироваткового IL-1β та сироваткового амілоїду А. Не спостерігалось істотної різниці в частоті побічних ефектів між двома групами хворих, тобто діацереїн не погіршував переносимості терапії. Автори дійшли висновку, що комбінація діацереїну та фебуксостату мала кращий терапевтичний ефект щодо зменшення частоти гострих нападів, пригнічення запалення та полегшення клінічних симптомів у пацієнтів із рефрактерною подагрю [14].

Інше дослідження проводили для оцінки лікувальних ефектів селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу в поєднанні з ін'єкціями діацереїну в колінний суглоб (на моделі ОА в щурів) [15]. Порівняно з монотерапією, комбінація целекоксибу з діацереїном більшою мірою послаблювала прояви ОА, покращувала метаболізм кісткового хряща та пригнічувала апоптоз хондроцитів, що супроводжувалося інгібуванням медіаторів запалення в 3 сигнальних шляхах (NF-κB, JNK і p38 MAPK). Отже, отримані переконливі дані про синергію терапевтичних ефектів целекоксибу та діацереїну при ОА колінного суглоба.

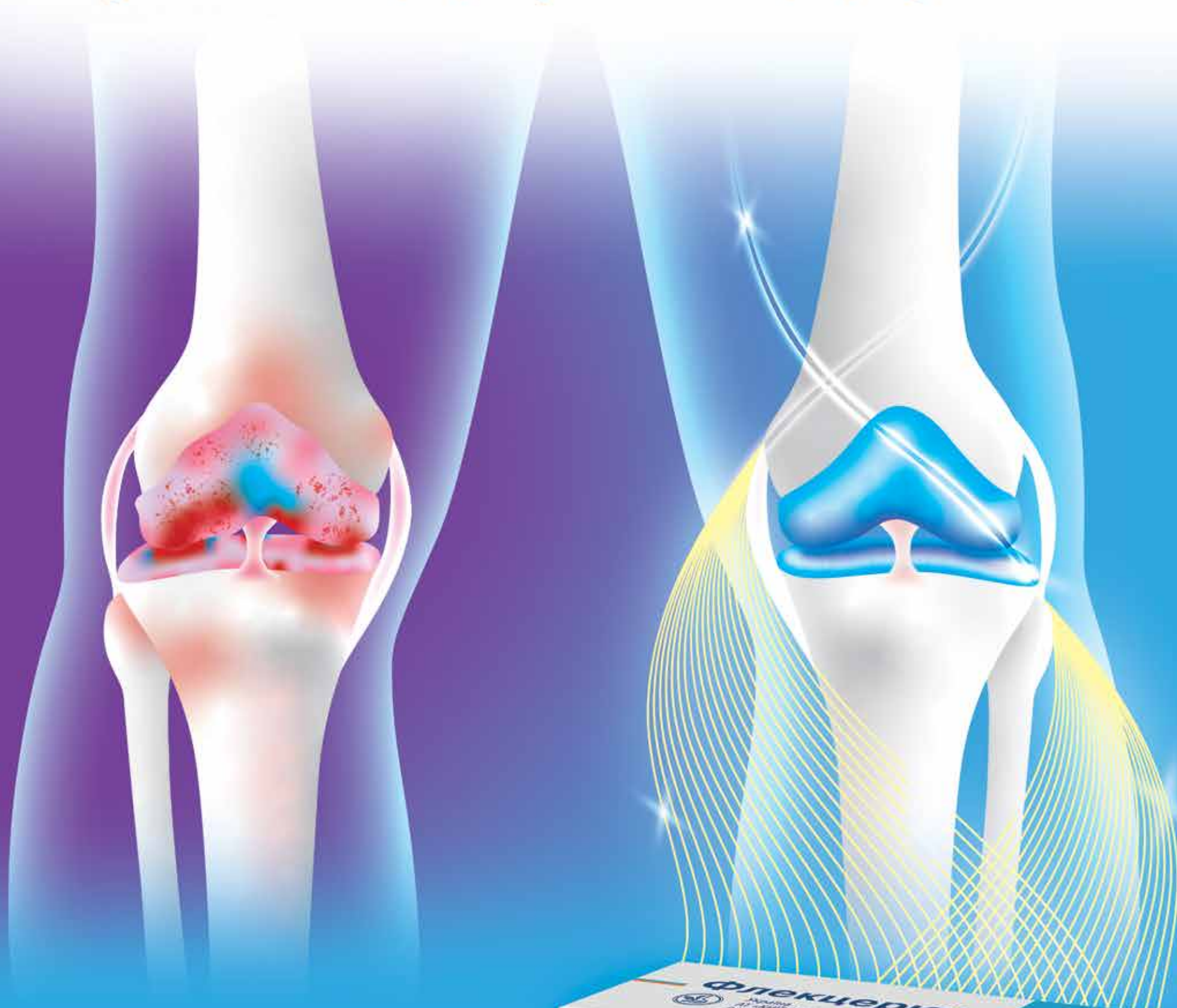
Список літератури знаходиться в редакції.

ДОВІДКА «ЗУ»

Флексерин від АТ «Київський вітамінний завод» має статус лікарського засобу та містить в 1 капсулі 50 мг діацереїну фармацевтичної якості; показаний для лікування ревматичних захворювань суглобів (остеоартрити, ОА) в дорослих пацієнтів. Особливість діацереїну як препарату групи SYSADDA – необхідність застосовувати лікарський засіб протягом тривалого періоду (щонайменше 6 міс), що відображено в інструкції. Протягом перших 2-4 тиж лікування Флексерин слід призначати по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Із 2-4-го тиж лікування дозу слід збільшити до 100 мг/добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці та ввечері після вживання їжі). Ефект з'являється протягом 2-4 тиж лікування і досягає клінічної значущості після 4-6 тиж. Саме в режимі тривалого курсу лікування діацереїн поступово реалізує свою протизапальну активність і може запобігати патологічному ремоделюванню суглобових тканин.

ФЛЕКЦЕРИН Діацереїн 50 мг (mg)

Для лікування остеоартриту та остеоартрозу



Має анальгетичні, антипіретичні та протизапальні властивості

Має оригінальний механізм дії, що відрізняється від НПЗЗ

Не має гастродуоденальних побічних ефектів



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

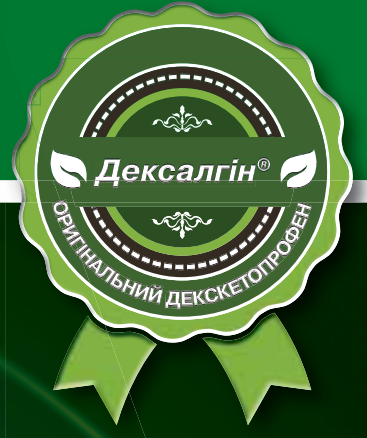
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12618/01/01 з 16.08.2017.

Симптоматичне лікування гострого болю ^{1, 2, 3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА ^{3, 4, 5} та **ЕФЕКТИВНА** ^{1, 6, 7, 8, 9, 10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з їжею сповільнює всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона. 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквавіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкцій/інфузій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій/інфузій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Тяжке порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. **Виробник.** Альфасігма С.П.А. вул. Енріко Фермі, 1-65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамолу; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчиніть весь вміст 1 пакета у склянці води та добре перемішайте для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. ⁵ Barbanj MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52.

*Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного (Дексалгін® і Дексалгін® саше) і від помірного до сильного (Дексалгін® ін'єкт) болю.

Пацієнтам особливої групи (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Дексалгін® ін'єкт призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. Дексалгін® ін'єкт призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.