



№ 17 (578) 2024 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Михайло Орос



Тактика діагностики та сучасного лікування полінейропатії деяких типів

Читайте в рубриці
Неврологія
на сторінці **14**

Доктор медичних наук, професор
Оксана Ромащенко



Генітоуринарні розлади в жінок на етапі менопаузального переходу

Читайте в рубриці
Жіноче здоров'я
на сторінці **40**

Доктор медичних наук, професор
Павло Кравчун



Розсіяний склероз і клемастину фумарат: incipit vita nova*

Читайте в рубриці
Неврологія
на сторінці **20**



НІКСАР®

Оригінальний біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+, 2, ++, 3}

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині¹



1 таблетка НА ДОБУ 10 мг¹

1 таблетка НА ДОБУ 20 мг²

від 6 до 11 років¹

з 12 років²

Біластин «Уособлює еволюцію досліджень антигістамінних препаратів стосовно їхньої як ефективності, так і безпеки»⁴

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місце знаходження. Лейпцигштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Від Калмо ді Піле, 67100 П'юль-Акіна (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® заведеною Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП, № УА/13866/01/01. Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у складі. Побічні реакції. Відсоток дітей (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг порівняно з 12-тижневим контрольованим клінічним дослідженням, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (6,5% проти 6,7%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місце знаходження. Від Калмо ді Піле, 67100 П'юль-Акіна (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 № 68 РП, № УА/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 68 РП, № УА/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® заведеною Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП, № УА/13866/01/01. 3. <https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата виходу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015; 13:1-13 для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовували 10 мг біластину однократно на добу. *¹ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовували 20 мг біластину однократно на добу.

УА_МХ-027-2023_Y1_Print. Затверджено 31.10.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ» в Україні: м. Київ, вул. Березинівська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

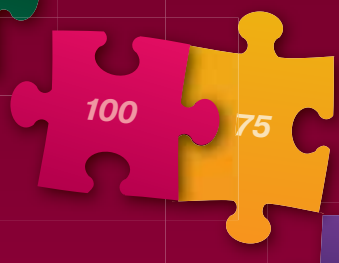


L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарських засобів

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE).

Склад:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг; 1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг; 1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг; 1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг; допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ N03A A01.

Показання.

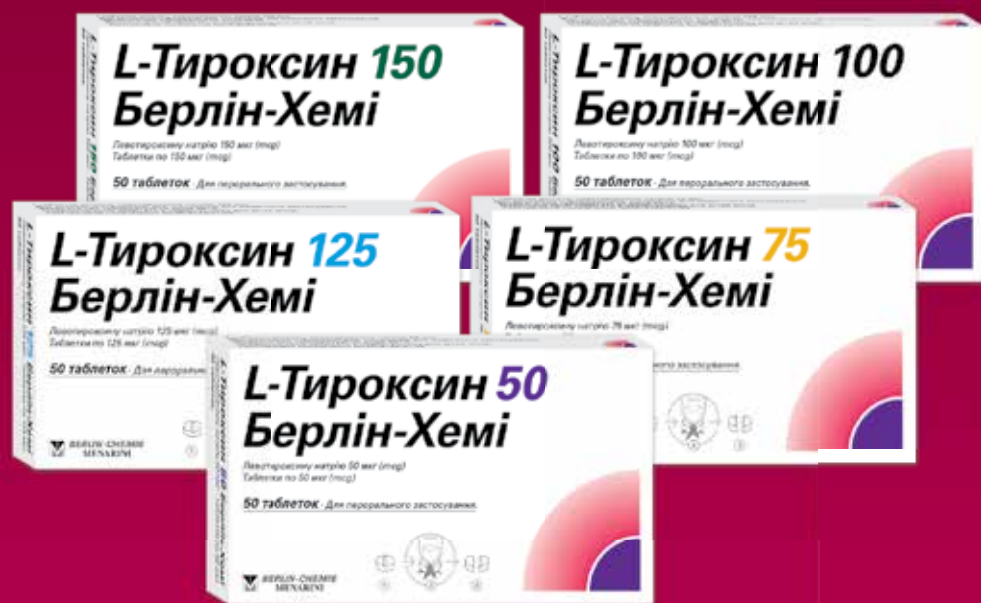
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Противпоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлен-



ня про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/01 і № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 р. № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 р. № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID: 12972334.

UA-Thy-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.



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

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Підвищення рівня тиреотропного гормону як драйвер атеросклерозу при субклінічному гіпотиреозі.

Можливості терапії L-тироксином

Атеросклероз – поширене захворювання артерій середнього та великого калібрів, що характеризується відкладенням ліпідів у внутрішній оболонці та утворенням бляшок. Ускладнення атеросклерозу, як-от захворювання периферичних судин, мозковий інсульт, інфаркт міокарда, є основними причинами смерті. Інформація, надана в численних публікаціях, пов'язує первинну гіпофункцію щитоподібної залози (ЩЗ) зі збільшенням ризику атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Вважається, що це здебільшого зумовлено зниженням рівня гормонів ЩЗ і підвищенням показників тиреотропного гормону (ТТГ). У цьому огляді узагальнено дані щодо взаємозв'язків між гіпотиреозом, ТТГ і атеросклерозом, а також ролі замісної терапії L-тироксином.

Первинний гіпотиреоз і його кардіометаболічні наслідки

Первинний гіпотиреоз (ПГТ) – ендокринний розлад, спричинений нездатністю ЩЗ продукувати достатню кількість гормонів для підтримки швидкості метаболізму в організмі. Явний ПГТ спричиняє непереносимість холоду, поганий апетит, збільшення маси тіла, брадикардію, закріп, депресію. Субклінічний ПГТ характеризується нормальним рівнем тиреоїдних гормонів і підвищенням ТТГ; зазвичай має безсимптомний перебіг. Субклінічний ПГТ – компенсований стан, за якого підвищення ТТГ підтримує нормальну функцію ЩЗ. Найпоширенішою причиною ПГТ є тиреоїдит Хашимото, котрий також називають аутоімунним тиреоїдитом. Інші причини: дефіцит йоду, терапія радіоактивним йодом, тиреоїдектомія, прийом деяких ліків, наприклад інтерферону, аміодарону [1].

ПГТ через зниження рівня циркулювальних тиреоїдних гормонів і підвищення рівня ТТГ зумовлює несприятливі системні метаболічні наслідки, включаючи порушення ліпідного гомеостазу, стеатогенний ефект, індукцію хронічного запалення [2]. За даними досліджень типу «випадок – контроль», субклінічний ПГТ часто асоціюється із серцево-судинними захворюваннями, системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією [3, 4]. Систематичний огляд і метааналіз показали, що запальні й окислювальні біомаркери, як-от С-реактивний білок і малоновий діальдегід, підвищуються в пацієнтів із субклінічним ПГТ [4]. Крім того, субклінічний ПГТ збільшує ризик розвитку ожиріння та метаболічного синдрому за рахунок підвищення показників відкладання вісцерального жиру [1].

ПГТ індуктує прогресування атеросклерозу шляхом підвищення продукції ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), індукції інсулінорезистентності та діастолічної гіпертензії [5]. Товщина внутрішньої оболонки сонної артерії позитивно корелює з рівнем ТТГ у сироватці крові та співвідношенням лімфоцитів до моноцитів у пацієнтів із субклінічним ПГТ [6]. Отже, кардіометаболічні порушення при ПГТ асоціюються з розвитком і прогресуванням атеросклерозу, гіпертонії, ішемічної хвороби серця [5].

Тиреотропний гормон

ТТГ (також відомий як тиреотропін) – глікопротеїновий гормон, який виділяється з передньої частки гіпофіза під впливом тиреотропін-релізінг-гормона (ТРГ) із гіпоталамуса. ТТГ стимулює ЩЗ синтезувати та вивільняти тиреоїдні гормони. Своєю чергою, гормони ЩЗ за принципом негативного зворотного зв'язку пригнічують вивільнення ТТГ і ТРГ (гіпофізом, гіпоталамусом) [7]. Гіпофункція ЩЗ супроводжується підвищенням рівня ТТГ.

У більшості лабораторій референтні значення ТТГ становлять $\approx 0,4-4,5$ мкМО/мл, однак, за даними досліджень, навіть менший граничний рівень ТТГ $>2,5$ мкМО/мл асоціюється з підвищеним ризиком розвитку метаболічного синдрому [8]. У когортному дослідженні у жінок із нормальною функцією ЩЗ ТТГ був у межах референтних значень ($0,3-4,9$ мкМО/мл), але жінки з рівнями ТТГ $>2,1$ мкМО/мл мали вищий ризик розвитку серцево-судинних розладів унаслідок атеросклерозу [9]. Високий рівень ТТГ асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань через зниження чутливості тканин до інсуліну та порушення ліпідного обміну [10]. Рівень ТТГ підвищується з віком (навіть у літніх людей без захворювань ЩЗ). Більшість досліджень показали підвищений ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та смертності в групах літніх осіб із субклінічним гіпотиреозом [11].

ТТГ, автофагія та стабільність бляшок

Автофагія – це специфічний субклітинний процес, який бере участь у деградації та переробці ушкоджених органел і білків для підтримки клітинного гомеостазу. Порушення регуляції автофагії пов'язано з розвитком багатьох серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз [12]. При ПГТ автофагічний процес серйозно порушується через IL-1-опосередкований шлях [13]. ТТГ-індукована надмірна автофагія може посилити прогресування атеросклерозу та пов'язані з цим ускладнення, зумовлюючи дестабілізацію,

розрив атеросклеротичної бляшки. ТТГ активує експресію матриксних металопротеїназ, що сприяє деградації колагену бляшки. Ці зміни провокують ерозію та розрив атеросклеротичної бляшки з подальшими ускладненнями атеротромбозу – інфарктом міокарда, мозковим інсультом [14].

ТТГ і гіпергомоцистеїнемія

Гомоцистеїн – це сірковмісна амінокислота, яка бере участь у метаболізмі метіоніну та цистеїну. Рівень гомоцистеїну в плазмі >15 мкмоль/л називається гіпергомоцистеїнемією, яка пов'язана зі старінням, дефіцитом фолієвої кислоти, вітамінів B_6 і B_{12} [1]. Повідомлялося, що рівень ТТГ позитивно корелює з рівнем гомоцистеїну в сироватці крові в пацієнтів із ПГТ [15, 16]. Гіпергомоцистеїнемія при ПГТ сприяє розвитку інсулінорезистентності та серцево-судинних ускладнень [17]. Гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику атеросклерозу через індукцію ендотеліальної дисфункції, запалення судин і вивільнення прозапальних цитокінів [18]. Отже, ТТГ-індукована гіпергомоцистеїнемія може бути механізмом розвитку та прогресування атеросклерозу.

ТТГ-опосередкований атеросклероз може пов'язуватися з розвитком судинного запалення, окисного стресу, індукцією автофагії, гіпергомоцистеїнемією та прискоренням кардіометаболічної дисфункції, включаючи інсулінорезистентність і гіпертензію [1]. Субклінічний ПГТ із високим рівнем ТТГ зумовлює гіпертензію, інсулінорезистентність, гіперхолестеринемію, гіпергомоцистеїнемію та судинні ускладнення (рис.).

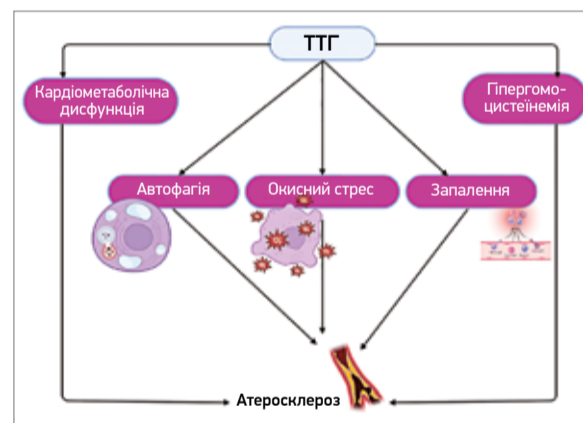


Рис. Механізми прогресування атеросклерозу при гіпотиреозі та підвищеному ТТГ (адаптовано за Alomair et al.) [1]

L-тироксин і атеросклероз

L-тироксин переважно признається як замісна терапія під час лікування ПГТ. Однак відповідне застосування L-тироксину може бути показано за субклінічного ПГТ для відновлення нормального рівня тиреоїдних гормонів і зниження рівня ТТГ за механізмом негативного зворотного зв'язку. За даними численних досліджень, L-тироксин

позитивно впливає на кардіометаболічні порушення, пов'язані з високим рівнем ТТГ. Основний механізм захисного ефекту L-тироксину проти розвитку атеросклерозу в пацієнтів із субклінічним ПГТ пов'язаний із прямим впливом L-тироксину на метаболічний профіль або опосередкованим впливом шляхом відновлення нормального рівня ТТГ [1].

Продемонстровано, що 6-місячне лікування L-тироксином хворих із субклінічним ПГТ покращує ендотеліальну функцію та запобігає атерогенезу [19]. Аналогічно в різних клінічних дослідженнях виявлено, що лікування L-тироксином поліпшує ліпідний профіль і зменшує товщину внутрішньої оболонки артерій у пацієнтів із субклінічним ПГТ [20, 21].

У когортному дослідженні взяли участь 100 жінок із субклінічним ПГТ, 45 жінок з явним ПГТ і 42 здорові жінки як контрольна група. В цьому випробуванні виявлено, що субклінічний ПГТ і пов'язана з ним дисліпідемія підвищували ризик розвитку атеросклерозу, а лікування L-тироксином протягом 6 міс знижувало цей ризик. Концентрації загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів, а також співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ виявилися вищими в групі субклінічного ПГТ, ніж у контрольній, а після замісної терапії L-тироксином усі показники знизилися. Також у групі ПГТ спостерігалось значуще зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску після лікування L-тироксином [22].

Систематичний огляд і метааналіз, що включав 26 клінічних досліджень за участю 36434 пацієнтів із дисфункцією ЩЗ, показали, що замісна терапія L-тироксином у хворих із ПГТ суттєво знижувала показник товщини внутрішньої оболонки сонної артерії через 1 рік. Окрім того, на тлі прийому L-тироксину спостерігалось зниження ранніх біомаркерів атеросклерозу, зокрема зменшувалася гіпергомоцистеїнемія через покращення метаболізму гомоцистеїну [23].

Ці результати підкреслюють, що лікування L-тироксином може бути ефективним профілактичним заходом проти розвитку та прогресування атеросклерозу через модуляцію ліпідного профілю, коагуляції, запальних біомаркерів. Важливо, що серцево-судинні розлади (включно з атеросклерозом) є зворотними за досягнення еутиреоїдного статусу, а рання діагностика субклінічного ПГТ і лікування L-тироксином можуть запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень [180].

Висновки

- Субклінічний ПГТ пов'язаний зі збільшенням частоти серцево-судинних факторів ризику, включаючи атеросклероз.
- Підвищений рівень ТТГ розглядається як незалежний фактор ризику розвитку та прогресування атеросклерозу внаслідок розвитку судинного запалення, окислювального стресу, індукції автофагії, гіпергомоцистеїнемії та прискорення кардіометаболічної дисфункції, як-от інсулінорезистентність, гіпертензія.
- Лікування L-тироксином може бути ефективним профілактичним заходом проти розвитку атеросклерозу та його ускладнень через модуляцію ліпідного профілю, коагуляції, запальних біомаркерів.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Alomair B.M., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. Increased thyroid stimulating hormone (TSH) as a possible risk factor for atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Res.* 2024 Jun 17; 17 (1): 13. doi: 10.1186/s13044-024-00199-3. PMID: 38880884; PMCID: PMC11181570.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

Лінійка лікарських засобів L-Тироксин Берлін-Хемі включає дозування по 50, 75, 100, 125 або 150 мг левотироксину в 1 таблетці, що покривають широкий спектр показань, як-от: доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції ЩЗ; профілактика рецидиву зоба після його резекції з еутиреоїдним станом функції ЩЗ; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; як допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку ЩЗ (здебільшого після тиреоїдектомії).

Дозування L-Тироксину Берлін-Хемі 100 і 150 мг додатково мають показання як діагностичний засіб під час проведення тесту тиреоїдної супресії.

Індивідуальну добову дозу препарату визначають на підставі результатів лабораторних аналізів і клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози та поступово збільшувати (кожні 2-4 тиж) до необхідної терапевтичної. Наприклад, для замісної терапії за гіпотиреозу початкова доза становить 25-50 мг/добу, підтримувальна – 100-200 мг/добу. Супресивна та замісна терапія раку ЩЗ потребує вищих доз: 150-300 мг/добу. У хворих літнього віку, пацієнтів з ІХС, осіб із тяжким або хронічним гіпотиреозом лікування тиреоїдними гормонами слід розпочинати з особливою обережністю; наприклад, рекомендується розпочинати лікування з низької дози, збільшувати її повільно (зі значними інтервалами), часто перевіряючи рівень тиреоїдних гормонів. Оскільки рівень Т4 або вільного тироксину в деяких пацієнтів може бути підвищеним, для спостереження за режимом лікування краще підходить визначення концентрації ТТГ у сироватці крові.



Небілет®

небіволол



ПОКАЗАННЯ –

- ✓ Артеріальна гіпертензія¹
- ✓ Хронічна серцева недостатність¹
- ✓ Хронічна ішемічна хвороба серця¹



Кардіопротекторні ефекти небівололу можуть бути особливо корисними для лікування ІХС та ХСН завдяки збереженню коронарного резерву^{2,3}

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

Склад: 1 таблетка містить небівололу (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Печінкова недостатність, порушення функції печінки; гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II–III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність.

Лікування слід починати з повільного титрування дози з 1,25 мг до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 раз на добу. Хронічна ішемічна хвороба серця. Лікування слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг до 2,5 мг, потім до 5 мг, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. **Побічні реакції:** головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, брадикардія, АВ-блокада та інші. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

2. Toblli JE, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 151160.

3. Erdogan D, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart. 2007;93:319324.



Небіволол у веденні артеріальної гіпертензії: огляд наявних доказів і рекомендації ESC (2024)

Відповідно до сучасних міжнародних настанов, β -блокатори відіграють ключову роль у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) і рекомендовані на будь-якому етапі лікування за наявності таких показань, як серцева недостатність (СН), стенокардія, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь (ФП), вагітність тощо. Однак β -блокатори не є однорідним класом: окремі його представники відрізняються за фармакологічним та клінічним профілем і тому призначаються для різних категорій пацієнтів. Небіволол – β_1 -селективний β -блокатор III покоління, який має судинорозширювальні властивості, нейтральні метаболічні ефекти та хорошу переносимість, – має переваги над іншими β -блокаторами, що дозволяє застосовувати цей препарат для широкого кола пацієнтів з АГ та супутніми захворюваннями (Ferri C. et al., 2021).

Небіволол у лікуванні АГ

У численних дослідженнях небіволол порівняно з плацебо показав високу ефективність щодо контролю АГ разом зі сприятливим профілем безпеки (Seleme V.B. et al., 2021). Як показав нещодавній метааналіз застосування небівололу для лікування АГ (34 рандомізовані контрольовані дослідження, 12465 пацієнтів), ефективність цього препарату щодо впливу на систолічний артеріальний тиск (АТ) є вищою за таку діуретиків й інших β -блокаторів і подібна до такої блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та блокаторів кальцієвих каналів (БКК). Небіволол значно краще контролював діастолічний АТ, ніж інші β -блокатори, БРА, діуретики та БКК (Seleme V.B. et al., 2021).

Також продемонстрована відмінна переносимість небівололу: для всіх досліджуваних доз (від 1,25 до 40 мг/добу) не було виявлено статистично значимі різниці в частоті побічних ефектів порівняно з плацебо або іншими антигіпертензивними препаратами, як-от інгібітори АПФ, БРА чи діуретики. Водночас небіволол показав значно кращу переносимість, ніж атенолол або метопролол ($p=0,0001$) (Seleme V.B. et al., 2021).

Небіволол у пацієнтів з АГ та супутніми кардіоваскулярними захворюваннями

Серцева недостатність

Для СН характерна активація як ренін-ангіотензин-альдостеронової, так і симпатичної нервової системи, й основою сучасного лікування є гальмування активності цих двох систем (Ponikowski P. et al., 2016). Доведено, що β -блокатори знижують смертність і ризик госпіталізації в пацієнтів із СН завдяки зменшенню адренергічної стимуляції, поліпшенню балансу вегетативної нервової системи та зменшенню напруження стінки лівого шлуночка (Lopez-Sendon J. et al., 2004).

У дослідженні SENIORS у пацієнтів із СН віком ≥ 70 років (60% мали супутню АГ) лікування небівололом знижувало сукупний ризик смерті від усіх причин або госпіталізації з приводу кардіоваскулярних ускладнень на 14% порівняно з плацебо ($p=0,039$). Позитивний вплив проявився через 6 міс після початку лікування, і при подовженні терапії ризик ще знижувався (Flather M.D. et al., 2005).

Аналіз підгруп пацієнтів показав, що небіволол є безпечним і добре переносимим препаратом, має однаково сприятливу дію на комбіновану кінцеву точку – смертність або госпіталізації з приводу кардіоваскулярних ускладнень – незалежно від вихідних рівнів систолічного АТ та фракції викиду лівого шлуночка (Montero-Perez Barquero M. et al., 2005).

Ішемічна хвороба серця

β -Блокатори мають специфічні властивості, які можуть бути корисними при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця. З-поміж препаратів цього класу переваги має небіволол завдяки додатковим ефектам, не пов'язаним із блокадою β -адренорецепторів. Ці ефекти включають здатність небівололу стимулювати синтез оксиду азоту (NO), зниження активації тромбоцитів і лейкоцитів, кардіопротекцію шляхом покращення ішемічного прекодиціювання (Ambrosio G. et al., 2011).

Фібриляція передсердь

У лікуванні або профілактиці серцевих аритмій можуть бути корисними препарати, які впливають на дисперсію зубця Р (електрокардіографічний прогностичний фактор розвитку ФП) (Ferri C. et al., 2008). Доведено, що небіволол покращує цей показник у пацієнтів з АГ легкого та середнього ступеня, що свідчить про потенційний профілактичний вплив на ФП (Tuncer M. et al., 2008).

Небіволол у пацієнтів з АГ і супутніми некардіоваскулярними захворюваннями

Небіволол демонструє переваги перед β -блокаторами попередніх поколінь у певних груп пацієнтів, які мають АГ і такі супутні патологічні стани, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром, а також у пацієнтів чоловічої статі.

У хворих на АГ та бронхіальну астму легкого та середнього ступеня тяжкості небіволол не впливав на прохідність дихальних шляхів навіть під час максимальної антигіпертензивної ефективності, що свідчить про сприятливий профіль переносимості за наявності оборотної обструкції дихальних шляхів (Dal Negro R.W. et al., 2002). Так само в пацієнтів із ХОЗЛ та АГ лікування небівололом, яке проводилося протягом 5 тижнів, не спричинило загострення бронхіальної обструкції чи істотних змін бронхіальної прохідності, водночас спостерігали значне зменшення ендотеліальної дисфункції (Martiniuc S., Branishte T., 2012).

На відміну від інших β -блокаторів небіволол поліпшує чутливість до інсуліну, зменшує окислювальний стрес, має нейтральний або сприятливий вплив на метаболічні параметри, як-от рівні ліпідів і глюкози (Van Bortel L.M., 2012). Ці переваги були підтверджені в умовах реальної клінічної практики: у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД, включно з хворими з непереносимістю або неефективністю попередньої терапії, небіволол забезпечував значне зниження АТ, поліпшення рівнів глюкози та холестерину ліпопротеїнів низької щільності зі сприятливим профілем переносимості. У результаті більшість пацієнтів оцінили свій загальний досвід від такої терапії як хороший або дуже хороший, що, імовірно, сприятиме покращенню прихильності до лікування (Van Bortel L.M., 2012).

Відсутність негативних метаболічних ефектів, пов'язаних із небівололом, була підтверджена результатами дослідження SENIORS, у якому лікування небівололом не впливало на рівень глюкози в сироватці крові ані у хворих на ЦД, ані в тих, хто його не мав (Flather M.D. et al., 2005). Особливу увагу привертає той факт, що порівняно із застосуванням плацебо під час лікування небівололом зменшувалася частота нових випадків діабету (1,8 vs 2,1%) (Agabiti Rosei E., Rizzoni D., 2007). Важливою перевагою небівололу в пацієнтів з АГ та ЦД є також його здатність зменшувати ендотеліальну дисфункцію, яку вважають невід'ємною складовою розвитку інсулінорезистентності.

Щодо можливого негативного впливу β -блокаторів на еректильну функцію доцільно взяти до уваги останні «Оновлення положень про артеріальну гіпертензію та еректильну дисфункцію» Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2020 року: «1. Наявна інформація вказує на різні

ефекти антигіпертензивних препаратів на еректильну функцію, причому діуретики та β -блокатори мають найгірший профіль, а БРА та небіволол – найкращий. 2. ...небіволол не чинить характерного для інших β -блокаторів шкідливого впливу на еректильну функцію, він має бути β -блокатором вибору в пацієнтів, які цінують своє статеве життя».

Завдяки судинорозширювальним властивостям, опосередкованим вивільненням NO з ендотелію, небіволол може полегшувати ерекцію, а отже, має переваги над іншими β -блокаторами в чоловіків з АГ, які страждають на еректильну дисфункцію; це було підтверджено як у спостережених, так і в рандомізованих контрольованих дослідженнях (Manolis A. et al., 2020).

Рекомендації ESC (2024)

У нових рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) β -блокатори поряд з інгібіторами АПФ, БРА, БКК та діуретиками є основним класом препаратів із переконливими доказами щодо зниження АТ і ризику кардіоваскулярних подій (McEvoy J.W. et al., 2024). β -Блокатори є особливо корисними за наявності таких супутніх захворювань, як стенокардія, СН, у разі перенесеного інфаркту міокарда, а також із метою контролю частоти серцевих скорочень – у цій ситуації вони є основою лікування.

Коли призначають β -блокатор, перевагу слід віддавати препаратам II (кардіоселективним), ще краще – III покоління (із судинорозширювальними властивостями). До останніх, крім небівололу, належать лабеталол і карведилол. Утім, лабеталол застосовують переважно за гострих станів і гіпертензії у вагітних. Своєю чергою, карведилол не є кардіоселективним, що обмежує його використання в пацієнтів із супутніми захворюваннями. Крім того, вазодилатувальний ефект карведилолу досягається завдяки блокаді α_1 -адренорецепторів, що є менш фізіологічним порівняно з прямою стимуляцією NO в небівололу, й α_1 -блокада частіше спричиняє побічні ефекти, зокрема ортостатичну гіпотензію. Зрештою, карведилол є метаболічно менш нейтральним і через меншу тривалість дії може потребувати призначення 2 рази на день (небіволол – завжди 1 раз на день), що негативно впливає на комплаєнс.

Отже, на підставі наявних доказів та відповідно до рекомендацій ESC (2024) небіволол можна вважати β -блокатором першого вибору в більшості клінічних ситуацій.

Підготував Олексій Терещенко

ДОВІДКА «ЗУ»

Розрізняють три покоління β -адреноблокаторів: неселективні (I покоління), β_1 -селективні (II покоління) та блокатори β -адренорецепторів із судинорозширювальними властивостями (III покоління). Кожне подальше покоління відрізняється від попереднього новими корисними для клінічного застосування властивостями. Так, кардіоселективність β -адреноблокаторів дає змогу ширше застосовувати їх у хворих із супутньою патологією (обструктивним бронхітом, захворюваннями периферичних судин, порушеннями ліпідного обміну). Своєю чергою, судинорозширювальні властивості допомагають покращити результати лікування АГ, СН та ішемічної хвороби серця.

Небіволол (оригінальний препарат Небілет®, «Берлін-Хемі», Німеччина) є одним із найдослідженіших представників β -адреноблокаторів останньої генерації; він має найвищу β_1 -селективність серед усіх відомих препаратів класу. Співвідношення β_1/β_2 -блокади небівололу становить 293, що майже у 20 разів перевищує селективність атенололу та в понад 10 разів – бісопрололу. Небіволол відрізняється від інших β -адреноблокаторів і наявністю унікального за своїм механізмом вазодилатувального ефекту: він забезпечує вивільнення ендотеліального фактора вазодилатації оксиду азоту та сповільнює його розпад. Важливою перевагою небівололу порівняно з іншими (навіть селективними) β -адреноблокаторами є сприятливий метаболічний профіль: зниження рівня атерогенних ліпідів сироватки крові, підвищення чутливості до інсуліну та відсутність підвищеного ризику розвитку ЦД.

Небілет® може призначатися у вигляді монотерапії (відповідно до показань до такої тактики лікування) або як компонент комбінованої антигіпертензивної терапії на будь-якому етапі лікування. Існує також комбінований препарат Небілет® плюс – поєднання небівололу (5 мг) із гідрохлортиазидом (12,5 мг), який може застосовуватися як стартова терапія або призначатися в разі невдачі застосування іншої подвійної комбінації.

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 фізичної та 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 Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник

Дизайн/верстка:

Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова
Світлана Бойко

Редакція **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 № 1284560 Тираж **28 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



Мультиморбідність діагностики та лікування

больових станів

Н.К. Свиридова **12-13**

Тактика діагностики та сучасного лікування

полінейропатії деяких типів

За матеріалами науково-практичної конференції
«Школа НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія»

М.М. Орос **14-15**

Неврологія • Дайджест **15**

Діагностика і лікування болю в шиї та спині:

що нового? **16**

Седістрес: як зберегти психічну рівновагу

в складних ситуаціях? **19**

Розсіяний склероз і клемастину фумарат:

incipit vita nova

П.П. Кравчун, І.П. Дунаєва **20-21**

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Підвищення рівня тиреотропного гормона

як драйвер атеросклерозу при субклінічному гіпотиреозі.

Можливості терапії L-тироксином **3**

КАРДІОЛОГІЯ

Небіволол у веденні артеріальної гіпертензії:

огляд наявних доказів і рекомендації ESC (2024) **5**

Позалікарняна зупинка серця:

коли слід проводити коронарну ангіографію? **26-27**

Характеристика факторів серцево-судинного ризику

в пацієнтів з артеріальною гіпертензією,

які приймають подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів:

результати багатоцентрового дослідження «ФАКТОР- дуо»

Л.А. Міщенко, О.О. Матова **28-31**

АЛЕРГОЛОГІЯ

Використання антигістамінних препаратів II покоління

в лікуванні харчової алергії

За матеріалами науково-практичної конференції «Точки дотику»

І.В. Гогунська **8**

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Ефективність повідон-йод-вмісних ополіскувачів

у зниженні вірусного навантаження SARS-CoV-2

у верхніх відділах дихальних шляхів:

огляд літератури

Т.Л. Можина **37-38**



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



Використання антигістамінних препаратів II покоління в лікуванні харчової алергії

За матеріалами науково-практичної конференції «Точки дотику»

Останніми роками в світі спостерігається тенденція до неухильного зростання кількості патологічних реакцій на їжу з різними клінічними проявами. З огляду на актуальність проблеми в багатьох країнах запроваджено національні програми, які серед іншого мають на меті підвищення обізнаності практичних лікарів щодо новітніх досягнень у галузі профілактики, діагностики та терапії харчової алергії (ХА). Українська система охорони здоров'я теж рухається в цьому напрямі. Під час науково-практичної конференції «Точки дотику», присвяченої актуальним питанням сучасної алергології та дерматології, значну увагу було приділено даним щодо ведення ХА з позицій доказової медицини. Провідний науковий співробітник ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), експерт Міністерства охорони здоров'я України за фахом «Алергологія», віцепрезидент ГО «Асоціація алергологів України», доктор медичних наук, професор Інна Володимирівна Гогунська представила доповідь «Алгоритм ведення пацієнта з ХА. Нові настанови», огляд якої пропонуємо до вашої уваги.

Основні відомості про ХА

ХА – це несприятлива реакція на їжу, яка опосередковується імунною системою. Цей стан необхідно відрізнити від харчової непереносимості (наприклад, непереносимість лактози, синдром подразненого кишечника, целиакія, чутливість до харчових добавок тощо), симптоми якої зазвичай є менш серйозними та часто обмежуються проблемами травлення.

Середня поширеність ХА в країнах Європи становить 9,3% для дітей та 5,0% для дорослих (Santos A.F., Riggioni C. et al., 2023).

У 2023 р. вийшла нова настанова Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) щодо діагностики ХА (табл. 1) (Santos A.F. et al., 2023).

Таблиця 1. Класифікація ХА залежно від участі IgE в її патогенезі

<ul style="list-style-type: none"> • IgE-опосередкована гіперчутливість I типу (IgE-опосередкована ХА) • Не IgE-опосередкована гіперчутливість III або IV типу (ХА, опосередкована не IgE) • Змішана (IgE- та не IgE-опосередкована ХА) залежно від участі IgE в її патогенезі, комбінації IgE та клітинних механізмів

Приклади не IgE та змішаних IgE й не IgE-опосередкованих ХА наведено в таблиці 2. Їх необхідно розглядати як складову диференційної діагностики (Santos A.F. et al., 2023).

Таблиця 2. Приклади не IgE та змішаних IgE і не IgE-опосередкованих ХА

ХА, не опосередкована IgE	Змішана ХА, опосередкована IgE та не IgE
<ul style="list-style-type: none"> • Контактний дерматит • Синдром ентероколіту, індукованого харчовими білками (FPIES) • Алергічний проктит і проктоколіт, індукований харчовими білками • Ентеропатія, індукована харчовими білками • Герпетичний дерматит • Синдром Хайнера • Целиакія (також може розглядатися як аутоімунний стан) 	<ul style="list-style-type: none"> • загострення атопічної екземи / астми після контакту (зокрема, зі шкірою або під час вдихання) з причинним харчовим алергеном • Еозинофільний езофагіт • Еозинофільний гастрит/ентерит

Як складову диференційної діагностики IgE-опосередкованої ХА також слід розглядати низку побічних реакцій на харчові продукти, які не мають імунологічного механізму. Такі клінічні ознаки можуть мати метаболічне (непереносимість лактози чи FODMAP*), фармакологічне (продукти з високим вмістом гістаміну й тираміну, кофеїн, глутамат натрію тощо), токсичне походження (інфекційний гастрит / ентерит, інтоксикація гістаміном) або інший основний механізм.

Діагностичні критерії щодо IgE-опосередкованої ХА зосереджуються винятково на (EAACI, 2023):

• типових симптомах, які зазвичай розвиваються протягом 2 год після контакту з алергеном і відтворюються при повторному контакті;

• доказах сенсibilізації IgE та/або відповіді ефекторних клітин на «звинувачений» алерген.

Приклади реалізації симптомів IgE-опосередкованої ХА:

• шкірні (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж та ін.);

* FODMAP – ферментовані олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліолі.
** ARIA2 – Алергічний риніт та його вплив на астму;
GA²LEN – Глобальна європейська мережа з алергії та астми;
EDF – Європейський дерматологічний форум;
WAO – Всесвітня алергологічна організація.

- шлунково-кишкові (оральний/фарингеальний свербіж, набряк порожнини рота/глотки, нудота, блювання, діарея та ін.);
- очні (еритема кон'юнктиви, свербіж, сльозотеча);
- дихальні (риніт, захриплість, стридор / набряк гортані, кашель, задишка та ін.);
- серцево-судинні (блідість, холодний піт, тахікардія та ін.);
- неврологічні (тривога, зміна поведінки, дратівливість та ін.).

Під час діагностики IgE-опосередкованої ХА слід урахувати детально зібраний клінічний анамнез, діагностичні дослідження (шкірний прик-тест, визначення рівня специфічних IgE), оральну харчову пробу.

Сучасні підходи до ведення хворих з ХА

Згідно з рекомендаціями EAACI щодо лікування ХА, пацієнтів з ризиком тяжких реакцій слід правильно та своєчасно ідентифікувати. Для лікування дітей і дорослих із гострими й незагрозованими для життя симптомами ХА використовують антигістамінні препарати (АГП) і стабілізатори мастоцитів. Водночас профілактичне застосування АГП і стабілізаторів мастоцитів не рекомендується.

Достатня елімінаційна дієта має ґрунтуватися на діагнозі алергії, що визначає харчовий алерген, відповідальний за симптоми / реакції пацієнта. Ключовим методом лікування при управлінні ХА є харчування з виключенням продуктів, які зумовлюють алергію.

Важливим є навчання пацієнта правильній оцінці ризиків (поява серцево-судинних або респіраторних симптомів, спричинених ХА) та навичкам самостійного негайного введення адреналіну.

Бета-агоністи короткої дії слід внести до плану лікування для всіх пацієнтів із супутньою астмою; їх варто застосовувати за бронхоспазму після введення автоінжектора адреналіну.

Перспективним напрямом імуномодулювального лікування вважається харчова алерген-специфічна імунотерапія первинної ХА, але вона пов'язана з ризиком побічних реакцій, включаючи анафілаксію, тому наразі не рекомендується для рутинного клінічного використання.

Вибір антигістамінного засобу: на що звернути увагу

АГП мають довгу еволюцію, яка починається з 1937 року. Пацієнтам, які страждають на полінози та ХА, орально-харчовий синдром або кропив'янку на тлі ХА, необхідно призначати АГП. Такі препарати розподіляються на АГП I та II покоління. Згідно із сучасними рекомендаціями, саме АГП є першим етапом терапії як алергічного риніту, так і хронічної кропив'янки (ARIA2 та EAACI/GA²LEN/EDF/WAO**). Водночас АГП II покоління віддається перевага перед АГП I покоління завдяки співвідношенню «ефективність/безпека», фармакокінетиці, відсутності антихолінергічних і седативних побічних ефектів. Седативні властивості АГП (сонливість, порушення працездатності) пов'язані з пригніченням гістамінових рецепторів у центральній нервовій системі (ЦНС). Залежно від зайнятості гістамінових H₁-рецепторів (H1RO) всі АГП розподіляються на неседативні (<20%), менш седативні (20-50%) і седативні (>50%).

У 2010 році було створено препарат біластин (на вітчизняному ринку представлений препаратом Ніксар®), який належить до АГП II покоління. Він не впливає на ЦНС, оскільки характеризується одним із найнижчих ступенів зайнятості гістамінових H₁-рецепторів у головному мозку порівняно



I.V. Гогунська

з іншими H₁-АГП II покоління. Так, проспективне подвійне сліпе плацебо- й активно контрольоване перехресне дослідження I фази для оцінки H1RO показало, що застосування біластину не супроводжувалося суб'єктивним відчуттям ефекту седативності або об'єктивним порушенням психомоторної функції (Farré M. et al., 2014).

Відомо, що більшість неседативних H₁-АГП є субстратами Р-глікопротеїну, тому їхнє проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) обмежено. АГП II покоління потрапляють до ЦНС через мозковий кровообіг і пасивно переносяться до ендотелію ГЕБ. Оскільки вони є субстратами Р-глікопротеїну, то активно транспортуються ретроградно до мозкового кровообігу; мінімальна їхня кількість зв'язується з H₁-рецепторами в мозку. За пасивної дифузії проникнення до мозку збільшується зі зменшенням молекулярної маси. Слід зауважити, що серед АГП, котрі використовуються найчастіше, найбільшу молекулярну масу має біластин (MW=463,6) (Kawauchi H. et al., 2019).

Дослідження, під час проведення якого оцінювався вплив застосування біластину 20 мг, плацебо, гідроксизину 50 мг на пильність і здатність виконувати комплексні завдання в гіпобаричній барокамері в пілотів, показало, що біластин не спричиняв розвитку сонливості чи порушення функцій, необхідних для виконання польотних завдань (Valk P.J.L. et al., 2016).

Також біластин продемонстрував сонливість на рівні плацебо в пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом, крім того, він відповідає чинним рекомендаціям ARIA щодо застосування неседативних H₁-АГП.

Вплив біластину на психофізичну працездатність у пацієнтів з алергічним ринітом та/або хронічною кропив'янкою оцінювався за допомогою високошвидкісного симулятора водіння у Формулі-1. Результати свідчили про те, що всі пацієнти досягали максимальної швидкості без будь-якого впливу біластину на концентрацію уваги, реакцію. Отже, біластин 20 мг продемонстрував хороший профіль безпеки, добре переносився з огляду на побічні ефекти, лабораторні показники, життєво важливі ознаки (Demonte A. et al., 2018).

Проспективне перехресне рандомізоване подвійне сліпе плацебо- й активно контрольоване клінічне дослідження впливу одноразової дози біластину 20 мг, дезлоратадину 5 мг, рупатадину і плацебо на пухири та загострення, спричинені внутрішньошкірним гістаміном у здорових добровольців, показало, що біластин на відміну від дезлоратадину чи рупатадину суттєво послаблював відчуття свербіжу порівняно із плацебо протягом 2-12 год. Також порівняно з дезлоратадином і рупатадином 10 мг біластин характеризувався найшвидшим початком дії (Antonijoo R. et al., 2016).

Переважає більшість застосованої дози біластину (~95%) виводиться в незмінному вигляді – із сечею (28,3%) і фекаліями (66,5%). Препарат не впливає на функції печінки (не метаболізується CYP; немає індукції або інгібування активності CYP) і кишечника, не потребує корекції дози при порушенні функції печінки і нирок.

У проспективному плацебо-контрольованому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою віком 2-11 років біластин 10 мг був схожим на плацебо щодо частоти побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, протягом 12 тиж (Novák Z. et al., 2016).

Отже, АГП II покоління є дієвою терапевтичною опцією при лікуванні пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом і ХА, орально-харчовим синдромом або кропив'янкою на тлі ХА. Препарат Ніксар® (оригінальний біластин) – сучасний H₁-АГП II покоління, має швидкий початок (протягом 1 год) і тривалий період (до 24 год) дії. Препарат є безпечним, його прийом не супроводжується суб'єктивним відчуттям ефекту седативності або об'єктивним порушенням психомоторної функції. Використовується за 1 год до або через 2 год після вживання їжі.

Підготував Олександр Соловійов

ЗМІСТ



ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Генітоуринарні розлади в жінок на етапі менопаузального переходу О.В. Ромащенко.....	40-41
Вплив <i>Cimicifuga racemosa</i> на функціональні зміни в гіпокампі під час менопаузи.....	42
Жіноче здоров'я • Дайджест.....	43
Стрес і репродуктивне здоров'я жінки За матеріалами науково-практичної конференції «Жінка та війна: формули виживання. Частина XX» О.В. Горбунова.....	44-45
Інноваційна стабільність. Мітрен у тривалому лікуванні ендометріозу.....	47

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Потенційні побічні ефекти протигрибкових препаратів, які застосовуються для лікування поверхневих грибкових інфекцій: аналіз американської системи FAERS.....	48
--	----

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Комплаєнс до застосування протиглаукомних препаратів у ветеранів: вплив симптомів сухого ока.....	11
--	----

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини.....	17
-------------------------------	----

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Серратіопептидаза як універсальний допоміжний засіб при запаленні різної етіології та локалізації.....	23
---	----

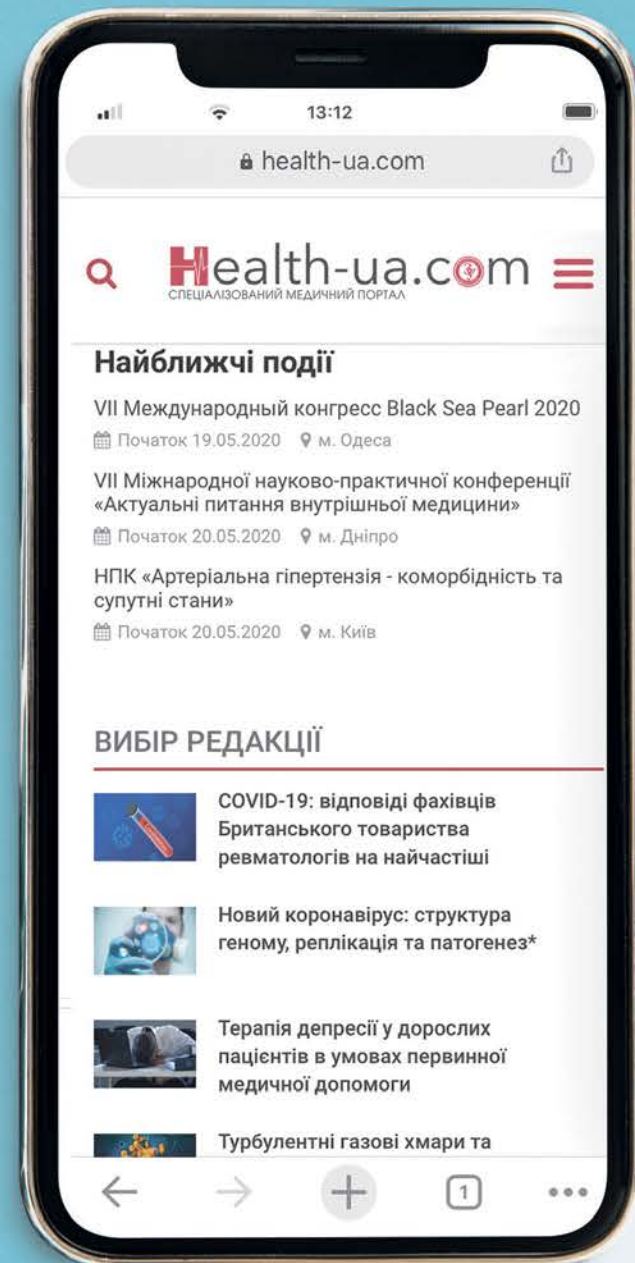
РЕВМАТОЛОГІЯ

Проблема остеоартрозу та її вирішення за допомогою добавок глюкозаміну, хондроїтинсульфату, метилсульфонілметану і гіалуронової кислоти.....	24-25
--	-------

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Рациональна муколітична терапія як ключовий елемент лікувальної стратегії захворювань респіраторного тракту О.М. Охотнікова.....	32-33
Оториноларингологія • Дайджест.....	34
Респіраторні інфекції: імунокомпетентні пацієнти повинні одужувати фізіологічно? В.І. Попович.....	35

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



ГІЛАЙС®

Синергія дії при хворобі сухого ока

- Ефективно зволожує
- Підтримує гомеостаз на поверхні ока
- Чинить кератопротекторну дію



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про виріб медичного призначення
«ГІЛАЙС® АМІНО», «ГІЛАЙС® КЕА». Сертифікат
№ UA.101.MD.3.0662-23.02 від 20.03. 2020 року.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Комплаєнс до застосування протиглаукомних препаратів у ветеранів: вплив симптомів сухого ока

Глаукома – друга за поширеністю причина сліпоти в світі; це нейропатія зорового нерва, яка клінічно найчастіше проявляється втратою периферичних полів зору. Глаукоматозна втрата зору є невиліковною, але її прогресування можна пом'якшити належним контролем внутрішньоочного тиску, для чого необхідне тривале щоденне застосування ліків у формі очних крапель. Дотримання режиму терапії може суттєво знизити ризик сліпоти через глаукому, однак за повільного та безсимптомного прогресування захворювання багато пацієнтів не мотивовані виконувати призначення лікарів.

Фактори, що спричиняють порушення комплаєнсу при лікуванні глаукоми, недостатньо вивчені. В цьому контексті викликають інтерес результати нещодавнього дослідження науковців із США, котрі вивчали вплив різних чинників на прихильність до терапії глаукоми в групі ветеранів. У підопічних Департаменту в справах ветеранів є доступ до безоплатної медичної допомоги та медикаментів, але, як показано в дослідженні, вони мають справу з певними труднощами, пов'язаними з вищим рівнем тривожних розладів, особливо виокремлюється посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Окрім того, значною перешкодою для комплаєнсу виявилася хвороба сухого ока, яка суттєво впливала на сприйняття пацієнтами препаратів у формі очних крапель.

Популяція та методи дослідження

Офтальмологічна клініка Маямі Департаменту в справах ветеранів обслуговує хворих зі специфічними очними проблемами, а також тих, хто потребує спостереження через супутні захворювання (наприклад, діабет). Пацієнтам, котрі отримували лікування глаукоми в цій клініці, запропонували заповнити опитувальник із 63 запитань під час чергового візиту. В цьому опитувальнику містилися запитання щодо дотримання хворим режиму терапії глаукоми, демографічних показників, симптомів сухого ока, медичних умов і схем лікування глаукоми. Із 77 пацієнтів, які відповідали критеріям включення, протягом 8 тиж 74 (96%) заповнили опитувальник. Зокрема, хворих запитували, як часто вони пропускають прийом ліків від глаукоми. Комплаєнс визначався як відсутність прийому ліків <25% часу, тоді як пропуск $\geq 25\%$ запланованих крапель вважався недотриманням режиму лікування. Під час проведення опитування також оцінювалися труднощі з дотриманням режиму лікування глаукоми, включаючи забудькуватість, нестерпні побічні ефекти крапель від глаукоми, погану якість зору (за власними оцінками) та вплив крапель на щоденну активність.

Анкету сухого ока (DEQ5) використовували для визначення наявності та тяжкості симптомів із боку поверхні ока. DEQ5 містить 5 запитань щодо тяжкості дискомфорту в очах, сухості та слезотечі протягом останнього місяця. Оцінка коливається від 0 до 22, де 0 означає відсутність симптомів на поверхні ока, а 22 – наявність значної кількості симптомів. Помірні чи виразні симптоми сухого ока визначалися як оцінка за DEQ5 6 і більше.

Результати

Із 74 пацієнтів, які пройшли опитування, 80% (n=59) повідомили, що застосовували свої очні краплі >75% часу, отже, їх внесли до групи задовільного комплаєнсу. Популяція переважно складалася із чоловіків середнього віку. Демографічні фактори не впливали на комплаєнс.

Симптоми сухого ока: вплив на комплаєнс

39% (n=29) хворих повідомили про симптоми сухого ока від помірних до виразних (DEQ5 ≥ 6). Ці пацієнти мали гірший комплаєнс при лікуванні глаукоми порівняно із хворими без симптомів сухого ока. 63% (n=17) пацієнтів із симптомами сухого ока дотримувалися режиму лікування глаукоми порівняно із 89% (n=42) хворих без симптомів сухого ока (p=0,007). У таблиці наведено показники симптомів сухого ока на основі опитувальника DEQ5 та їхній вплив на частку хворих із задовільним комплаєнсом.

Супутні захворювання та комплаєнс

Понад половина пацієнтів мали супутні захворювання – цукровий діабет або гіпертензію, 16% – апное уві сні. Досить високою виявилася поширеність психічних розладів: ПТСР (16%), тривоги (19%), депресії (22%). З усіх коморбідних захворювань та станів лише діагноз ПТСР або тривоги асоціювалися

Таблиця. Субпоказники симптомів сухого ока на основі опитувальника DEQ5 та їхній вплив на комплаєнс

Тяжкість симптомів сухого ока ^{a, б}	Оцінка за DEQ5 середня (СВ)	Комплаєнс, n (%)
Загальна оцінка за DEQ5	5,6 (4,5)	-
Субшкали DEQ5		
Дискомфорт ^a	1,2 (1,1)	38 (76%)
Сухість ^a	0,99 (1,0)	34 (79%)
Сльозотеча ^a	1,1 (1,3)	29 (88%)
Дискомфорт у нічний час ^б	0,65 (0,48)	34 (83%)
Сухість у нічний час ^б	0,55 (0,50)	36 (75%)

Примітки: а – оцінка на основі 5-пунктового опитувальника сухого ока (частота становить 0-4): 0 – ніколи, 1 – рідко, 2 – іноді, 3 – часто, 4 – постійно; б – оцінка на основі 5-пунктового опитувальника сухого ока (інтенсивність складає 0-5): 0 – ніколи, 1 – зовсім неінтенсивно, 5 – дуже інтенсивно.

зі зниженим комплаєнсом (p=0,02). Середня кількість системних препаратів, призначених хворим, становила 8,8 (СВ 5,8), проте жодного зв'язку між загальною кількістю призначених ліків і комплаєнсом не було виявлено.

Схеми лікування глаукоми та комплаєнс

Різні режими лікування глаукоми не чинили суттєвого впливу на комплаєнс у дослідженій популяції. Середня кількість ліків від глаукоми, які використовували пацієнти, становила 2,0 (СВ 0,88). Найчастіше застосовували краплі латанопрол та комбінацію тимолол/дорзоламід – 70% (52) та 46% (34) відповідно. Ті, хто отримував сторонню допомогу в застосуванні своїх очних крапель, мали такий самий комплаєнс (n=49; 82%), як і ті, хто самостійно використовував свої краплі (n=11; 79%; p=0,39). Ті, хто використовував краплі в обидва ока, відповідальніше ставилися до лікування, ніж ті, хто застосовував краплі лише в одне око: комплаєнс складав 88 проти 56% відповідно (p=0,003).

Незважаючи на те що забудькуватість виявилася найпоширенішим фактором, який зазначали пацієнти як перешкоду для дотримання режиму лікування, ця проблема не пов'язувалася з поганим комплаєнсом у дослідженій популяції (p=0,57). Якість зору за сприйняттям хворого також не впливала на комплаєнс.

Психічне здоров'я та симптоми сухого ока

Пацієнти, які мали ПТСР і тривогу, частіше скаржилися на симптоми сухого ока. 58% хворих із ПТСР (n=7/12; p=0,004) і 57% учасників із тривогою (n=8/14; p=0,007) повідомили про легкі або виразні симптоми сухого ока (DEQ5 ≥ 6) порівняно із 34 і 32% хворих без ПТСР чи тривоги відповідно. За результатами багатфакторного логістичного регресійного аналізу, де розглядали вплив ПТСР, тривоги, депресії та симптомів сухого ока (DEQ5 ≥ 6) на комплаєнс, як наявність ПТСР, так і симптоми сухого ока залишалися значущими предикторами недотримання режиму лікування глаукоми. ПТСР асоціювався з підвищенням ризику поганого комплаєнсу в 4,9 раза (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,08-21,83; p=0,039), тоді як симптоми сухого ока збільшували ризик у 6,3 раза (95% ДІ 1,69-23,16; p=0,006).

Обговорення та практичне значення результатів

Дослідження демонструє, що більшість ветеранів, які лікуються від глаукоми, дотримуються режиму терапії. Перешкодами для комплаєнсу були симптоми сухого ока та тривожні розлади (зокрема, ПТСР і генералізований тривожний розлад). Незважаючи на те що забудькуватість виявилася найчастіше згадуваною перешкодою, регресійний аналіз не підтвердив, що вона пов'язувалася з поганим комплаєнсом.

Відомо, що симптоми сухого ока більше поширені серед пацієнтів із глаукомою. Результати популяційних досліджень

демонструють, що загальна поширеність симптомів сухого ока становить 15%, а серед хворих із глаукомою – 39-60%. У цьому випробуванні 39% пацієнтів повідомили про легкі або виразні симптоми сухого ока, що узгоджується з раніше опублікованими даними. Крім того, наявність симптомів сухого ока пов'язувалася зі зниженням комплаєнсу при лікуванні глаукоми. Це перше дослідження, яке продемонструвало таку кореляцію; воно підтверджує попередні припущення стосовно того, що симптоми сухого ока, пов'язані з лікуванням глаукоми, спричиняють недотримання режиму лікування. Одне з пояснень автори вбачають у тому, що симптоми сухого ока в пацієнтів із глаукомою зокрема спричинені консервантами, що використовуються в краплях для лікування глаукоми. Найпоширенішим консервантом є бензалконію хлорид (ВАК). Показано, що консервовані офтальмологічні розчини з ВАК спричиняють запалення, нестабільність слізної плівки та руйнування епітелію рогівки. Краплі з консервантом можуть зумовлювати відчуття чужорідного тіла, печіння, поколювання та сухого ока.

Крім симптомів сухого ока, було виявлено, що діагноз тривожного розладу, зокрема ПТСР і генералізованого тривожного розладу, також спричиняє значуще зниження комплаєнсу в лікуванні глаукоми. Популяційні дослідження показали, що загалом 8% населення колись страждатимуть через ПТСР у своєму житті, тоді як серед ветеранів поширеність ПТСР сягає 20%. Сучасна теорія стосовно того, чому ПТСР негативно впливає на комплаєнс, базується на специфічних для ПТСР когнітивних і поведінкових симптомах. Поведінка уникання є однією із ключових ознак ПТСР; вважається, що пацієнти із ПТСР можуть уникати дотримання схем лікування, оскільки це нагадує їм про початкову травму або про їхню уразливість загалом.

З огляду на описані результати офтальмологам слід приділяти час навчання пацієнтів і наголошувати на важливості дотримання режиму лікування глаукоми. Іншою важливою стратегією є співпраця з різними фахівцями, в т. ч. зі службою психічного здоров'я, для покращення якості надання допомоги тим хворим, котрі мають проблеми з комплаєнсом. Окрім того, з результатів дослідження випливає, що додаткове лікування симптомів сухого ока може змінити ставлення пацієнтів до очних крапель і покращити комплаєнс під час лікування глаукоми.

За матеріалами: Stringham J., Ashkenazy N., Galor A., Wellik S.R. Barriers to Glaucoma Medication Compliance Among Veterans: Dry Eye Symptoms and Anxiety Disorders. *Eye Contact Lens*. 2018 Jan; 44 (1): 50-54. doi: 10.1097/ICL.0000000000000301.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

АТ «Київський вітамінний завод» представляє медичні вироби Гілайс, що допомагають очам залишатися зволеними за будь-яких обставин.

Гілайс – стерильний зволожувальний офтальмологічний розчин із гіалуронатом натрію 0,4%. Гіалуронат натрію має мукоімєтичні, мукоадгезивні та в'язкопружні властивості, завдяки чому покращує стабільність слізної плівки та забезпечує комфорт поверхні ока – змачування, зволоження і захист. 1 флакон (10 мл) містить >250 крапель. Флакон оснащено інноваційним патентованим офтальмологічним дозатором натискного типу (OSD), що зберігає розчин стерильним без консервантів протягом 120 днів після першого використання.

Гілайс Аміно – офтальмологічний стерильний розчин з 0,2% гіалуронату натрію та амінокислотами у флаконі по 10 мл. Наявність амінокислот допомагає покращити розподіл та адгезію гіалуронату натрію на поверхні рогівки, сприяючи її зволоженню і захисту. У флаконі Гілайс Аміно використовується технологія PureFlow™, що складається з однобічного клапана, який запобігає повторному потраплянню рідини до контейнера після її контакту з повітрям, а також силіконової мембрани, що фільтрує повітря, котре повертається після вивільнення краплі. На відміну від інших піпеток ця технологія дозволяє уникнути будь-якого контакту розчину з потенційно шкідливими бактеріями, не використовуючи при цьому консерванти.

Гілайс Кеа – це стерильна офтальмологічна ізотонічна мазь з гіалуронатом натрію 0,4% у тубах по 5 г; призначена для полегшення синдрому сухого ока під час сну та симптомів лагофтальму.

Покращуючи зволоження поверхні очей, засоби Гілайс допомагають полегшити відчуття втоми, сухості очей, слезотечі, зумовлені такими факторами навколишнього середовища, як сонце, вітер, сухе або кондиціоноване повітря, тривале використання комп'ютерних дисплеїв і телевізора, користування контактними лінзами.

Н.К. Свиридова, д.м.н., професор кафедри терапії та реабілітації Інституту медичних та фармацевтичних наук ПрВАТ ВНЗ «Міжрегіональна академія управління персоналом», м. Київ

Мультиморбідність діагностики та лікування больових станів

Проблема болю в спині та больових станів різної етіології є однією з найактуальніших медичних і соціальних тем у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, біль у спині – одна з головних причин втрати працездатності й обмеження активності серед населення, що уражає людей різного віку, статі, професій. Щороку кількість випадків хронічного болю в спині зростає, що зумовлює значні економічні витрати (як для окремих осіб, так і для суспільства загалом). Особливо важливим є той факт, що біль у спині та больові стани можуть значно вплинути на якість життя, обмежуючи фізичну активність, знижуючи продуктивність праці та спричиняючи психологічний дискомфорт.



Н.К. Свиридова

Актуальною залишається поширеність хронічного болю та наявність супутніх захворювань, що потребує важливості аналізу механізмів впливу й розробки терапевтичних стратегій у хворих різних вікових груп, оскільки у світі очікується збільшення на 30% кількості людей віком ≥ 65 років протягом наступних 10 років [1, 2]. Важливо розуміти, що люди літнього віку особливо уразливі через підвищену поширеність дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату, слабкості та мультиморбідності; саме тому вони мають вищий ризик больових станів.

Поширеність болю зростає з віком: про хронічний біль повідомили 27,8% осіб у віці 45-64 років, 27,6% – у віці 65-84 років і 33,6% – у віці ≥ 85 років. За ступенем тяжкості 8% дорослих жителів США (19,6 млн) повідомили про сильний хронічний біль, котрий обмежував звичну життєдіяльність або основну роботу протягом більшості днів чи щодня впродовж останніх 6 міс [3]. Важливим аспектом діагностики больових станів залишаються поведінкові ускладнення під час старіння, когнітивні порушення, які можуть зумовити зниження здатності до самообслуговування, порушення самосвідомості, погіршення стану здоров'я [4-6].

Біль у спині може бути наслідком різних факторів, у т. ч. малорухливого способу життя, неправильної постави, фізичних перевантажень, стресу, травм, дегенеративних захворювань хребта. Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) оновила визначення терміна «біль» та зазначила, що характерним є неприємне сенсорне й емоційне переживання, спричинене фактичним або потенційним ушкодженням тканин (чи схоже на таке). Хронічний біль визначено як біль, який зберігається після нормального часу загоєння та триває >12 тиж, що відрізняє його від гострого болю [7]. Хронічний біль – це складний стан, що включає сенсорні, емоційні, когнітивні та поведінкові компоненти [8, 9], а також має гетерогенну етіологію (ушкодження тканин, запалення, вплив хіміотерапевтичних препаратів, стресу); його називають функціональним больовим станом. Хронічний біль часто має супутні захворювання: депресію, тривогу, порушення сну, втому. Доведено, що тривалість попереднього хронічного болю, вік, хронічні захворювання, риси особистості та відмінності в кортиколімбічних структурних і функціональних зв'язках є деякими факторами, які асоціюються з нижчою імовірністю одужання [10-12].

Мультиморбідність (наявність ≥ 2 хронічних захворювань в 1 пацієнта) значно ускладнює діагностику та лікування больових станів, оскільки біль може мати різні причини й виявлятися по-різному (залежно від загального стану здоров'я хворого).

Оцінка поширеності болю – важливий компонент діагностики в разі мультиморбідності, оскільки дозволяє виявити не лише основні больові синдроми, а й ті, котрі можуть бути вторинними чи асоційованими з іншими захворюваннями.

Основні аспекти оцінки поширеності болю за мультиморбідності:

1) різноманітність больових синдромів: при мультиморбідності пацієнти можуть відчувати одночасно декілька типів болю (наприклад, нейро-

патичний, ноцицептивний, вісцеральний тощо), що потребує ретельної диференційної діагностики;

2) вплив супутніх захворювань: хронічні захворювання, як-от цукровий діабет, артрит, серцево-судинні й інші захворювання, можуть посилювати больові відчуття, а також змінювати їхню сприйняття (наприклад, діабетична нейропатія здатна значно ускладнювати лікування болю в ногах);

3) психосоціальні фактори: пацієнти з мультиморбідністю часто мають справу з депресією, тривожними розладами та стресом, що може посилювати больові відчуття й ускладнювати їхню оцінку і лікування;

4) необхідність комплексного підходу: оцінка болю в таких хворих потребує міждисциплінарного підходу, що включає участь різних фахівців, як-от неврологи, ревматологи, психологи, фізіотерапевти;

5) когнітивна оцінка: важливо враховувати когнітивний стан пацієнта, оскільки вікові зміни та супутні захворювання можуть впливати на здатність хворого адекватно повідомляти про свої больові відчуття.

Важливим аспектом мультиморбідності діагностики больових станів є оцінка поширеності болю. За даними Національного дослідження тенденцій здоров'я та старіння (NHATS), а також опитування національно-репрезентативної вибірки бенефіціарів Medicare віком >65 років, у США використовують консервативні визначення болю і його аналіз, що обмежує активність від 13 до 49%. Наводиться приклад аналізу дослідження за участю 7601 хворого дорослого віку; отже, понад половина його учасників (52,9%) повідомили про надокучливий біль протягом попереднього місяця – найчастіше спостерігався біль у спині (30,3%), колінах (24,8%), плечах (19,9%) [13, 14].

Значимість оцінки поширеності болю включає такі характеристики:

1) оптимізація лікування: визначення поширеності та характеру болю дозволяє призначити найефективніше лікування з мінімізацією ризиків ускладнень, небажаних ефектів;

2) прогнозування результатів: оцінка болю також допомагає прогнозувати розвиток захворювання, покращити якість життя пацієнта.

Міорелаксанти (релаксанти скелетних м'язів) часто застосовуються для лікування болю в спині (особливо у випадках для полегшення м'язових спазмів, пов'язаних із гострими та болісними станами опорно-рухового апарату). М'язовий тонус часто супроводжується больовими симптомами, тому вкрай важливо інтегрувати анальгетики з допоміжною терапією міорелаксантами. Таке комбіноване використання може значно підвищити ефективність лікування спастичності, дозволяє зменшити дози кожного препарату в режимі мультимодальної анальгезії [15].

Міорелаксанти можна класифікувати за двома основними категоріями:

1) антиспастичні агенти, які діють на спинний мозок або безпосередньо на скелетні м'язи, щоб покращити їхній гіпертонус і мимовільні спазми (наприклад, баклофен, дантролен);

2) спазмолітичні агенти, котрі зменшують спазми через зміни провідності центральної нервової системи (наприклад, каризопродол, ци-

клубензаприн, метаксалон, метокарбамол, орфенадрин, хлорзоксазон).

Ці дві категорії перекривають тизанідин і діазепам, оскільки вони чинять як антиспастичну, так і спазмолітичну дію [15]. З огляду на те що релаксанти скелетних м'язів допомагають розслабити напружені м'язи, а також зменшити больові відчуття, найчастіше їх призначають у разі гострого болю, спричиненого м'язовими спазмами, як-от люмбаго, ішіас або м'язова напруга:

1) баклофен: часто використовується при спастичності, пов'язаній із травмами спинного мозку чи розсіяним склерозом;

2) тизанідин: застосовується для лікування спазмів м'язів, пов'язаних із різними неврологічними станами;

3) толперизон: чинить подвійну дію – знижує м'язовий тонус, має анальгетичну дію;

4) циклобензаприн: ефективний у разі м'язових спазмів, пов'язаних із гострими скелетно-м'язовими порушеннями.

Консенсус експертів щодо лікування корінцевого болю при дегенеративних захворюваннях хребта описує, що м'язові релаксанти, як-от тизанідин, можна використовувати для тих, хто має реактивні м'язові спазми [16]. Еперизон і тизанідин є центральними м'язовими релаксантами, які можна застосовувати для лікування різних хронічних болів [17]. Згідно із клінічними настановами щодо неспецифічного болю в спині, агоністи α_2 -адренорецепторів (як-от тизанідин) не лише мають сильний знеболювальний та міорелаксуювальний ефект і є дієвими проти тривоги, а й чинять захисну дію на шлунково-кишковий тракт, тому комбінація цього класу препаратів із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) може ефективно зменшити біль у попереку, покращити діапазон рухів, компенсувати ушкодження шлунково-кишкового тракту, спричинене НПЗП [18]. Згідно з консенсусом експертів щодо діагностики і лікування болю в крижово-клубовому суглобі, НПЗП та/або міорелаксанти (як-от тизанідин) слід призначати якнайшвидше пацієнтам, котрі менше реагують на немедикаментозне лікування або чий біль є очевидним; трамадол у таблетках з уповільненим вивільненням чи сильні опіоїдні анальгетики рекомендуються, якщо біль заважає сну [19].

Тактика лікування болю має урахувати такі особливості застосування релаксантів скелетних м'язів [20, 21]:

1) короткострокове використання: міорелаксанти зазвичай призначаються на нетривалий період (декілька днів або тижнів), оскільки за тривалого застосування може виникнути залежність;

2) побічні ефекти: можливі сонливість, запаморочення, зниження концентрації уваги, тому в разі їхнього прийому рекомендується уникати водіння та роботи з механізмами;

3) поєднання з іншими препаратами: міорелаксанти можуть використовуватися в комбінації з анальгетиками, НПЗП або фізіотерапією для комплексного лікування;

4) рекомендується мультимодальна терапія, яка може бути досягнута за допомогою одночасного введення окремих агентів, комбінації фіксованих доз або одного препарату з декількома механізмами дії.

Слід урахувати, що НПЗП є високо-ефективними в лікуванні легкого та сильного запального болю; вони діють шляхом пригнічення активності циклооксигенази, що згодом зменшує вироблення простагландинів, тромбоксану, простагліну. Це робить НПЗП цінним вибором для лікування різних запальних станів, які також підтверджені для лікування гострих захворювань опорно-рухового апарату [22]. Опіоїдні анальгетики продемонстрували схожу з такою НПЗП ефективність у полегшенні запального болю [23]. Кодеїн – один із найчастіше призначуваних опіоїдних анальгетиків. Однак опіоїди використовуються не так часто, як НПЗП, через їхню схильність зумовлювати широкий спектр побічних ефектів і ризик залежності та звикання, пов'язаних із тривалим використанням [24].

Якщо лише НПЗП недостатньо чи коли для купіювання помірного та сильного болю потрібне тривале застосування, можна використовувати комбінований підхід. Це передбачає поєднання опіоїдного анальгетика чи стероїда із НПЗП. Така комбінована терапія здатна забезпечити посилене полегшення болю, потенційно пом'якшуючи деякі побічні ефекти, пов'язані з індивідуальним використанням опіоїдів [22].

Тизанідин, α_2 -агоніст центральної дії, пропонує цінний терапевтичний варіант для полегшення спастичності. Механізм його дії полягає у посиленні пресинаптичного гальмування рухових нейронів як у головному, так і в спинному мозку [25].

У дослідженні клінічного лікування пацієнти, котрі відчували гострі болісні м'язові спазми, спостерігали полегшення в разі застосування 2 мг тизанідину гідрохлориду 3 р/день. Це лікування спричинило значне зниження частоти та інтенсивності болісних м'язових спазмів [26]. Велике дослідження, проведене Хатчінсоном і співавт. за участю 2251 пацієнта з усього світу, продемонструвало ефективність тизанідину гідрохлориду в управлінні болісними м'язовими спазмами. 89% пацієнтів у цьому глобальному дослідженні повідомили про позитивні результати, що підтверджує терапевтичну цінність тизанідину в лікуванні болісних м'язових спазмів [26]. При гострих больових станах своєчасне лікування спазмів м'язів за допомогою тизанідину може запобігти переходу болю в хронічну форму, що особливо важливо для запобігання тривалим і тяжким больовим синдромам. Важливо зауважити, що рішення про призначення тизанідину має бути ухвалено лікарем на підставі оцінки стану пацієнта, його загального здоров'я та конкретних клінічних показань.

Міорелаксанти є суперечливими альтернативами, які мають ефективність при неспецифічних болях у спині, але несуть ризики несприятливих наслідків і підвищеної вартості. Хоча вони не рекомендуються як основне лікування, 35% лікарів призначають міорелаксанти за неспецифічного болю в попереку, а 18,5% хворих отримують початкову міорелаксантну терапію [27, 28]. Пацієнтам часто призначають

ці засоби для лікування гострого болю в спині; багато хто відчуває полегшення вже через декілька тижнів після початку терапії. Однією з головних проблем у сфері лікування болю є діагностика з огляду на те що часто досить складно співвіднести патофізіологічні механізми з індивідуальним досвідом болю.

Тизанідин, який має як антиспастичну, так і спазмолітичну дію, демонструє ефективність у загальних показаннях. З погляду безпеки ліків тизанідин характеризується нижчою частотою побічних ефектів (травми, марення, енцефалопатія, падіння, передозування опіоїдами) порівняно з баклофеном, відсутністю зв'язку з ризиком розвитку хвороби Альцгеймера (як у випадку з орфенадріном), відсутністю ризику появи серотонінового синдрому (як у разі з метаксалонам), коли поєднується із серотонінергічними препаратами, не має значних фармакокінетичних змін (на відміну від діазепаму, каризопродолу), а також не спричиняє фізичної залежності чи зловживання (як у каризопродолу, діазепаму) [29].

Із погляду нових і потенційних терапевтичних застосувань тизанідин має додаткові переваги (наприклад, шлунково-кишковий захист, який може покращити толерантність пацієнта до НПЗП; зменшення нейропатичного болю – ключовий компонент стратегії мультимодальної анальгезії за оперативних втручань; протипухлинні ефекти).

Ефективність тизанідину в хворих із нейропатичним болем оцінювали Semenchuk і співавт. [30]. Пацієнти приймали від 1 до 4 мг тизанідину 1 р/день протягом 7 днів із подальшим щотижневим збільшенням дози на 2-8 мг для досягнення індивідуальної ефективної або максимально переносимої чи максимальної дози 36 мг протягом 8 тиж. Середня тижнева оцінка болю значно знизилася із 6,9 (початковий рівень) до 5,2 (наприкінці 8-го тижня). Характеристики нейропатичного болю (інтенсивний, гострий, гарячий, тупий, холодний, чутливий, неприємний, глибокий) стали значно менш вираженими наприкінці 8-го тижня порівняно з початковим рівнем. 68% пацієнтів після терапії тизанідином повідомили про полегшення або значне полегшення болю.

Тизанідин може бути ефективним засобом для лікування нейропатичного болю, а також альтернативою для пацієнтів, які погано реагують на інші ліки [30]. Згідно з оновленими критеріями Бірса (Американське геріатричне товариство (AGS), 2023) щодо потенційно неналежного використання ліків у літніх людей, міорелаксанти, котрі використовуються для лікування захворювань опорно-рухового апарату, погано переносяться літніми людьми через деякі недоліки (наприклад, антихолінергічні побічні ефекти, седативний ефект, підвищений ризик переломів, сумнівна ефективність у дозах, що переносяться літніми людьми). Однак цей критерій не поширюється на баклофен і тизанідин [29].

Загалом тизанідин (Тізалуд) є ефективним як при гострих болісних спазмах м'язів, так і за хронічної спастичності спинномозкового та церебрального походження. Він знижує опір пасивним рухам, пригнічує спазм, клонічні судоми, а також покращує силу активних скорочень м'язів. Показаннями до застосування препарату Тізалуд є болісний м'язовий спазм, спастичність унаслідок ушкоджень спинного та головного мозку, розсіяного склерозу.


Тизанідин має вузький терапевтичний діапазон і високу варіабельність концентрації в плазмі крові в різних пацієнтів, тому важливим є застосування оптимальних доз

згідно з потребою хворого. Розпочинати лікування слід із низької дози (2 мг), що мінімізує ризик виникнення небажаних ефектів від прийому лікарського засобу. За потреби дозу лікарського засобу слід поступово підвищувати з дотриманням усіх необхідних настанов [31, 32]. У дорослих з метою полегшення болісних м'язових спазмів рекомендовано застосовувати 2-4 мг 3 р/добу, а в тяжких випадках перед сном можна прийняти додаткову дозу 2 або 4 мг. Для усунення спастичності при неврологічних порушеннях дозу потрібно підбирати індивідуально для кожного хворого. Початкова добова доза не має перевищувати 6 мг, розподілена на 3 прийоми. Її можна підвищувати до 2-4 мг 2 р/день поступово з інтервалами 3-7 днів. Зазвичай оптимальний терапевтичний ефект досягається за добової дози 12-24 мг, розподіленої на 3 або 4 прийоми [33, 34]. Не слід

перевищувати загальну добу дозу (36 мг). Проти показаннями до застосування є підвищена чутливість до тизанідину чи будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу, тяжкі порушення функції печінки, одночасне застосування тизанідину з потужними інгібіторами CYP1A2, як-от флувоксамін або ципрофлоксацин [33].

Механістичний підхід лікування болю ґрунтується на ідентифікації механізму, що лежить в основі причини болю (наноцицептивного, нейропатичного, ноципластичного), для проведення цілеспрямованої терапії. Він передбачає мультидисциплінарний та мультимодальний (фармакологічний, немедикаментозний) підходи, ефективні в лікуванні більшості захворювань, пов'язаних із болем. Доведено, що в полегшенні м'язових спазмів і хронічного

болю опорно-рухового апарату тизанідин є особливим серед релаксантів скелетних м'язів – відносно безпечним і з доведеною ефективністю за коморбідних станів, пов'язаних із нейропатичним болем і м'язово-тонічними синдромами, для покращення показників статико-динамічної функції хребта та відновлення життєдіяльності хворих. Цей підхід має супроводжуватися і біопсихосоціальним підходом, який ураховує ускладнення щодо впливу захворювання на інвалідність, зміни в статусі зайнятості та якості життя пацієнтів. Такий комплексний підхід із використанням релаксантів скелетних м'язів може значно підвищити ефективність лікування болю та дозволить зменшити дози кожного препарату в режимі мультимодальної анальгезії.

Список літератури знаходиться в редакції. 

Неовітам

Neovitam

КОМБІНАЦІЯ ЩО ПОВЕРТАЄ РАДІСТЬ РУХІВ!






Комбінація нейротропних активних вітамінів B1, B6, B12



Тізалуд

Tizanidine

Ефективний при болісних спазмах м'язів




Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу проконсультуйтеся з лікарем та обов'язково ознайомтеся з інструкцією. Реєстраційне посвідчення МОЗ України "Тізалуд" №UA/7594/01/02 та UA/7594/01/01 з 25.10.2017, "Неовітам" №UA/11551/01/01 з 16.01.2021

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Тактика діагностики та сучасного лікування полінейропатії деяких типів

За матеріалами науково-практичної конференції «Школа НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія» (20-22 червня, онлайн)

Діагностика полінейропатій є складним процесом у клінічній практиці. Полінейропатії можуть бути спричинені численними факторами, включаючи цукровий діабет, алкогольну інтоксикацію, інфекції, спадкові хвороби, автоімунні процеси, токсини, дефіцит вітамінів та ін. Полінейропатії можуть мати схожі симптоми з іншими ревматичними, судинними, дерматичними хворобами, що потребує ретельного аналізу та проведення диференційної діагностики. 20-22 червня відбулася науково-практична конференція «Школа НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія», під час якої найкращі лікарі-практики та науковці України поділилися досвідом і практичними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з поширеними соматичними хворобами. Доповідь «Тактика діагностики та сучасного лікування полінейропатії деяких типів» представив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет», доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос.



М.М. Орос

Полінейропатії – це хвороби периферичної нервової системи, які можуть мати різноманітну етіологію та супутні розлади. Варіанти лікування залежать від причини, тому її слід якомога точніше визначити за допомогою відповідної діагностики. Перші ознаки ураження периферичних нервів спостерігаються майже завжди на нижніх кінцівках, а далі поширюються на верхні кінцівки.

Виокремлюють такі варіанти полінейропатій:

1 Дистальна симетрична, переважно сенсорна нейропатія, що повільно прогресує:

► це найпоширеніший підтип периферичної нейропатії, часто спричинений метаболічним станом (діабет), хронічним уживанням алкоголю або нейротоксичними препаратами (хіміотерапія);

► ці пацієнти не потребують детального діагностичного тестування, якщо немає ознак атипової нейропатії;

► виняток – діагностика хронічної ідіопатичної аксональної полінейропатії, яка зазвичай має доброякісний перебіг.

2 Довготривала нейропатія, що повільно прогресує, з виснаженням м'язів і аномаліями стопи:

► переважно моторна (проявляється моторними розладами), починається в дитячому або дорослому віці;

► серед діагностичних обстежень пріоритетним має бути генетичне тестування.

3 Нейропатія з підгострим початком та/або проксимальним ураженням:

► у цих пацієнтів клінічні прояви вказують на набутий імуніопосередкований стан;

► може знадобитися широке діагностичне обстеження.

4 Нейропатія, що швидко прогресує або має підгострий перебіг, з мультифокальними симптомами, нейропатичним болем, вегетативною дисфункцією:

► потенційно спричинена васкулітом, амілоїдозом або паранеопластичним синдромом;

► пацієнти з цим підтипом мають пройти детальне діагностичне обстеження.

Типи полінейропатій	Захворювання (стани), що спричиняють полінейропатії
Полінейропатії генетичного походження	Спадкові рухові й сенсорні нейропатії, порфірія, первинний амілоїдоз
Запальні, автоімунні полінейропатії	Гострий полірадикуліт (синдром Гієна – Барре), хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія, полірадикулоневрити з ураженням черепних нервів, полірадикуліти з ураженням корінців кінського хвоста
Метаболічні нейропатії	Діабетична полінейропатія (симетрична – переважно дистальний тип, асиметрична – переважно проксимальний тип), уремія, цироз, подагра, гіпотиреоз
Полінейропатії через недоїдання або неправильне харчування	Веганство або сувора вегетаріанська дієта
Полінейропатії через дефіцит вітаміну В ₁₂ та інші мальабсорбційні розлади	Хронічний гастрит, стан після гастректомії, чутливі до глютену ентеропатії (целиакія, спру)
Полінейропатії внаслідок диспротеїнемії або парапротеїнемії	Множинна мієлома, хвороба Вальденстрема
Полінейропатії при інфекційних захворюваннях	Проказа, свинка, інфекційний мононуклеоз, тиф, паратиф, плямиста лихоманка, ВІЛ-інфекція, дифтерія, ботулізм, бореліоз, гепатит С
Полінейропатії при хворобах артерій	Атеросклероз, ішемічна нейропатія, вузликовий періартеріт, інші коллагенози
Полінейропатії внаслідок дії екзогенних токсичних речовин	Етанол, свинець, миш'як, талій, розчинники, препарати (ізоніазид, талідомід, нітрофурантоїн, антиретровірусні, протипухлинні засоби тощо)
Полінейропатії, що виникають з інших причин	Серогенні (поствакцинальні), саркоїдоз, паранеопластичні, нейропатії критичних станів

5 Сенсорна атактична нейропатія:

► спостерігається втрата пропріоцепції та відчуття вібрації, а також може відзначатися псевдоатетоз (гіперкінези) з відносним збереженням м'язової сили;

► основні причини, які слід досліджувати, включають автоімунні, паранеопластичні та мітохондріальні розлади.

Полінейропатія також супроводжує певні патології, що варто пам'ятати клініцистам будь-якого профілю. Їх перелік лектор представив у вигляді таблиці 1.

Функціонування нервової системи забезпечується 3 типами нервових волокон: моторними, сенсорними й автономними. При диференційній діагностиці нейропатії важливо встановити її топіку: мононейропатія, полінейропатія, мононевральне мультиураження. Своєю чергою, полінейропатія поділяється на аксональну та демієлінізувальну. Суттєва відмінність при встановленні виду нейропатії полягає в отриманні даних електронейроміографії: зниження амплітуди нервової відповіді характерне для аксональної нейропатії, зниження швидкості проведення – для демієлінізувальної. Лектор зазначив, що чітка диференціація можлива на етапі ранньої діагностики полінейропатії,

оскільки при тривалому перебігу хвороби можливе залучення як мієлінової оболонки, так і аксона. Симптоми полінейропатії можна класифікувати залежно від того, зачіпають вони сенсорні, моторні або вегетативні волокна (табл. 2).

При обстеженні пацієнта з ознаками полінейропатії потрібно звернути увагу на тривалість симптомів: поява симптомів і їх тривалість до 2 міс потребує виключення причин

гострої полінейропатії, понад 2 міс – виключення підгострих і хронічних форм. Ізольовані асиметричні рефлекси, як-от втрата лише одного гомілковостопного рефлексу, можуть свідчити про мононейропатію або радикулопатію, для котрих доцільним є нетермінове направлення для нервово-м'язового оцінювання. Атрофія дистального відділу гомілки, молоткові пальці та порожнисті стопи (ступні з високим склепінням) характерні для тривалої нейропатії, яка часто спостерігається при спадкових нейропатіях. Для точної ідентифікації пацієнтів із запальними нейропатіями можна використовувати інструмент діагностичного скринінгу, що включає ознаки початку, поширення та системні особливості. Пацієнти, які отримали позитивний результат скринінгу за допомогою цього інструменту, мають ≥ 1 з таких ознак: гострий або підгострий початок (<8 тиж до досягнення плато); розподіл, що не залежить від довжини нервів; принаймні 1 системну ознаку (зміни шкіри, втрата ваги, вегетативні симптоми, як-от гарячка, озноб або запалення суглобів). Інструмент скринінгу на 96% чутливий і на 85% специфічний для виявлення запальних нейропатій, включаючи синдром Гієна – Барре, хронічну запальну полінейропатію (ХЗПН), мультифокальну

	Симптоми	Клінічні дані
Сенсорна	Відчуття припухлості й оніміння	Гіпестезія різних якостей, гіпалгезія
	Поколювання, печіння та холодна парестезія	Теплова й холодова алодинія
	Пекучий біль, подібний до удару електричним струмом	Дизестезія, алодинія
	Нестабільність ходи, падіння	Сенсорна атаксія
Моторна	Слабкість, атрофія м'язів	Парези, зниження м'язового тону, атрофія м'язів, зниження рефлексів
	М'язові судоми, фасцикуляції	М'язові судоми при силових пробах, фасцикуляції
Вегетативна	Суха шкіра	Гіпо- й ангідроз
	Випадіння волосся на тілі, зміни шкіри	Трофічні розлади
	Відчуття відблисків	
	Дисфункція сечового міхура	
	Діарея	
	Прискорене серцебиття	Наприклад, тахікардія спокою
	Шлунково-кишкові розлади	Наприклад, гастропарез
	Урогенітальні симптоми	Наприклад, порушення сечового міхура й еректильної функції

моторні нейропатії, васкулітні та паранеопластичні нейропатії. Хронічна ідіопатична аксональна нейропатія – це термін, призначений для амбулаторних пацієнтів із полінейропатією, що повільно прогресує, зазвичай у віці після 60 років. ХЗПН є хронічним аутоімунним захворюванням, що розвивається протягом принаймні 8 тиж. Клінічна картина складається із симетричної, переважно моторної полірадикулонейропатії зі слабкістю як дистальних, так і проксимальних м'язів, арефлексією, парестезією та порушеннями чутливості. Зазвичай ХЗПН має хронічний прогресивний перебіг і рідко – рецидивно-ремітувальний. Існують форми, які мають асиметричний розподіл, а також тільки рухові або тільки сенсорні порушення.

Лектор представив загальні твердження щодо лікування хронічної запальної дистальної полінейропатії (ХЗДП) з огляду на рекомендації Європейської академії неврології / Товариства периферичної нервової системи (EAN/PNS, 2021):

➔ Як внутрішньовенний (в/в) імуноглобулін, так і пероральні або в/в кортикостероїди (КС) є препаратами першої лінії для ХЗДП. Рекомендовано в/в введення імуноглобуліну спочатку 2 г/кг, потім від 0,4 до 1 г/кг/міс із повторним оцінюванням через 3 міс. Найчастіше використовуваний підтримувальний режим в/в імуноглобуліну в клінічних дослідженнях становить 1 г/кг що 3 тиж. У клінічній практиці нижчі дози та триваліші інтервали лікування (наприклад, 0,4-1 г/кг що 2-6 тиж) можуть підтримувати максимальне стійке поліпшення перебігу хвороби. Об'єктивне погіршення наприкінці введення дози перед наступною інфузією в/в імуноглобуліну варто звести до мінімуму: дозу в/в імуноглобуліну можна збільшити або скоротити інтервал інфузії. Поступове зниження дози імуноглобуліну є ефективнішим, аніж раптове скасування.

➔ Щодо КС, то рекомендовано преднізолон до 60-100 мг на добу 2-4 тиж, далі 100 мг 1 раз на день із повторним оцінюванням ефективності через 3 міс. Для індукційної та підтримувальної терапії наводяться такі схеми: щодня перорально преднізолон (60 мг на добу) або дексаметазон з імпульсними альтернативами: високі дози дексаметазону 40 мг на добу 4 дні

на місяць (6 днів на місяць) загальною тривалістю 6 міс або в/в метилпреднізолон 500 мг на день протягом 4 міс.

➔ Рекомендовано також лікування шляхом плазмообміну: плазмаферез 2-3 рази на тиждень 3-6 тиж із подальшим оцінюванням результатів. Кожний сеанс зменшує концентрацію імуноглобулінів G на 45%, після 3-5 сеансів видаляється 90% імуноглобулінів. Ефективність методу еквівалентна такій в/в введення імуноглобулінів без прямого дослідження. При процедурі існують певні ризики щодо встановлення центрального венозного катетера, розвитку гіпотензії, серцевої аритмії, алергії на альбуміни, гіпокальціємії, анемії, тромбоцитопенії.

➔ В/в імуноглобулін слід розглядати як лікування першої лінії при моторній ХЗДП, і він може бути кращим, коли йдеться про короткострокову ефективність лікування (швидша дія) або відносні протипоказання до КС. Пульс-терапія КС може бути кращою для довготривалої ефективності лікування через можливу вищу частоту та більшу тривалість ремісії або коли в/в імуноглобулін недоступний. Настанова EAN/PNS наполегливо рекомендує використовувати підшкірний імуноглобулін для підтримувального лікування ХЗДП.

Друга лінія лікування включає призначення таких препаратів, як азатіоприн, метотрексат, циклоспорин, мофетилу мікофенолат, циклофосфамід, ритуксимаб. Ефективність лікування оцінюється через 3 тиж після початку терапії. Зокрема, за неефективності імуноглобуліну переходять до призначення метотрексату. У клінічному дослідженні, в якому аналізували 60 випадків лікування ХЗДП, використовувалася така схема: метотрексат щотижня 7,5 мг – 4 тиж, 10 мг – 4 тиж, 15 мг – 32 тиж (загальна тривалість лікування – 40 тиж). Більшість пацієнтів мали позитивну відповідь на цю схему лікування. Ритуксимаб також використовується для лікування хронічної запальної демієлінізувальної полінейропатії, є препаратом вибору 2-ї лінії терапії, коли попередні схеми є неефективними. До додаткових препаратів для лікування полінейропатії належать протибольові засоби (прегабалін, дулоксетин, канабіноїди), моторновідновні (прозерин, іпідакрин), ремієлінізатори (вітамін B₁₂, нуклеотиди).

Висновки

Полінейропатії можуть мати схожі симптоми з іншими неврологічними хворобами, як-от міастенія, розсіяний склероз, радикулопатії або центральні порушення. Це потребує ретельного аналізу та виключення інших захворювань. Деякі полінейропатії можуть прогресувати повільно й бути хронічними, інші прогресують швидко та є гострими, що впливає на своєчасність діагностики й початок лікування. Застосування в/в імуноглобуліну або КС настійно рекомендовано як початковий метод лікування в типових варіантах ХЗДП. Переливання плазми рекомендується через 3-6 тиж, якщо в/в імуноглобулін і КС неефективні. В/в імуноглобулін слід розглядати як лікування першої лінії, особливо при моторній ХЗДП. Для підтримувального лікування рекомендовано в/в або підшкірний імуноглобулін, КС. Якщо підтримувальна доза препаратів висока, розгляньте або комбіноване лікування, або додавання імуносупресивного імуномодулювального препарату другої лінії.

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 нейромодуляції 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 індолеамін-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 меланомою, 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>

Діагностика і лікування болю в шиї та спині: що нового?

Біль у шиї та спині є надзвичайно поширеною неспецифічною скаргою в загальній медичній практиці. Перелік захворювань та розладів для проведення диференційної діагностики величезний, тому триває пошук простих і надійних алгоритмів клінічного обстеження на основі системного підходу.

Нова система діагностичного пошуку описана в огляді E. Krasin і співавт. [1], де автори систематизували значний перелік захворювань, кожне з яких може проявлятися болем у спині чи шиї; крім того, вони запропонували їхній розподіл на 7 груп за простими критеріями. Визначення клінічної групи дозволяє точніше спланувати подальше лабораторне й інструментальне обстеження та консультації спеціалістів, що може заощадити час і кошти.

7 клінічних груп для диференційної діагностики болю в спині та шиї

1 Відображений біль, що походить із черепа, грудної клітки чи черевної порожнини

Важливо пам'ятати, що біль у шиї та спині може виникати внаслідок різноманітних захворювань внутрішніх органів і патологічних процесів, які локалізуються не в хребті. Відображений біль характеризується відсутністю локальних ознак ушкодження, болючості при пальпації та рухах ураженої ділянки. Натомість з анамнезу та первинного фізикального огляду можна запідозрити причини болю. Наприклад, 66-річного пацієнта із цукровим діабетом, який курить і скаржиться на раптовий біль у спині між лопатками, доцільно спрямувати на обстеження щодо високоїмовірної серцево-судинної патології перед тим, як продовжити неврологічне чи ортопедичне обстеження.

2 Біль з ознаками інфекції

Лихоманка, озноб, гіпергідроз, лейкоцитоз і підвищення маркерів гострофазових реакцій (С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів, феритин) свідчать про, ймовірно, інфекційну етіологію болю. Подальше обстеження може включати комп'ютерну томографію (КТ) та/або МРТ, бактеріальний посів, визначення рівня антитіл (бруцельоз, сифіліс тощо).

3 Біль з ознаками стискання нервових корінців

Ця категорія включає будь-який процес, який стискає нервовий корінець і зумовлює біль, що передається в кінцівку з відповідними сегментарними сенсорними, моторними та рефлекторними порушеннями. Його можна дослідити за допомогою КТ або МРТ. Наявність F-хвиль у нейрофізіологічних дослідженнях може підтвердити діагноз радикулопатії, а також визначити, чи є ушкодження корінця гострим або хронічним.

4 Біль з ознаками стискання спинного мозку або «кінського хвоста»

Відмінними рисами цієї категорії є глибокі, гострі та/або прогресувальні порушення чутливості, паралегія чи парапарез, ознаки мієлопатії. Цей стан завжди потребує візуалізації, бажано проводити МРТ із контрастуванням гадолінієм. Також показана діагностика для виявлення будь-яких наявних пухлин.

5 Механічний біль

Ця категорія включає біль, який залежить від рухів та зусиль і полегшується під час відпочинку та в положенні лежачи. Точний діагноз зазвичай може бути встановлений шляхом ретельного збору анамнезу, фізичного огляду та рентгенографії. Інколи може знадобитися КТ для покращення деталей візуалізації.

6 Ревматичний біль

Для болю ревматичного походження характерна відсутність полегшення під час відпочинку та навіть посилення вночі з тривалою ранковою скутістю, помітною реакцією на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Окрім того, біль у проекції хребта часто супроводжується болем або запаленням інших суглобів. Діагноз встановлюється шляхом перевірки на відповідність критеріям для кожного ревматичного захворювання. Прості рентгенівські знімки кистей рук дозволяють диференціювати деякі ревматологічні захворювання, як-от ревматоїдний артрит, остеоартроз і подагрична артропатія.

7 Біль з іншими характеристиками (з місцевою болючістю або без неї)

Джерело цього болю може бути встановлене шляхом ретельного збору анамнезу та фізикального огляду, а також простих рентгенівських знімків. Інколи може знадобитися КТ для покращення деталей, а також спеціальні дослідження на метаболічні / ендокринні розлади.

Нові докази користі нуклеотидів у терапії болю в спині. Нуклео Ц.М.Ф. Форте

Триває пошук оптимальної медикаментозної терапії болю в спині з фокусом на природні сполуки-метаболіти, які мають мультимодальні анальгетичні властивості та ліпше відрізняються від НПЗП в аспектах безпеки і переносимості. До таких засобів, зокрема, належить Нуклео Ц.М.Ф. Форте, що містить у своєму складі нуклеотиди: цитидину монофосфат (ЦМФ) і уридину трифосфат (УТФ).

ЦМФ бере участь у синтезі комплексу ліпідів, які формують нейрональну мембрану, головним чином сфінгомелін – основний компонент мієлінової оболонки. Також ЦМФ – попередник нуклеїнових кислот (ДНК і РНК), які, своєю чергою, є основними елементами клітинного метаболізму. УТФ діє як кофермент у синтезі гліколіпідів, нейрональних структур і мієлінової оболонки, доповнюючи дію ЦМФ.

Відомо, що порушення мієлінізації нервових волокон відіграє важливу роль у виникненні нейропатичного болю. За мієлінізацію відповідають клітини Шванна – особливий тип гліальних клітин, які розташовуються вздовж аксонів і формують їхню мієлінову оболонку. За даними Martiáñez і співавт. (2012), шваннівські клітини реагують на нуклеотиди, які відіграють важливу роль у регенерації аксонів і мієлінізації. Автори вивчали зміни внутрішньоклітинних білків у лінії клітин Шванна RT4-D6P2T після обробки препаратом на основі нуклеотидів Нуклео Ц.М.Ф. Форте і дійшли висновку, що позаклітинний УТФ взаємодіє з рецепторами P2Y й активує молекулярний механізм, котрий спричиняє зміни в цитоскелеті гліальних клітин, тобто УТФ бере участь в активації поділу клітин Шванна – базисного процесу формування мієлінової оболонки [2].

Після проведення електрофізіологічних експериментів встановлено, що нуклеотиди

як агоністи метаболотропних P2Y-рецепторів здатні пригнічувати передачу больових сигналів у спинному мозку. На моделі нейропатичного болю у щурів було підтверджено, що активація УТФ-чутливих P2Y₂ та/або P2Y₄ рецепторів і УДФ-чутливого P2Y(6)-рецептора чинить гальмівний вплив на передачу сигналів болю і виразний антиалодиногний ефект. Отже, експериментально доведено, що УДФ та УТФ можуть полегшувати нейропатичний біль [3].

Больові синдроми за неврологічних захворювань часто супроводжуються атрофією м'язів. Сполуки, які блокують протеоліз та/або активують синтез білка, можуть бути корисними в лікуванні атрофії скелетних м'язів і полегшувати реабілітацію. До таких сполук належать нуклеотиди. Викликає інтерес нове японське дослідження механізмів впливу нуклеотидів на процеси синтезу білка та диференціювання в м'язах [4]. Протеоліз скелетних м'язів здебільшого регулюється убіквітинпротеасомним шляхом. Дві убіквітинлігази – атрогін-1 і RING finger 1 (MuRF1) – специфічно експресуються під час атрофії м'язів і опосередковують деградацію м'язових білків. Натомість PGC-1α (γ-коактиватор 1α-рецептора, активованого проліфератором пероксисом), який є головним регулятором мітохондріального біосинтезу, захищає скелетні м'язи від атрофії. Піримідинові нуклеозид-5'-монофосфати, як-от цитидин-5'-монофосфат (5'-ЦМФ) і уридин-5'-монофосфат (5'-УМФ), індують експресію PGC-1α та сприяють утворенню міотубул. Результати експериментів Nakagawa і співавт. на моделі дексаметазон-індукованої атрофії демонструють, що 5'-ЦМФ полегшує атрофію м'язів шляхом активації PGC-1α та диференціювання, а 5'-УМФ пригнічує активацію міолітичної системи. Автори дійшли висновку, що комбіноване застосування обох нуклеотидів чинить синергічний ефект і може бути ефективним та безпечним засобом лікування м'язової атрофії [4].

Клінічну ефективність Нуклео Ц.М.Ф. Форте підтверджено рандомізованими контрольованими дослідженнями. Подвійне сліпе рандомізоване порівняльне дослідження комбінації УТФ, ЦМФ і гідроксокобаламіну (вітамін B₁₂) у пацієнтів із компресійною невралгією виявило виразніше покращення оцінок ефективності серед пацієнтів, які отримували комбінацію нуклеотиди + вітамін B₁₂ порівняно із групою, де застосовували лише ціанокобаламін, зі статистично значущою перевагою у зменшенні болю за візуальною аналоговою шкалою [5].

У рамках подвійного сліпого контрольованого дослідження NUBES [6] пацієнтів із болем у нижній ділянці спини рандомізували на 2 групи для 60-денного перорального лікування: в групі А (n=317) застосовували нуклеотиди в комбінації з вітаміном B₁₂; у групі В (n=317) пацієнти отримували лише вітаміни групи В. Лікування з нуклеотидами асоціювалося з меншою кількістю побічних ефектів і відсутністю випадків припинення лікування, пов'язаного з побічними ефектами. Зменшення інтенсивності болю за ВАШ виявлялося більш вираженим через 30 днів лікування в групі нуклеотиди + B₁₂ й еквівалентним між групами через 60 днів лікування. Поліпшення показників ефективності за опитувальниками Роланда – Морріса і тестом рухливості хребта при нахилі вперед спостерігалося в обох групах на 30-й і 60-й день лікування.

У висновку автори зазначили, що додаткове полегшення болю та покращення рухливості підтверджує доцільність продовження лікування із включенням нуклеотидів у пацієнтів із болем у попереку [6].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Нуклео Ц.М.Ф. Форте
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

Показання. Лікування нейропатій цукрового діабету (шиї, грудної, метаболічної (алкогольної, діабетичної полінейропатії), інфекційної походження (оперізувальний лишай) та паразит. Невралгія лийшого, трифасного нерва, мікробна невралгія, лямбоза.
Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемія шкіри.
У разі виникнення побічної реакції, зумовленої застосуванням препарату, проконсультуйтеся з лікарем.
Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Petráň V. Clinical experience of Nucleo ЦМФ Forte use in diabetic polyneuropathy (Article in Ukrainian) Int. Journal Endocrinol. 2008;6(1):23-25

ferrer

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики

Антибіотики в лікуванні респіраторних вірусних інфекцій: корисно чи ні?

Нове дослідження під керівництвом Єльського університету (м. Нью-Гейвен, штат Коннектикут, США) показує, що деяким респіраторним вірусним інфекціям (PBI), наприклад COVID-19 і грипу, можна запобігти або вилікувати їх за допомогою місцевого застосування антибіотика (АБ). Команда під керівництвом Акіко Івасакі та Чарльза Дела Круза успішно перевірила на моделях тварин ефективність інтраназального застосування неоміцину, АБ з групи аміноглікозидів для профілактики й лікування PBI. Пізніше дослідники виявили, що схожий підхід – цього разу із застосуванням безрецептурної мазі неоспорин, яка містить неоміцин, – також зумовлює швидку імунну відповідь за допомогою активації інтерферон-стимульованих генів (ISG).

У своєму дослідженні вчені виявили, що миші, яким інтраназально вводили неоміцин, показали надійну лінію захисту ISG проти SARS-CoV-2 і високовірусного штаму вірусу грипу А. Також було помічено, що інтраназальне застосування неоміцину значно зменшувало контактну передачу SARS-CoV-2 у хом'яків. За словами дослідників, інтраназальне застосування неоспорину також ініціювало сильну експресію ISG у підгрупі здорових добровольців. Ці результати показують, що можна оптимізувати використання АБ для запобігання PBI та їх поширенню серед людей. Цей підхід спрямований на активацію імунної відповіді, тому має працювати незалежно від виду вірусу.

Респіраторні віруси щороку вражають мільйони людей. Станом на 2024 рік глобальна пандемія COVID-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, призвела до 774,5 млн випадків в усьому світі, а глобальна смертність становить 6,9 млн людей. Віруси грипу щороку стають причиною майже 5 млн випадків тяжких захворювань і 500 тис. смертей в усьому світі. Сьогодні більшість терапевтичних засобів, які використовують для боротьби з PBI, у тому числі противірусні препарати, моноклональні антитіла та реконвалесцентна плазматерапія, вводять внутрішньовенно або перорально. Вони спрямовані на призупинення прогресування наявних інфекцій. На думку дослідників, інтраназальна терапія має набагато більше шансів зупинити інфекції, перш ніж вони поширяться на нижні дихальні шляхи та спричинять серйозні захворювання.

Джерело: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2319566121>

Створення вакцини для боротьби з MRSA та іншими інфекціями, стійкими до антибіотиків

Метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) – це група грампозитивних бактерій, які генетично відрізняються від інших штамів *S. aureus*. У 2019 році цей збудник спричинив понад 100 тис. смертей в усьому світі через стійкість до АБ. Окрім цього, за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у цьому ж році стійкі до АБ інфекції вбили понад 1 млн осіб на планеті. Лікарів і дослідників непокоїть той факт, що за такої тенденції через 20 або 30 років більшість АБ перестануть бути ефективними, що поверне людство в «доантибіотикову» епоху. У дослідженні Nature Communications співробітники Мічиганського державного університету повідомили про прорив, який допоможе впоратися з цією глобальною загрозою. Зокрема, команда створила багатонадійну вакцину-кандидат проти бактерій, стійких до АБ.

Аби розробити вакцину, дослідники мають визначити ефективний антиген, що забезпечить стимулювання імунної відповіді та продукування антитіл, які боротимуться з майбутньою інфекцією. Хоча більшість вакцин створюють на основі білкових антигенів, співробітники університету для створення цієї вакцини прагнули використати вуглеводи. Полісахарид полі-β-(1-6)-N-ацетилглюкозамін, або PNAG, – це вуглевод, що міститься в клітинних стінках стафілокока, багатьох інших бактерій і навіть грибків. Така поширеність робить його надзвичайно корисним, пропонуючи потенційний захист від багатьох патогенів одночасно.

PNAG – і вуглеводи загалом – схожі на мозаїку. Існує безліч способів розташувати їхні окремі фрагменти, але лише деякі забезпечують бажаний терапевтичний ефект. Подібно до того як зміна кількох плиток у мозаїці може створити абсолютно інше зображення, заміна цих шматочків або навіть зміна їх розташування в молекулі PNAG впливає на ефективність вуглеводу як потенційного антигену. Для свого дослідження команда вчених створила бібліотеку з 32 різних структур PNAG. Усі вони були пентасахаридами, що відрізнялися лише деякими фрагментами.

Учені виявили, що два найбільш перспективні пентасахариди PNAG забезпечують високий рівень захисту від стафілокока та MRSA в мишей. У дослідженнях на тваринах нова вакцина перевершила іншу систему доставки вакцини PNAG, яка нині проходить випробування на людях. Співробітники також виявили, що під час тестів їхня вакцина з таким складом чинила мінімальний вплив на біохімію кишкового мікробіому. Зараз команда готується до майбутніх випробувань нової вакцини-кандидата.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47457-4>

Нова методика аналізу дихання для моніторингу стану здоров'я пацієнтів

Дослідники використовують аналіз дихання, щоби контролювати стан здоров'я пацієнтів у реальному часі та перевіряти рівні певних ліків. Учені з Базельського університету й Університетської дитячої лікарні у Швейцарії розробили методику, яка дає можливість вимірювати параметри видихуваного повітря в маленьких пацієнтів. Результати було опубліковано в журналі Frontiers in Endocrinology. Порівняння показало, що забір проб повітря був таким самим надійним способом моніторингу, як і звичайний аналіз крові. Діти, які перебували у відділенні інтенсивної терапії через діабетичний кетоацидоз – ускладнення діабету, яке може бути небезпечним для життя, – були під наглядом під час лікування і стали учасниками досліджень.

Останнім часом дослідники університету розробляли дихальні тести для визначення концентрації та корегування дози протиепілептичних препаратів у дітей. Однак оскільки їхній метод передбачав дихання безпосередньо в лабораторний аналізатор, його не можна було використовувати у відділеннях інтенсивної терапії та операційних. Але тепер, коли команда розробила спеціальні мішки, здатні збирати до 1,2 л видихуваного повітря, пацієнти можуть залишатися в ліжку. Пакети, які виглядають як звичайні поліетиленові, доставляють прямо в лабораторію та підключають до маспектрометра для хімічного аналізу.

Використовуючи цю надзвичайно чутливу техніку, науковці змогли виявити широкий спектр сполук. Цей метод можна застосовувати для одночасного визначення концентрації ліків і фізичної реакції, тому аналіз зразків повітря можна застосовувати не лише для лікування пацієнтів із діабетом. Учені сподіваються, що незабаром такий аналіз стане частиною стандартної терапії у відділеннях інтенсивної терапії. Окрім цього, метод довів свою ефективність щодо протиепілептичних засобів. Потенційно його можна використовувати для вимірювання дози анестетика під час операції.

Джерело: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1360989/full>

Клінічні випробування показують, що цитизин може допомогти людям відмовитися від електронних сигарет

Електронні сигарети (ЕС) – це пристрій з елементами живлення, які нагрівають рідину, що містить нікотин, пропіленгліколь і/або гліцерин з ароматизаторами, утворюючи аерозоль («вейп»). Поширеність використання ЕС серед дорослих США, особливо молоді, зростає, досягнувши у 2021 році 4,5% серед усіх дорослих і 11,0% серед дорослих віком від 18 до 24 років. Майже половина з цих людей хотіли б кинути курити, але не можуть через нікотинову залежність. Згідно з результатами нового клінічного випробування під керівництвом Ненсі Ріготті, дослідниці з Масачусетської загальної лікарні, членкині – засновниці системи охорони здоров'я Масачусетса, рослинний алкалоїд цитизин може бути ефективним засобом, який допоможе відмовитися від шкідливої звички. Результати дослідження опубліковані в JAMA Internal Medicine.

У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 160 дорослих, які використовували ЕС, отримували протягом 12 тиж цитизин або плацебо в таблетках. Наприкінці лікування учасники, які отримували алкалоїд, мали вдвічі більше шансів успішно утриматися від вейпінгу протягом 9-12 тиж, ніж учасники з групи плацебо (31,8% проти 15,1% відповідно). Препарат добре переносився з порівнянню частотою побічних ефектів між групами. Дослідження проводили в Масачусетській загальній лікарні та чотирьох інших закладах.

Хоча цитизин широко використовують для відмови від куріння в Східній Європі, він залишається майже невідомим за її межами, тому не має схвалення від Управління із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA). Молекулярна структура алкалоїду схожа з нікотином, і він має аналогічні фармакологічні ефекти. Цитизин є частковим агоністом нікотинових ацетилхолінових рецепторів. У результаті сполука приносить курцям задоволення, подібне до викурювання сигарет, зменшуючи бажання курити, тяжкість симптомів нікотинової абстиненції, а також відчуття насолоди від викурених сигарет.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2818194>

За останні пів століття вакцини врятували 154 мільйони життів

Міжнародна група дослідників у галузі охорони здоров'я та медицини, у тому числі співробітників ВООЗ, які працюють з економістами та фахівцями з моделювання, виявила, що використання вакцин за останні пів століття врятувало життя приблизно 154 млн людей. У своєму дослідженні, опублікованому в The Lancet, учені використовували математичне і статистичне моделювання, щоб оцінити кількість врятованих життів завдяки вакцинації, а потім додали їх, щоб отримати загальну суму. За підрахунками, у 2024 році дитина молодше 10 років, вакцинована за графіком, має на 40% більше шансів дожити до наступного дня народження, якщо порівняти з гіпотетичним сценарієм відсутності вакцинації. Підвищена ймовірність виживання спостерігається навіть у пізньому дорослому віці.

Учені були націлені на оцінку ступеня успіху Розширеної програми імунізації (EPI), започаткованої ВООЗ у 1974 році. Мета EPI полягала в тому, аби вакцинувати всіх дітей у світі від найпоширеніших смертельних захворювань. На початку програми список налічував 7 хвороб, у подальшому його було розширено до 13 (туберкульоз, COVID-19, дифтерія, гепатит В, інфекція, спричинена *H. influenzae* типу В, вірусом папіломи людини, кір, краснуха, пневмококова інфекція, кашлюк, поліомієліт, ротавірусна інфекція і правець). У рамках цих зусиль було проведено дослідження з розроблення вакцин, їх тестування і використання після того, як вони будуть визнані безпечними й ефективними. З моменту свого створення програма EPI призвела до розроблення багатьох вакцин і вакцинації мільйонів людей.

Робота полягала у зборі та аналізі даних на локальному, регіональному і глобальному рівнях. У рамках цих зусиль на основі даних про вакцинацію світової популяції за 50 років створили 22 моделі. Потім команда використала моделі для оцінки врятованих життів і виявила, що з 1974 року загальна їх кількість становить приблизно 154 млн. Дослідницька група також визначила, що діти отримали найбільшу користь від вакцинації – 101 млн врятованих дітей були віком до 1 року. Також було доведено, що програми вакцинації мали значний вплив на рівень дитячої смертності – за останні пів століття показники в усьому світі знизилися на 40%. Окрім цього виявили, що вакцина проти кору зробила найбільший вплив – вона врятувала 60% життів.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00850-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00850-X/fulltext)

СЕДІСТРЕС –

ЗРУЧНИЙ СПОСІБ ЗБЕРЕГТИ ПСИХОЛОГІЧНУ РІВНОВАГУ



ЗАСПОКОЮЄ¹



**СТАБІЛІЗУЄ
ЕМОЦІЙНИЙ ФОН¹**



**ЗМЕНШУЄ
ТРИВОЖНІСТЬ ТА
РОЗДРАТОВАНІСТЬ¹**



РОСЛИННИЙ¹



¹ Адаптовано з інструкції для медичного застосування ЛЗ Седістрес.

Скорочена інструкція для медичного застосування ЛЗ Седістрес. Склад. 1 таблетка містить: сухого екстракту трави пасифлори 300 мг, етилового ефіру α-бромізовалеріанової кислоти 10,2 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Снодійні та седативні препарати. Код АТХ N05СМ. Фармакологічні властивості. Препарат Седістрес – заспокійливий і снодійний препарат. Екстракт пасифлори зумовлює седативний і снодійний ефекти. Етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти чинить рефлекторну заспокійливу і спазмолітичну дію, зумовлену зниженням рефлекторної збудливості в центральних відділах нервової системи та посиленням явищ гальмування у нейронах кори і підкіркових структур головного мозку, а також зниженням активності центральних судинорухових центрів і прямою спазмолітичною дією на гладку мускулатуру судин. Показання. Як заспокійливий засіб при різних видах неврозів, соматоформних розладах, стресах. У комплексній терапії гіпертонічної хвороби, хвороби Мен'єра, клімактеричних розладів, передменструального синдрому, нападів мігрені. Як снодійний засіб при порушеннях сну (безсонні) різного походження. Препарат показаний у психологічно складних ситуаціях для стабілізації емоційного фону, зниження рівня тривоги, зменшення роздратованості, збереження психологічної рівноваги. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки та/або нирок; тяжка серцева недостатність; артеріальна гіпотензія, брадикардія. Побічні реакції. Дискомфорт у ділянці шлунка та кишківника, сонливість, легке запаморочення, зниження концентрації уваги, алергічні реакції. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник: ТОВ «Фарма Старт». Р.П. №UA/14145/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Асіно Україна» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. www.acino.ua

СЕДІСТРЕС: як зберегти психічну рівновагу в складних ситуаціях?

Актуальність проблеми психічного здоров'я та душевної рівноваги під час війни складно переоцінити. Онлайн-опитування 2050 дорослих осіб, які проживали в Україні станом на вересень 2023 р., виявило, що поширеність окремих психічних розладів коливається від 1,5 (зловживання канабісом) до 15,2% (генералізований тривожний розлад), а сумарна частка виявлення психопатологій при скринінгу становить 36,3% (39,0% серед жінок і 33,8% серед чоловіків) (Martsenkovskij D., 2024).

Тягар душевних розладів стосується всіх статевих і вікових категорій. Так, опитування 8096 українських підлітків, які проживають в Україні або були вимушені виїхати за кордон через війну, виявило помірно тяжку чи тяжку депресію в 32% із них, помірно тяжку або тяжку тривожність – у 17,9%, клінічно значущу психологічну травму – в 35%, розлади харчової поведінки – в 29,5%, середній та високий ризик зловживання психоактивними речовинами – в 20,5%. Імовірність цих станів чітко асоціювалася з безпосереднім впливом війни (Goto R. et al., 2024). Опитування батьків також виявило зростання поширеності психічних розладів у дітей після початку повномасштабного вторгнення (McElroy E. et al., 2024).

Опитування GRADUS: яким є психічний стан українців під час війни?

За даними дослідження GRADUS (2024), яке передбачало самостійне заповнення анкет у мобільному застосунку, свій ментальний стан як незадовільний визначають 13% респондентів, причому порівняно із 2023 р. цей показник зріс на 2 відсоткові пункти (рис.).

Понад 1/3 респондентів декларує відчуття ними останнім часом напруженості (42%) та втоми (41%), однак і надії (41%). 71% опитаних респондентів відчували останнім часом стрес або сильну знервованість. Найчастіше (72%) причиною стресу називають війну, на другому місці – фінансові складнощі (44%). Серед аспектів війни, які зумовлюють стрес, перше місце посідає невпевненість у безпеці родичів (63%). Найбільша частка опитаних відчували останнім часом такі негативні стани, як тривожність/напруга (50%), поганий настрій (45%), погіршення сну (41%) та роздратування і злість (38%). Серед жінок зафіксовано прояв більшої кількості негативних станів порівняно із чоловіками. Серед респондентів віком 24-34 роки переважали погані настрої, злість/роздратування, виснаженість, зниження продуктивності та розлади харчування, а в опитаних віком 55-60 років частіше спостерігалися розлади сну (47%).

Серед способів подолання стресу опитані найчастіше називають проведення часу в Інтернеті (39%), спілкування з родичами (31%) та перегляд телебачення, фільмів або серіалів (29%). Способи подолання стресу в різних статево-вікових групах відрізняються: так, молодь (18-24 роки) найчастіше долає стрес за допомогою музики; жінки (порівняно із чоловіками) частіше знімають стрес у колі родичів; особи віком 55-60 років надають перевагу вживанню заспокійливих ліків. Переважна більшість опитаних (88%) не зверталися по психологічну допомогу впродовж останніх 6 міс; лише 27% із них зазначають про наявність наміру це коли-небудь зробити. По допомогу зверталися лише 5% опитаних (частіше – жінки та особи віком 18-24 роки).

Зв'язки стресу, тривожності та порушень сну

Стрес, тривожність та порушення сну пов'язані між собою як патолофізіологічно, так і епідеміологічно. У формуванні цих психобіологічних станів беруть участь ті самі субкортикальні вузли та нейронні ланцюги. Зокрема, двоспрямований зв'язок між стресом і тривожністю ґрунтується на формуванні нейронних зв'язків у базолатеральних ділянках амигдали та надходженні до них норадреналіну. Також стрес поєднується із тривожністю через вплив кортикотропін-рилізінг-гормона гіпоталамуса (Daviu N. et al., 2019). Цей гормон спричиняє вивільнення адреннокортикотропіну, який, своєю чергою, стимулює вивільнення кортизолу наднирковими залозами. Паралельно активується симпатична нервова система, зумовлюючи підвищення частоти серцевих скорочень й артеріального тиску, бронходилатацію, розширення зіниць, подальше посилення виділення адреналіну та норадреналіну тощо. Порушення сну змінює функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, підвищуючи рівень кортизолу, адреннокортикотропного гормону, адреналіну та норадреналіну, що провокує стан гіперзбудження (Lo Martire V. et al., 2024). Вищезазначені медіатори стресу також впливають на протівірусний імунітет, у т. ч. до збудника COVID-19, виражено знижуючи його (Peters E. et al., 2021).

Коморбідність розладів сну та тривожності є надзвичайно поширеною, а початок і перебіг цих станів – тісно пов'язаними. Крім того, порушення сну та тривожність асоціюються з низкою інших патологій, зокрема депресією, обсессивно-компульсивним розладом, деменцією, менопаузальними припливами (Shinjo N. et al., 2020).

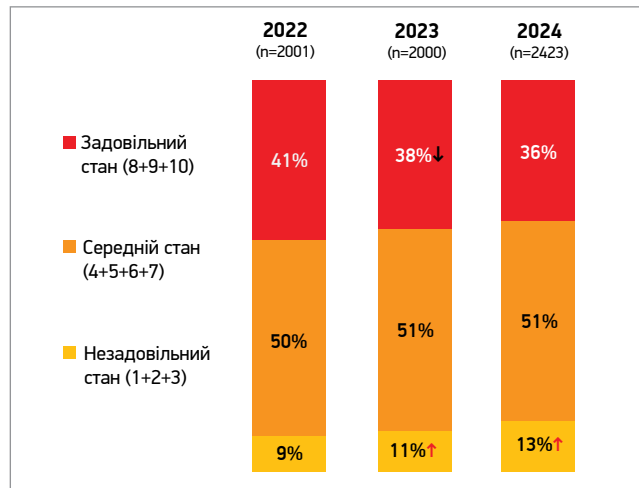


Рис. Результати суб'єктивної оцінки власного психічного стану в різні роки повномасштабної війни

Ефективним методом лікування нейропсихіатричних патологічних станів є фармакотерапія, однак водночас вона асоціюється з низкою побічних ефектів та імовірністю формування залежності. Так, трициклічні антидепресанти, які активно застосовуються при тривожних розладах, спричиняють збільшення маси тіла, сухість у роті, денну сонливість, затримку сечі, аритмії та ризик смерті в разі передозування (Garakani A. et al., 2020), а селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – нудоту, блювання, безсоння, сонливість, головний біль, зниження статевого потягу, ажитацію, рідше – екстрапірамідні симптоми, подовження інтервалу QT, висипи, гіпонатріємію, катаракту тощо (Edinoff A.N. et al., 2021). Снодійні препарати також рідко є абсолютно безпечними; їхні побічні ефекти включають формування залежності, синдром відміни, когнітивні розлади, падіння та переломи, парасомнії тощо (Sateia M.J. et al., 2017). Це обумовлює активний пошук рослинних засобів для лікування таких хвороб (Janda K. et al., 2020).

Застосування валеріани як седативного та снодійного засобу

Історія зафіксованого письмово медичного застосування валеріани сягає I ст. н. е. Відповідно до монографії Європейської агенції медикаментів (2016), корінь валеріани усуває незначну нервову напругу та розлади сну. Препарат вважається відносно безпечним і добре переноситься. В метааналізі N. Shinjo та співавт. (2020) зазначено, що анксиолітичний ефект валеріани було підтверджено в 6 із 7 досліджень. Валеріана та її різні препарати / складники усували тривожність у пацієнтів із генералізованим тривожним розладом, передменструальну тривожність і тривожність перед хірургічною операцією або стоматологічним втручанням. Спостерігалися й інші сприятливі ефекти: зменшення виразності обсессивно-компульсивного розладу, покращення когнітивних функцій, зменшення інтенсивності менопаузальних припливів і менструальних симптомів. Валеріана часто застосовується і як монопрепарат, і в комбінації з іншими рослинними екстрактами, зокрема екстрактом пасифлори. У включених до метааналізу 60 дослідженнях (n=6894) серйозних побічних ефектів у жодній віковій категорії пацієнтів не спостерігалося.

Ключові інгредієнти валеріани – валепотріати (вальтрат, ізовальтрат, дидровальтрат, ацевальтрат); складники ефірних олій: монотерпени (борнеол, борніл ацетат), сесквітерпени (валеренал, валеренова кислота), карбоксильні сполуки (валерова й ізовалерова кислота); лігнани; флавоноїди; γ-аміномасляна кислота (ГАМК). Остання є провідним гальмівним нейротрансмітером центральної нервової системи та ключовою мішенню фармакотерапії тривожності, розладів сну. Валеренова кислота та валеренол – складові екстракту валеріани – алостерично модулюють рецептори ГАМК, підсилюючи відповідь на неї та забезпечуючи анксиолітичну дію. Крім того, екстракт валеріани сприяє вивільненню ГАМК у синапсах головного мозку.

Іншим механізмом дії валеріани є вплив на серотонінергічну систему. Екстракт цієї рослини та валеренова кислота демонструють часткову агоністичну активність щодо рецепторів серотоніну типу 5A (5-HT_{5A}), які в значній кількості наявні

в тих ділянках мозку, що регулюють циркадні ритми життєдіяльності, а також реакцію на стрес.

Окрім того, впливаючи на аденозинові A₁-рецептори, валеріана здатна збільшувати частку глибоких фаз сну, що забезпечує суб'єктивне покращення його якості (Shinjo N. et al., 2020).

Застосування пасифлори з анксиолітичною метою

Пасифлора з давніх-давен застосовується як анксиолітик, а також при неврозах і безсонні. Основними її фітохімічними сполуками є флавоноїди (апігенін, лютеолін, кверцетин, кемпферол) і флавоноїдні глікозиди (вітексин, ізовітексин, орієнтин, ізоорієнтин) (Janda K. et al., 2020). Ефекти пасифлори детально описані в монографії Європейської агенції медикаментів (2014).

За даними експериментального дослідження, довготривале застосування пасифлори корелює зі зниженням рівня стресу, підвищенням мотивації та покращенням рухової активності (Jawna-Zbońska K. et al., 2016). Клінічні дослідження застосування пасифлори в осіб із хронічним безсонням виявили здатність цієї рослини усувати розлади сну, покращувати пам'ять та протидіяти дегенеративним хворобам мозку (Miroddi M. et al., 2013). За результатами систематичного огляду K. Janda та співавт. (2020) зроблено висновок, що засоби на основі пасифлори знижують рівень тривожності в пацієнтів, яким проводяться певні втручання (спінальна анестезія, стоматологічні втручання, операції), а також покращують якість сну, когнітивні функції. Загалом ця рослина успішно застосовується для лікування нервозності, тривожних розладів, синдрому відміни опіатів, безсоння, невралгії, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, порушень серцевого ритму, артеріальної гіпертензії, сексуальної дисфункції. У дослідженні S. Akhondzadeh та співавт. (2001) за участю пацієнтів із генералізованим тривожним розладом екстракт пасифлори продемонстрував співмірний ефект з оксазепамом, однак меншу кількість побічних ефектів. Інші автори виявили однаково анксиолітичну дію пасифлори та мідазоламу (Dantas L. et al., 2017). Застосування пасифлори як препарату першої лінії у лікуванні тривожності на первинній ланці медичної допомоги вже через 2 тиж сприяло зниженню рівня цього показника на 41% за шкалою тривожності Гамільтона (Anseau M. et al., 2012).

Механізм дії пасифлори остаточно не вивчений; вважається, що він полягає у впливі на ГАМК-ергічну систему. Загалом ця рослина є ефективним і безпечним засобом, здатним усувати низку нейропсихіатричних симптомів (надмірна реакція на стрес, безсоння, тривожність, симптоми депресії) (Janda K. et al., 2020).

Седістрес: оптимальне поєднання пасифлори та валеріани

Препарат Седістрес (фармацевтична компанія Acino Pharma AG, Швейцарія) – безрецептурний лікарський засіб, в 1 таблетці якого міститься 300 мг сухого екстракту пасифлори (*Passiflorae herba*) та 10,2 мг етилового ефіру α-бромізовалеріанової кислоти. Останній є бромпохідним α-ізовалеріанової кислоти – одного з активних компонентів коренів і кореневищ валеріани. Включення в молекулу етилового ефіру ізовалеріанової кислоти іонів броміду сприяє підвищенню седативних і гіпнотичних ефектів. Етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти має характерні для препаратів валеріани седативні, транквілізуючі та спазмолітичні властивості.

Седістрес використовується як заспокійливий засіб при різних видах неврозів, соматоформних розладах (вегетативно-судинній дистонії), стресах; у комплексній терапії гіпертонічної хвороби, хвороби Мен'єра, клімактеричних розладів, передменструального синдрому, нападів мігрені. Препарат також показаний у психологічно складних ситуаціях для стабілізації емоційного фону, зниження рівня тривожності, зменшення роздратованості, збереження психологічної рівноваги і як снодійний засіб за порушень сну різного походження.

Заспокійливий і снодійний ефект Седістресу зумовлений дією його компонентів. Так, екстракт пасифлори чинить седативний і снодійний ефекти, а етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти має рефлекторну заспокійливу, а також спазмолітичну дію, зумовлену зниженням рефлекторної збудливості в центральних відділах нервової системи, посиленням явищ гальмування в нейронах кори, підкіркових структур головного мозку, зниження активності центральних судинорухових центрів та безпосередньою спазмолітичною дією на гладку мускулатуру судин.

Рекомендована доза становить 1-2 таблетки/добу. Седістрес слід приймати до вживання їжі, запиваючи рідиною. За порушень сну препарат приймають по 2 таблетки одночасно 1 раз за 30 хв до сну. Тривалість лікування визначається індивідуально.

Підготувала Ларуса Стрільчук

UA-SEDI-PUB-092024-077

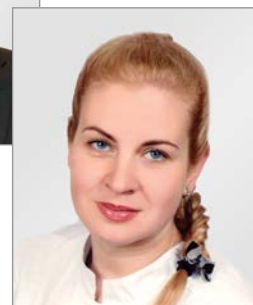
П.П. Кравчун, д.м.н., професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології, І.П. Дунаєва, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет

Розсіяний склероз і клемастину фумарат: *incipit vita nova**

Розсіяний склероз (РС) є глобальною проблемою. Автоімунні захворювання уражають $\approx 10\%$ популяції, причому в середньому 1 зі 200 людей у всьому світі страждає на РС. Це захворювання уражає центральну нервову систему (ЦНС); зазвичай маніфестує у віці 20-30 років, частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків [1-4]. З 1976 року відбулося 5-разове збільшення поширеності РС [3]. За даними Національного товариства РС, наразі майже 1 млн людей живе із РС у Сполучених Штатах Америки та 2,3 млн – у світі. В Україні поширеність РС станом на 2020 рік становила 48 випадків на 100 тис. населення [29].



П.П. Кравчун



І.П. Дунаєва

Патологія РС складається з автоімунної опосередкованої демієлінізації, за якої імунні клітини руйнують мієлінову оболонку, що оточує аксони, та вбивають олігодендроцити, котрі продукують мієлін [5, 6]. Це зумовлює різноманітні клінічні симптоми: оніміння, поколювання, печіння, втрату м'язової сили, порушення зору та слуху, запаморочення, втому, навіть параліч. Рецидивно-ремітуючий РС, де клінічне захворювання проявляється серією рецидивів і ремісій з погіршенням від початкового рівня після кожного рецидиву, є найпоширенішою формою РС, котра діагностується в $>85\%$ пацієнтів. За первинно прогресувального РС симптоми швидко погіршуються після початку захворювання [7].

Особливості патогенезу РС

Незважаючи на численні дослідження, наразі патогенез РС з'ясований лише частково. Спочатку гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) стає проникним, що є етапом інфільтрації імунних клітин у ЦНС, оскільки його проникність пов'язана зі збільшенням трансендотеліальної міграції активованих імунних клітин. Хоча механізм, що спричиняє проникність, незрозумілий, запальні цитокіни, котрі продукуються резидентними клітинами ЦНС, асоційовані з цим процесом через порушення міжклітинних з'єднань [1]. Своєю чергою, хемокінові рецептори CCR2, CCR5 і CCR6 пов'язані з міграцією імунних клітин у ЦНС. Така інфільтрація імунних клітин зумовлює ураження білої речовини, котре розширюється з кожним рецидивом [7]. Відомо, що руйнування ЦНС опосередковується прозапальними Т-клітинами, макрофагами, активованою мікроглією й астроцитами, а також В-клітинами [1, 5]. Резидентні астроцити ЦНС і мікроглія сприяють прогресуванню захворювання шляхом вироблення запальних цитокінів та нейротоксичних факторів. Фенотип інфільтрованих імунних клітин змінюється залежно від етапу прогресування хвороби, тобто з вищим рівнем Т- і В-клітин на початку хвороби та т. зв. тліючим запаленням, котре зумовлює розвиток третинних лімфоїдних структур з активованою мікроглією / макрофагами в ЦНС при хронічних стадіях [7]. У мікроглії ЦНС рекрутовані макрофаги, дендритні та В-клітини – це автоантиген Т-клітин [3, 4]. CD4⁺ Т-клітини кластера диференціювання зазвичай – це Т-хелпери (Th)17 і Th1; вони реагують на автоантигени, котрі є складовою ЦНС, як-от глікопротеїн олігодендроцитів мієліну, основний білок мієліну. Клітини Th17 експресують орфанний рецептор гамма, пов'язаний із транскрипційним фактором RAR, крім того, вони продукують прозапальний цитокін інтерлейкін-17а, тоді як клітини Th1 експресують Tbet і виробляють прозапальний цитокін інтерферон-гамма (IFN- γ). Множинні Th-клітини експресують як ROR γ t, так

і транскрипційний фактор T-box та продукують IL17 й IFN- γ , а також гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор [1, 8]. Токсичність Th-клітин може бути прямою (через вивільнення нейротоксичних цитокінів) або опосередкованою (через активацію макрофагів). Т-клітини CD8 можуть секретувати запальні цитокіни, як-от гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор, або безпосередньо вбивати олігодендроцити за допомогою механізму, опосередкованого гранзимом В [7, 30].

Сучасні можливості та проблеми терапії РС

Для деяких форм РС терапевтичні можливості є досить обмеженими. Основна мета наявної терапії – перевести захворювання з активної фази до стану ремісії.

Кортикостероїди, в т. ч. метилпреднізолон, можуть забезпечити тимчасове полегшення запалення під час рецидиву, але вони не підходять для постійного прийому. Імуносупресанти також не завжди придатні для тривалого лікування через погану переносимість, неефективний контроль захворювання, сприйнятливості до опортуністичних інфекцій та розвиток ускладнень [9-12]. Інші підходи спрямовані на обмеження трафіку імунних клітин у ЦНС зменшенням їхнього утворення та проходженням через ГЕБ, крім того, запобіганням виходу із вторинних лімфоїдних органів [13, 14]. Лікування інтерфероном- β (I- β), який має відомі імунорегуляторні властивості, спричиняє зниження трафіку лімфоцитів через ГЕБ [15]. За допомогою проведення більшості досліджень підкреслено захисний ефект препаратів I- β [16-18]. Такий факт простежено щодо біологічних властивостей цих ендогенних противірусних препаратів, котрі є попередниками хворобомодифікувальної терапії (ХМТ) РС і схвалені майже 30 років тому, крім того, вони пов'язані з гіпотезою вірусної етіології РС [19]. Проте рівень терапевтичної відповіді на цей клас препаратів залишається низьким, адже зниження частоти рецидивів коливається на рівні $\approx 30-50\%$ [15]. Препарати групи моноклональних антитіл, наприклад наталізумаб, який належить до ХМТ другої лінії, націлені на інтегрин $\alpha 4$ (мембранний білок, глікопротеїн із надродина інтегринів), є ще однією можливістю, котра перешкоджає переміщенню лейкоцитів у ЦНС і зумовлює значне зниження кількості рецидивів порівняно із плацебо й препаратами I- β [20]. Лікування фінголімодом, який є інгібітором рецептора сфінгозин-1-фосфату, блокує вихід лейкоцитів із лімфатичних вузлів, зупиняючи потрапляння автореактивних клітин у ЦНС, а лікування знижувало частоту рецидивів до 15% протягом 2-річного дослідження [21, 22].

Слід зауважити, що одним із протипоказань до призначення цього препарату є наявність новоутворень. Водночас під час терапії фінголімодом слід ретельно контролювати онкологічні маркери в хворих [23].

Окрім того, наталізумаб та фінголімод можуть спричинити прогресувальну багатогнищеву лейкоенцефалопатію, опортуністичну вірусну інфекцію ЦНС, яка загрожує життю [12, 23, 24]. Серед терапії із застосуванням антитіл до CD20, які виснажують циркулювальні незрілі та зрілі В-клітини (але не плазматичні), заслугоує на особливу увагу порівняно новий препарат – окрелізумаб (гуманізоване моноклональне антитіло); окрелізумаб продемонстрував успіх, зокрема в сповільненні прогресування РС, оскільки частота рецидивів була на 46% нижчою, ніж при лікуванні препаратами I- β [25]. Водночас окрелізумаб підвищує ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів на 40 проти 33% порівняно з лікуванням препаратами I- β , має вищий ризик вірусу орального герпесу (2,3 проти 0,4% у групі плацебо), а також вищий ризик розвитку раку грудної залози (2,3 порівняно із 0,8% у групі плацебо) [26]. Додаткова терапія РС за допомогою антитіл, включаючи анти-CD52 (деплеція В-, а також Т-клітин) і анти-CD25 (націлені на рецептор IL-2 та клітини Treg), є перспективною для тривалої ремісії РС, але всі відомі на сьогодні препарати цієї групи мають побічні ефекти, пов'язані з пригніченням імунітету, наприклад інфекції головного мозку [27, 28]. Інгібітори кінази, як-от толебрутиніб і фенебрутиніб, розглядають як потенційні засоби лікування РС. Відофлудимус кальцій, доступний для перорального застосування, продемонстрував зменшення активних і нових уражень на МРТ. Інші засоби лікування, зокрема симвастатин, N-ацетилцистеїн, α -ліпоєва кислота, знаходяться в процесі дослідження завдяки своїм антиоксидантним властивостям. aHSCT – тип трансплантації кісткового мозку, що намагається перезавантажити імунну систему та зупинити подальший розвиток ушкодження; терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами є експериментальним варіантом для молодих пацієнтів із високою активністю запалення [43]. На жаль, більшість новітніх методик лікування РС і лікарських засобів ще не зареєстровані в Україні та/або залишаються високоартісними для кожного окремого пацієнта й системи охорони здоров'я загалом.

Ремієлінізація – запорака відновлення?

Загальновідомо, що порушення ремієлінізації перешкоджає симптоматичному відновленню в разі наявності РС, що підкреслює важливість розробки ремієлінувальної терапії [41]. Останнім часом результати деяких експериментальних і клінічних досліджень свідчать про те, що лікувальна імуномодулювальна терапія (без потреби системної імуносупресії) можлива

* Початок нового життя (лат.).

завдяки використанню антигенспецифічної стратегії. Особливо звертають на себе увагу вже наявні в арсеналі лікарів протягом багатьох років лікарські засоби, зокрема клемастину фумарат [29, 30].

Клемастин – протиалергійний засіб із новими лікувальними властивостями

Клемастину фумарат є представником першого (у деяких джерелах другого) покоління антагоністів рецепторів гістаміну H₁. Важливо, що антигістамінні препарати ранніх поколінь легше проникають через ГЕБ, який захищає ЦНС від периферичних негативних факторів, і чинять у такий спосіб седативний ефект або спричиняють сонливість як побічний ефект. Саме тому пацієнтам, котрі приймають клемастину фумарат, слід бути обережними під час керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами [44]. Крім того, клемастину фумарат також є зворотним агоністом рецептора H₁, що зв'язується з тим самим рецептором, що й агоніст, але спричиняє протилежну фармакологічну відповідь, тому його використовують для лікування тяжких форм алергії, наприклад астми, кропив'янки, алергічного риніту [32]. Клемастину фумарат має показання щодо застосування, зареєстровані в Україні: сінна гарячка, алергійний риніт, кропив'янка (в т. ч. дермографічна), свербіж, алергічні дерматити, дерматози, а також може бути допоміжним засобом при гострій та хронічній екземі, крім того, контактний дерматит, а також алергічні реакції, спричинені лікарськими препаратами або укусами комах [44].

Клемастину фумарат блокує гістамінові та мускаринові рецептори як негативні регулятори диференціювання олігодендроцитів; саме тому деякими дослідниками пропонується його перепрофілювання щодо використання задля посилення ремієлінізації у хворих на РС та інші аутоімунні захворювання. На користь цього існує усе більше аргументів. Наприклад, в експериментальній моделі аутоімунного енцефаломієліту в щурів клемастину фумарат використовували (5 мг/кг/день перорально) протягом 15 днів із дня першої імунізації; він покращив моторику, зменшив сенсорні аномалії, а також полегшив депресивний настрій, який спостерігався під час тесту на підвішування хвоста. Ці висновки узгоджувалися з гістопатологічними дослідженнями забарвлення luxol fast blue разом із посиленим імунним забарвленням основного білка мієліну та гена лінії 2 олігодендроцитів у мозолистому тілі й спинному мозку. Водночас клемастину фумарат пригнічував активацію мікроглії та астроцитів зниженням експресії іонізованої молекули-1 адаптера, що зв'язує кальцій, а також гліальний фібрилярний кислий білок [40]. Клемастину фумарат продемонстрував ефективність в експерименті щодо спричиненої гіпоксією гіпомієлінізації за допомогою мінімальної ефективною дози (МЕД) 7,5 мг/кг/день. Фармакокінетичний аналіз МЕД виявив C_{max} 44,0 нг/мл, $t_{1/2}$ 4,6 год та AUC_{24} 280,1 нг×год/мл [41].

Клінічні дослідження клемастину фумарату за аутоімунних захворювань

У хворих на неврит зорового нерва на тлі прийому клемастину фумарату протягом 3 міс (на відміну від групи контролю) не спостерігалось зниження товщини шару нервових волокон сітківки [35-39].

Деякі роки тому в рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому перехресному клінічному дослідженні II фази ReBUILD показано ефективність клемастину фумарату для посилення ремієлінізації при РС. Дослідження включало 50 пацієнтів, котрі отримували 5,3 мг клемастину фумарату перорально протягом 90 днів, згодом – плацебо протягом 60 днів (або навпаки); загальна тривалість випробування склала 150 днів. Первинної кінцевої

точки ефективності досягнуто в групі хворих, які отримували лікування за допомогою клемастину фумарату. В цій когорті хворих зменшилася латентна затримка на 1,7 мс/око (95% довірчий інтервал 0,5-2,9; $p=0,0048$) [28-36; 37-39]. Це клінічне дослідження в поєднанні з опублікованими раніше доклінічними даними, пов'язаними із клемастину фумаратом і ремієлінізацією, надало перші докази медикаментозного відновлення за хронічного нейродегенеративного стану. Минувлі доклінічні дані однозначно показали, що клемастину фумарат сприяє диференціації попередників олігодендроцитів і ремієлінізації без модуляції імунної системи. Достовірність результатів ReBUILD задокументована покращенням латентності, що спостерігалось в обох групах когорті під час активного лікування. Крім того, стійка клінічна відповідь надала докази того, що спостережене покращення не зумовлювалося тимчасовим впливом ліків на електропровідність; найімовірніше, це відображає стійку структурну зміну, спричинену лікуванням [37].

Така патологія, як неврит зорового нерва, наразі є найвизнанішим і найінформативнішим методом вимірювання ступеня ремієлінізації у дослідженнях ефективності терапії РС, тому метою одноцентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження RESTORE, яке стартувало цьогоріч, є вивчення (довгострокових) ремієлінізувальних ефектів клемастину фумарату в пацієнтів із РС та вимірювання між'ядерної офтальмоплегії (МО) за допомогою інфрачервоної окулографії, крім того, оцінка того, чи можна передбачити відповідь на лікування за допомогою фампридину.

Перед лікуванням клемастину фумаратом покращення окулографічних характеристик МО після одноразової дози (10 мг) фампридину вимірюється в усіх учасників; використовується для прогнозування відповіді на лікування клемастину фумаратом. 80 хворих на РС і МО будуть рандомізовані 1:1 на 2 групи: групи А та В. Група А отримуватиме 8 мг клемастину фумарату (4 мг 2 р/день) протягом 6 міс (180 днів); група В – еквівалентну кількість плацебо протягом того самого періоду. Результати оцінюватимуть через 3 і 6 міс лікування. Після 6 міс лікування учасники припинять прийом ліків (досліджуваний препарат або плацебо); згодом проводитиметься повторна оцінка через 12, 24 і 36 міс. Клінічне дослідження RESTORE проведуть у центрі РС у м. Амстердам (Нідерланди). Основний очікуваний результат цього випробування – покращення індексу версійної дискон'югації, тобто площі під кривою, виміряної інфрачервоною окулографією після 6 міс лікування. Учасників оцінюватимуть на наявність стійких ефектів лікування через 6, 18 і 30 міс після закінчення терапії. Вторинні результати

включатимуть інші параметри окулографії, у т. ч. подвійні сакади, зображення сітківки, гостроту зору, фізичні вади, когнітивні функції та результати, про які повідомляють пацієнти [42]. Безперечно, вся світова медична спільнота з нетерпінням очікує на публікацію офіційних результатів RESTORE.

Клемастин: подальші дії та майбутні очікування

Клініцистам варто взяти до уваги, що клемастину фумарат пригнічує дегрануляцію мастоцитів, а це може сприяти реперфузійному ушкодженню міокарда внаслідок ішемії [33] і зниженню артеріального тиску, тому слід з обережністю використовувати цей засіб у хворих на серцево-судинну патологію [34]. Також клемастину фумарат, згідно із зареєстрованими в Україні показаннями, слід застосовувати з обережністю при закритокутовій глаукомі, пептичній виразці шлунка за наявності стенозу, пілородуоденальному стенозі, гіпертрофії передміхурової залози із затримкою сечовипускання і закупоркою шийки сечового міхура. Водночас клемастину фумарат не призначають у періоди вагітності та годування грудьми й дітям віком <6 років [44].

Отже, фармакологічні властивості представника групи антагоністів гістаміну H₁ – клемастину фумарату, а також його наявні позитивні клінічні ефекти роблять цю сполуку потенційним кандидатом щодо комплексної терапії хворих на деякі аутоімунні захворювання та різні форми РС. На сьогодні більшість публікацій щодо ремієлінізувального ефекту клемастину фумарату стосуються лише експериментальних досліджень. Щодо досвіду застосування клемастину фумарату в клініці: оскільки попередні спостереження проведено на досить незначній вибірці, наразі в світі триває набір пацієнтів до ≈10 клінічних досліджень ефективності клемастину фумарату, питома вага з яких вивчатиме саме його ремієлінізувальний ефект [45]. Отже, в найближчій перспективі слід очікувати на нові та розширеніші дані щодо ефективності клемастину фумарату.

За позитивних результатів чинних досліджень із часом, імовірно, будуть затверджені нові показання для клемастину фумарату, зокрема РС. Окремо слід розглянути варіант створення нової пероральної лікарської форми клемастину фумарату в іншому дозуванні, адже наявна сьогодні в Україні зареєстрована форма містить в 1 таблетці лише 1 мг клемастину фумарату, тоді як завершені наразі невеликі клінічні дослідження демонструють ремієлінізувальний ефект клемастину фумарату в добовому дозуванні 5,3-8 мг [38, 39, 42], що потенційно завдасть незручностей у повсякденному прийомі пацієнтам за умови затвердження нових показань. Також при майбутньому призначенні клемастину фумарату лікарям слід пам'ятати про побічні ефекти та протипоказання щодо його призначення.

Список літератури знаходиться в редакції.



ВІД РЕДАКЦІЇ

Через складність патогенезу і непередбачуваний перебіг РС дослідження нових методів лікування є критично важливим завданням для медичної спільноти. Однак під час пошуку нових ліків важливо уникати поспішних висновків, оскільки навіть препарати, які показують обнадійливі результати на ранніх стадіях досліджень, можуть виявити небажані ефекти у складніших клінічних випробуваннях. Прикладом цього є дослідження TRAP-MS, у якому використання клемастину фумарату спричинило негативні результати у пацієнтів із прогресувальною формою РС. Ці дані представили на форумі Американського комітету з лікування та дослідження РС (ACTRIMS) 1 березня 2024 року.

У дослідженні TRAP-MS (Targeting Residual Activity By Precision, Biomarker-Guided Combination Therapies of Multiple Sclerosis) три пацієнти зазнали прискореного накопичення інвалідності у п'ять разів швидше, ніж очікувалося (загалом участь взяли 58 пацієнтів). Це призвело до дострокового припинення дослідження для цієї групи хворих.

Подальший аналіз показав, що у пацієнтів, які отримували клемастин, спостерігалось підвищення рівня маркерів запалення, як-от С-реактивний білок і швидкість осідання еритроцитів, а також збільшення ваги. Протеїномічне профілювання спинномозкової рідини виявило активацію вродженого імунітету, збільшення пуринергічної осигналізації АТФ і посилення піроптозу – програмованої некротичної загибелі клітин, за якого в результаті активації наспазми-1 відбуваються порушення цілісності плазматичної мембрани і швидке вивільнення нозовні вмісту клітини. Це може бути пов'язано з прогресуванням захворювання.

Отже, необхідні подальші дослідження для розуміння механізмів, які лежать в основі таких негативних ефектів, але вже очевидно, що клемастину фумарат може мати несприятливий вплив на деяких пацієнтів із прогресувальним РС, і його використання потребує додаткової обережності та вивчення.



ФЛАМІДЕЗ® ТАБЛЕТКИ

ЕФЕКТИВНА ДОПОМОГА ПРИ БОЛЮ, ЗАПАЛЕННІ ТА НАБРЯКУ!



14+ 30 таблеток



Склад:

ПАРАЦЕТАМОЛ 500 мг

Діє як знеболювальний та жарознижувальний засіб.

ДИКЛОФЕНАК КАЛІЮ 50 мг

Виявляє протизапальну, анальгезуючу, жарознижувальну, протиревматичну, антиагрегаційну дію.

СЕРРАТІОПЕПТИДАЗА у вигляді гранул 15 мг

Виявляє фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову активність. Крім зменшення запального процесу серратіопептидаза послаблює біль внаслідок блокування вивільнення больових амінів із запалених тканин.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:¹

ТАБЛЕТКИ

дорослі X 2-3 рази на добу до 7 днів

діти 14+ X 1-2 рази на добу

1 ТАБЛ.



СЕРРАТІОПЕПТИДАЗА



- Чинить фібринолітичну, протизапальну, протинабрякову дію та послаблює біль²
- Потенціює дію НПЗЗ, покращує їх ефективність, при цьому додатково знижує набряк та запалення²
- Перешкоджає утворенню бактеріальних біоплівок, посилює дію антибіотиків³
- Поліпшує реологічні властивості мокротиння та сприяє його відходженню²
- Не інактивується шлунковим соком та потрапляє у кровотік у ферментно активній формі²

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:²

10 мг 1 табл. до 3х разів на добу

20 мг 1 табл. 1 раз на добу

Максимальна добова доза – 30 мг

Дози серратіопептидази у більшості клінічних досліджень варіюють від 10 до 60 мг/добу. Тривалість застосування зазвичай становить 2-4 тижні (залежно від мети)³

10 мг
20 мг

2 дозування
Можливість
індивідуального
підбору дози

Кислотозахисна
оболонка
таблетки

Не містить
лактози

¹ Інструкція для медичного застосування ЛЗ Фламідез® таблетки

² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фібриназа

³ Л. Стрільчук Серратіопептидаза як протизапальний та фібринолітичний засіб при COVID-19 // Медична газета Здоров'я України - Вересень 2021 р. - № 18 (511)

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах та інших заходах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомтесь з Інструкціями для медичного застосування лікарських засобів Фламідез® таблетки (Р.П. UA/7061/01/01; термін дії: необмежений з 30.06.2017). Виробник: Евертджен Лайф Саєнсиз Лімітед, Індія. Сага Лайфсаєнсиз Лімітед, Індія. Категорія відпуску: за рецептом. Лікарський засіб має протипоказання та особливості застосування. Дозволений для застосування дітям з 14 років; Фібриназа (Р.П. UA/10426/01/01, №UA/10426/01/02; термін дії: необмежений з 04.08.2020). Виробник: Евертджен Лайф Саєнсиз Лімітед, Індія. Категорія відпуску: за рецептом. Лікарський засіб має протипоказання та особливості застосування. Дозволений для застосування дорослим. Заявник: ОРГАНОСІН ЛАЙФСАЄНСІЗ (ЕФ ЗЕТ І), ОАЕ. 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: вересень 2024 р. Строк дії промоційного матеріалу: 1 (один) рік.

ORGANOSYN

Серратіопептидаза як універсальний допоміжний засіб при запаленні різної етіології та локалізації

Запалення – локальна відповідь тканин на ушкодження, травму, інфекцію або подразнення, опосередкована вродженим імунітетом. Гостра фаза запалення характеризується набряком, болем, почервонінням і збільшенням місцевої температури через посилення локального кровотоку, підвищення проникності судин, накопичення рідини, інфільтрацію ураженої ділянки лейкоцитами, сенсibiliзацію нервових волокон, продукцію запальних медіаторів. Ця відповідь має захисний характер і спрямована на усунення або обмеження поширення шкідливого чинника. На противагу цьому при тривалому запаленні процес хронізується, а відповідь організму стає дисфункціональною, порушуючи гомеостаз і створюючи підґрунтя для таких патологічних станів, як автоімунні хвороби та злоякісні новоутворення (Martinez-Rizo A.B. et al., 2024).

Для лікування як гострого, так і хронічного запалення наразі найчастіше призначаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Як відомо, НПЗП блокують циклооксигеназу (ЦОГ) – ключовий фермент запального каскаду біохімічних реакцій, який відповідає за утворення простагландинів з арахідонової кислоти. Ефективність НПЗП в усуненні болю та запалення не викликає сумнівів, однак лікування винятково цими препаратами має рідше симптоматичний, а не етіотропний чи патогенетичний характер (Tiwari M., 2017). Саме тому для покращення результату доцільно доповнювати терапію НПЗП активними речовинами з абсолютно іншим механізмом дії, наприклад ферментними препаратами (рис. 1).

Серратіопептидаза: характеристики та властивості

Серратіопептидаза (СП) – протеолітичний фермент, який застосовується для лікування різних видів запалення. За хімічною природою цей фермент, який продукують грамнегативні ентеробактерії *Serratia marcescens* E15, є металопротеазою молекулярною масою в межах 45-60 кДа. СП розріджує запальний ексудат, полегшує його відтік, що сприяє відновленню тканин, а також блокує вивільнення ноцицептивних амінів, зменшуючи вираженість больового синдрому (Kumar D. et al., 2023).

Експериментальні дослідження свідчать, що протизапальна дія СП має багатогранний характер. Продемонстрована здатність СП знижувати вміст основних маркерів запалення та окисного стресу: С-реактивного білка, глутатіону, мієлопероксидази, оксиду азоту (Swamy A.V., Patil P., 2008; Rajinikanth B. et al., 2014). За даними доклінічного дослідження S.P. Jadhav і співавт. (2010), протизапальна ефективність перорального препарату СП еквівалентна ефективності диклофенаку як при гострому, так і при хронічному запаленні. S.R. Nair і S. Devi (2022) називають СП «диво-ферментом», який має потенціал замінити собою НПЗП.

СП притаманні не лише протизапальні властивості, а й протинабрякові, муколітичні, фібринолітичні, ранозагоювальні, а також вона має здатність протидіяти утворенню біоплівки (Devi C.S. et al., 2013). Препарати СП уперше було використано як протизапальний засіб у Японії в 1957 р., а з 1970-х рр. вони успішно застосовуються в усьому світі як у ролі монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами, наприклад НПЗП (Nair S.R., Devi S., 2022; Tiwari M. et al., 2017). Продемонстровано синергізм протизапальної дії СП та ацетилсаліцилової кислоти (Viswanatha Swamy A.H.M., Patil P.A., 2008).

СП широко призначають при лікуванні розтягнень, розривів зв'язок, артритів, тунельного синдрому зап'ястя, в разі травматичних та післяопераційних запальних процесів; хронічного риносинуситу, ларингіту, бронхіту, бронхіальної астми; циститу, епідидиміту, а також у хірургії, ортопедії, гінекології, стоматології (Devi C.S. et al., 2013). СП є найпотужнішим протеолітичним засобом серед усіх наразі доступних для медичного використання лужних або нейтральних протеаз. Протизапальні та протинабрякові

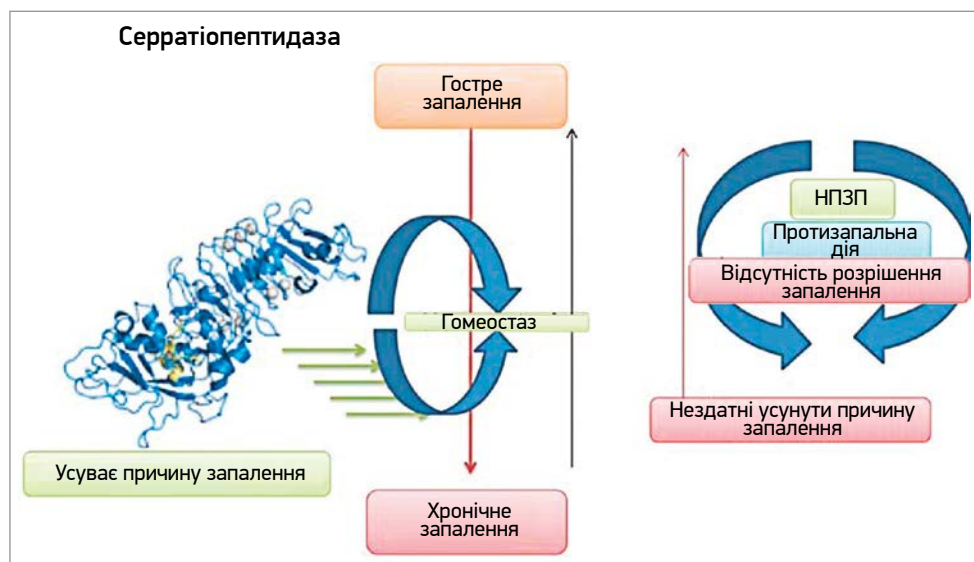


Рис. 1. Проблема фармакотерапії хронічного запалення (за Tiwari M., 2017)

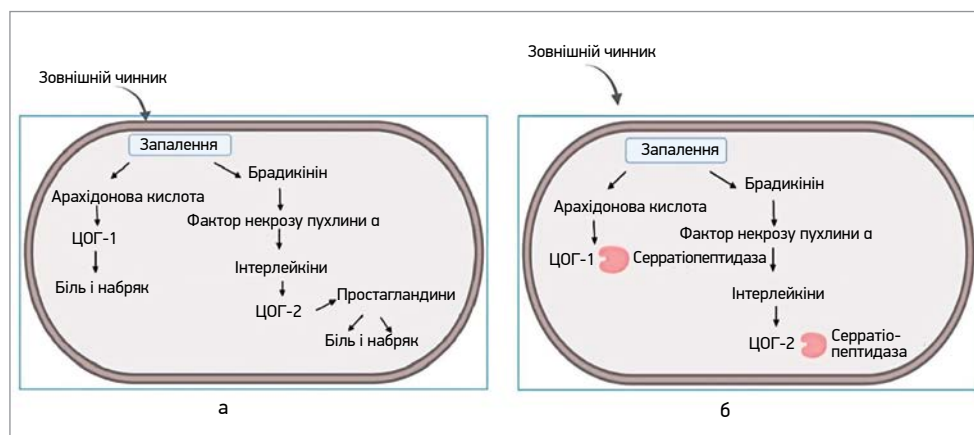


Рис. 2. Каскад арахідонової кислоти: а) вивільнення інтерлейкінів і простагландинів індукує біль та набряк; б) СП блокує ЦОГ, пригнічуючи вироблення інтерлейкінів та простагландинів

властивості СП обумовлюють широке застосування цього препарату в різних галузях медицини (Kumar D. et al., 2023; Mohankumar A., Raj R.K., 2011).

Механізм дії СП

СП регулює залучення імунних клітин до ділянки запалення, контролюючи в такий спосіб перебіг процесу у фізіологічних межах (Tiwari M., 2017). Крім того, СП властива висока афінність до обох ізоформ ЦОГ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2, потужна здатність впливати на вироблення інтерлейкінів, простагландинів і тромбоксанів (Steiger S., Nagreg J.L., 2013).

За відсутності серинових протеаз у ділянці ушкодження вивільнюються простагландини, провокуючи біль та набряк (рис. 2а). Якщо в організмі наявна достатня кількість СП, цей фермент зв'язує ЦОГ, пригнічуючи продукування інтерлейкінів і простагландинів (рис. 2б), отже, усуваючи запалення, больовий синдром (Nair S.R., Devi S., 2022).

Здатність СП руйнувати біоплівку та застосування цього ферменту в пульмонології

Вагомою проблемою сучасної медицини є бактерійні біоплівки – багатоклітинні структури – полімерна чи білкова матриця, щільно заселена мікроорганізмами. Резистентність біоплівок до антибіотиків у ~100 разів перевищує таку окремих колоній бактерій, що часто зумовлює невдачі лікування (Jadhav S.B.

et al., 2020; Gupta P.V., Nagarsenker M.S., 2015; Mukherji R. et al., 2015). СП протидіє утворенню біоплівок, підвищуючи ефективність антибіотиків, у т. ч. за стафілококових інфекцій (Nair S.R., Devi S., 2022; Hogan S. et al., 2017; Mecikoglu M. et al., 2006). Продемонстровано синергетичну дію СП із такими антибіотиками, як пеніциліни, фторхінолони, тетрацикліни та цефалоспорини (Maheshwari M. et al., 2006). Важливо, що СП здатна руйнувати біоплівку не лише на етапі формування, а й повністю зрілі сформовані біоплівки вірулентних штамів бактерій, які зазвичай майже не зазнають руйнування (Selan L. et al., 2016). Дія СП на біоплівку є безпечною для клітин організму, оскільки реалізується не через цитотоксичний механізм, а через вплив на молекули клітинної адгезії (Selan L. et al., 2015; 2016).

Слід зауважити, що здатність пригнічувати утворення біоплівок описана і для НПЗП. Зокрема, потужну дію чинить диклофенак (Alem M.A.S., Douglas L.J., 2004).

Протеолітичні та муколітичні властивості СП дозволяють цьому ферменту бути корисним і при бронхітах і COVID-19, знижуючи в'язкість харкотиння, полегшуючи його відкашлювання. Продемонстровано, що в пацієнтів із респіраторними захворюваннями СП покращувала мукоциліарний транспорт і кліренс, знижувала вміст нейтрофілів у харкотинні, а також зменшувала показник його в'язкоеластичності (Gioia M. et al., 2020). У випадку COVID-19 корисними

є і протизапальний ефект СП, який дозволяє цьому препарату пригнічувати цитокіновий шторм (Sharma C. et al., 2021), а також фібринолітична активність СП, що зменшує тяжкість судинних ускладнень у хворих із COVID-19 (Farooqi F.I. et al., 2020).

Інші сфери застосування СП

Серед маловідомих можливостей застосування СП – лікування хвороби Альцгеймера; це пояснюється тим, що фермент здатен розчиняти амілоїдні бляшки (Metkar S.K. et al., 2020).

СП продемонструвала протизапальний ефект в експериментальній моделі виразкового коліту, зменшивши індекс активності хвороби, запобігши вкороченню товстого кишечнику, збільшенню селезінки, виснаженню депо глутатіону порівняно із групою контролю (Rajinikanth B. et al., 2014).

СП здатна розчиняти згустки крові й атеросклеротичні бляшки за рахунок фібринолізу та протеолізу, що робить цей препарат потенційним засобом профілактики серцево-судинних хвороб (Santhosh K., 2018; Tiwari M., 2017).

СП реалізує ранозагоювальні властивості за рахунок розчинення некротизованих тканин у ділянці рани без ушкодження навколишніх здорових тканин, гідролізу брадикініну, серотоніну та гістаміну (речовин, які підвищують проникність капілярів), а також покращення мікроциркуляції у ділянці рани (Teller P., White T.K., 2011; Strodtbeck F., 2001).

Всмоктування та безпека

Таблетки СП у кишковорозчинній оболонці демонструють стійке стабільне вивільнення препарату в кишечнику, що обумовлює оптимальні умови для всмоктування і дії СП (Panthi V.K. et al., 2021).

СП усмоктується в кишечнику та досягає пікової концентрації у плазмі крові вже через 0,25-0,5 год після вживання (Moriya N. et al., 1994). Цікаво, що СП притаманна тропність до запалених тканин, оскільки в них досягається вища концентрація цього ферменту, ніж у плазмі крові (Moriya N. et al., 2003).

Важливо, що СП є природною молекулою, яка активно використовується понад пів століття. Низькою досліджень підтверджено високу безпеку застосування СП у різних галузях медицини (Jadhav S.B. et al., 2020).

Фібриназа та Фламідез (Organosyn)

Препарат СП під назвою Фібриназа (Organosyn) містить 10 або 20 мг СП в 1 таблетці, що відповідає ферментній активності 20 000 або 40 000 ОД. Показаннями до застосування Фібринази є хірургічні захворювання (розтягнення та розриви зв'язок, переломи і вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією), захворювання органів дихання, ЛОР-органів (препарат призначається з метою зменшення в'язкості харкотиння/секрету, полегшення його відходження), гострі запальні дерматози, гематоми, застій у молочних залозах.

СП також входить до складу препарату Фламідез (Organosyn) у дозі 15 мг, що відповідає ферментній активності 30 000 ОД. Іншими складниками Фламідезу є парацетамол (500 мг) і відомий та добре вивчений НПЗП диклофенак калію (50 мг). Фламідез призначається при різних видах гострого болю (міозит, міалгія, головний та зубний біль, корінцевий синдром), ревматичному ураженні м'яких тканин, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, остеоартрозі, спондилоартриті, гострих нападах подагри, первинній дисменореї, аднекситі, фарингитонзиліті, отиті. Включення СП до складу цього препарату дозволяє впливати на біль, запалення та набряк комплексно, підсилює ефект НПЗП.

Підготувала Лариса Стрільчук

Проблема остеоартрозу та її вирішення за допомогою добавок глюкозаміну, хондроїтинсульфату, метилсульфонілметану і гіалуронової кислоти

У всьому світі на остеоартроз (ОА) страждають >250 млн людей; останніми десятиліттями ці показники стрімко зростають. Відповідно до даних колаборації Global Burden of Diseases, ≈85% загального тягаря ОА припадає на ОА колінного суглоба, який уражає 10% чоловіків і 13% жінок віком ≥60 років (Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S., 2019; Carlson A.K. et al., 2019; Nguyen U. et al., 2011; Zhang Y., Jordan J.M., 2010; GBD 1990-2015, 2016).

Проблема ОА

Лікувати ОА надзвичайно складно. Оскільки повністю зупинити прогресування цієї хвороби неможливо, золотим стандартом терапії ОА на фінальних стадіях є тотальна заміна суглоба (Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S., 2019). ОА притаманний хронічний перебіг із вираженим больовим синдромом, зменшенням рухомості суглобів і погіршенням їхньої функції, що значно погіршує якість життя пацієнтів, тому активно проводяться пошуки неоперативних симптоматичних і хворобомодифікуючих методів лікування ОА.

Виокремлюють т. зв. симптоматичні препарати повільної дії для лікування ОА (SYSADOA) (Steinmeyer J. et al., 2018), до яких належать глюкозамін і хондроїтинсульфат. Глюкозамін є метаболічним попередником глікозаміногліканів – складників позаклітинного матриксу хряща, а хондроїтинсульфат – природний компонент останнього (Primeras D. et al., 2020; Henrotin Y. et al., 2010). Метааналізи свідчать про потенційні переваги SYSADOA в пацієнтів з ОА колінного суглоба. Так, у систематичному огляді та метааналізі досліджень тривалого (≥12 міс) лікування було з'ясовано, що глюкозаміну сульфат не лише зменшує біль, а й покращує функцію і структуру суглоба (Gregori D. et al., 2018). Здатність добавок глюкозаміну або хондроїтинсульфату зменшувати біль за візуальною аналоговою шкалою продемонстрована й іншими авторами (Simental-Mendía M. et al., 2018). X. Zhu та співавт. (2018) виявили переваги хондроїтинсульфату над плацебо в аспекті полегшення

болю та покращення функції суглоба, а також переваги глюкозаміну щодо зменшення скутості суглоба. Крім того, автори метааналізу наголосили на хорошому профілі безпеки та кращій переносимості цих добавок.

На фармацевтичному ринку України дієтичні добавки хондроїтинсульфату та глюкозаміну представлені, зокрема, добавкою Артрон® Триактив Плюс, яка, крім цих двох хондропротекторів, містить також гіалуронову кислоту (ГК) і метилсульфонілметан. Продемонстровано, що 12 тиж вживання останнього зумовлює зменшення болю та покращення функції колінного суглоба при ОА (Debbi E.M. et al., 2011).

Зміни суглоба при ОА

ОА – структурне ураження синовіальних суглобів, яке протягом тривалого часу вважали наслідком їхнього зношування в процесі руху. Ключовими клінічними симптомами ОА є біль та нестабільність суглоба, а рентгенологічно виявляють звуження суглобової щілини через втрату хрящової тканини. Водночас із деградацією хряща на краях суглобових поверхонь формуються гострі відростки-остеофіти; відбувається ремоделювання кістки з її склерозуванням (Mathiessen A. et al., 2017). Часті супутники ОА – синовіт, ушкодження м'язів суглоба. В наш час ОА вважають хворобою всіх компонентів суглоба (Loeser R.F. et al., 2012) (рис. 1), першою ланкою якої не завжди є ураження хряща (Mathiessen A., Conaghan P.G., 2017).

Ланками патогенезу ОА є дисбаланс між утворенням та руйнуванням хрящової тканини

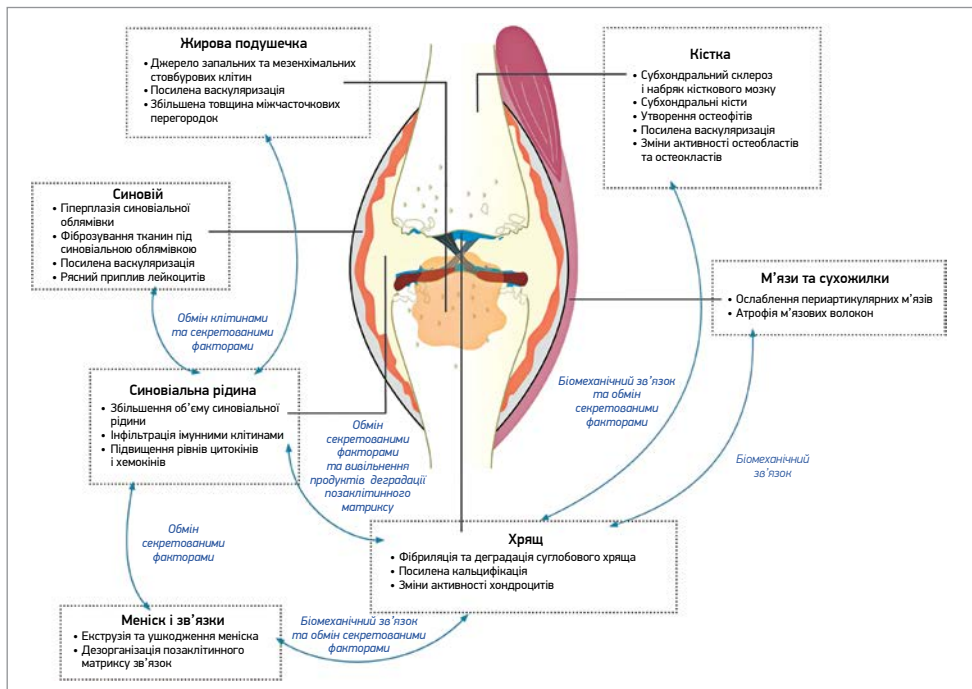


Рис. 1. Зміни тканин суглоба при ОА на прикладі колінного суглоба (Mimpen J.Y., Snelling S.J.B., 2019)

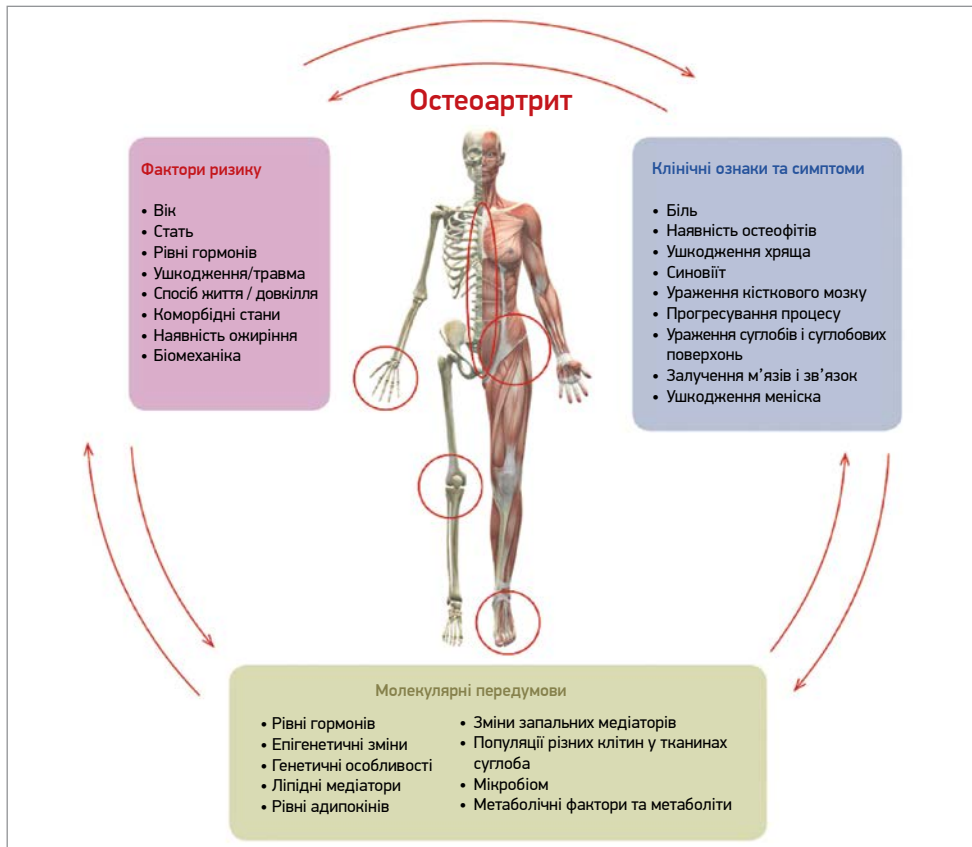


Рис. 2. Фактори ризику, клінічні ознаки та молекулярні характеристики, які визначають підтип ОА (Mimpen J.Y., Snelling S.J.B., 2019)

acino **АРТРОН®**
КОМПЛЕКСНИЙ ЗАХИСТ ТА ПІДТРИМКА СУГЛОБІВ

Знижує ризик запалення суглобів

acino **АРТРОН®**
КОМПЛЕКС ПЛЮС

Сприяє відновленню хряща, збереженню гнучкості та рухливості суглобів

по 2 таблетки 1 раз на добу

Р.П. АРТРОН® ТриАктив плюс, Р.П. № 3/28-А-441-24 від 17.06.2024; АРТРОН® КОМПЛЕКС ПЛЮС, Р.П. № 3/28-А-443-24 від 17.06.2024.
Адаптовано з інформаційних листів щодо властивостей компонентів дієтичних добавок Артрон® Комплекс Плюс, Артрон® Триактив Плюс.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Дієтичні добавки. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з інформаційним листом та проконсультуйтеся з лікарем. Не може бути заміною повноцінного харчування. Повна інформація міститься в інформаційному листі щодо властивостей компонентів дієтичної добавки Артрон® Комплекс Плюс/Артрон® Триактив Плюс. Витяг №3/28-А-2165-20-68893Е/ №3/28-А-3243-20-69182Е. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33. Оператор ринку, відповідальний за інформацію про харчовий продукт: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, будинок 8, тел.: +38 (044) 281-23-33. UA-FORM-PIM-092024-029

під впливом продегенеративних цитокінів (інтерлейкінів-1β, 6, 15, 17, 18, фактора некрозу пухлини); окисний стрес (активні форми кисню пригнічують проліферацію хондроцитів); розлади синтезу і деградації колагену та протеогліканів; надмірний апоптоз хондроцитів; субхондральне ущільнення кістки з утворенням остеофітів, що в подальшому поглиблює несприятливі зміни хрящової тканини (Geng R. et al., 2023).

Відповідно до основних ланок патогенезу ОА для лікування цього стану доцільно застосовувати хондропротекторні засоби, які мають протизапальну й антиоксидантну дію: наприклад, дієтичні добавки глюкозаміну та хондроїтинсульфату (Артрон® Триактив Плюс).

Фактори ризику ОА

Провідні фактори ризику ОА – старіння (оскільки вік асоціюється з активацією запальних процесів), травми суглоба в анамнезі (рис. 2). Крім того, на виникнення і перебіг ОА впливають стать та пов'язаний із нею гормональний фон: молоді чоловіки рідше потребують заміни суглоба, а гормонозамісна терапія дозволяє сповільнити прогресування ОА в жінок у постменопаузальному періоді (Mimpen J.Y., Snelling S.J.B., 2019). З віком в організмі людини погіршується синтез основних компонентів хрящової тканини – глюкозаміну і хондроїтинсульфату, а такий важливий елемент, як метилсульфонілметан (природне джерело сірки), потрапляє до організму в незначній кількості. Саме

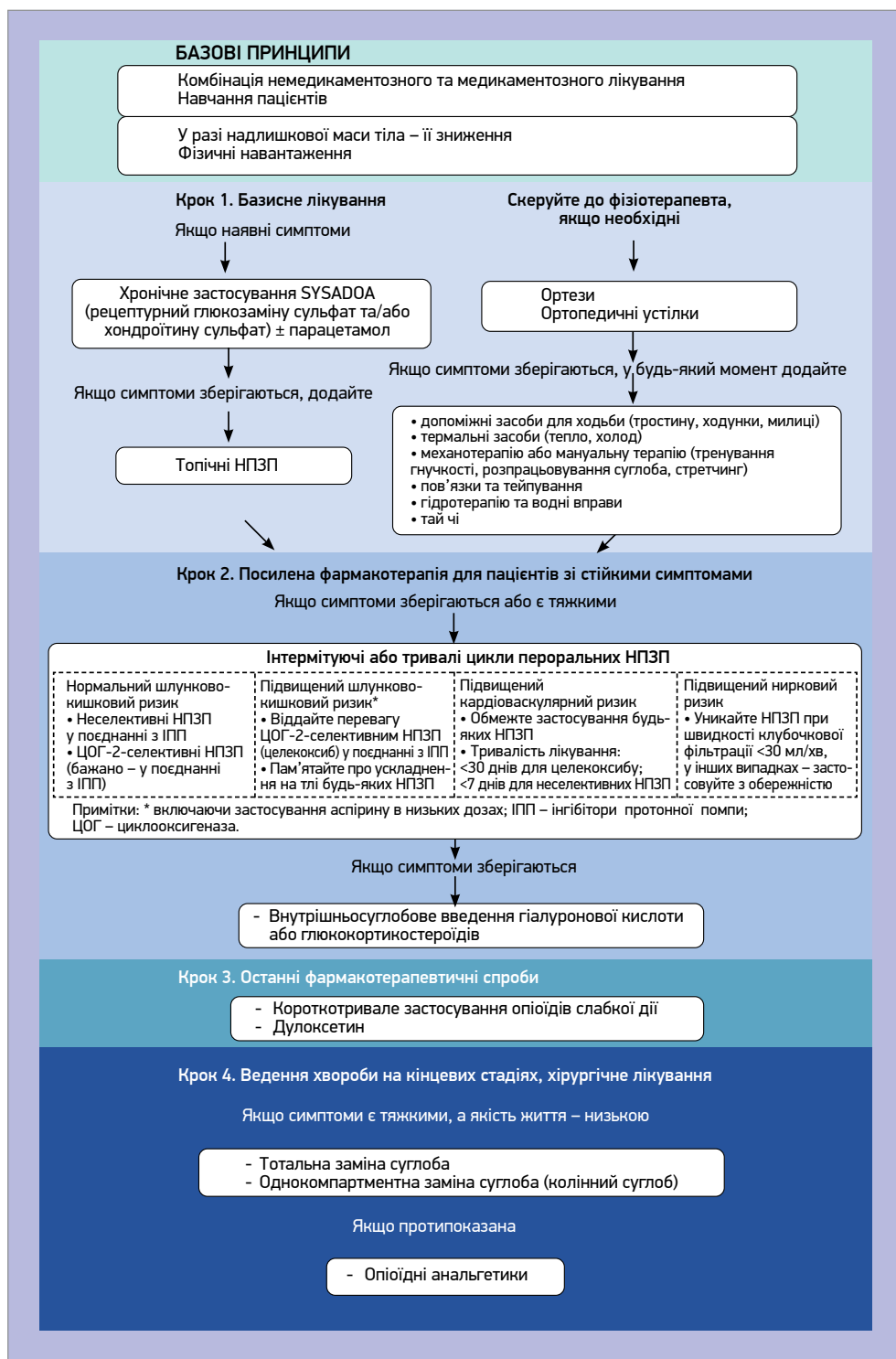


Рис. 3. Рекомендації Європейського товариства клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань (ESCEO, 2019) щодо лікування ОА

тому в осіб літнього віку може бути доцільним прийом дієтичних добавок, які містять ці речовини (Артрон® Триактив Плюс).

Передумови до розвитку ОА, наприклад мала товщина суглобового хряща або порушення синтезу колагену, успадковуються генетично, тому наявність сімейного анамнезу ОА – значущий фактор ризику (Geng R. et al., 2023).

З ОА асоціюється і низка інших захворювань, зокрема цукровий діабет, метаболічний синдром, ожиріння (Mimpen J.Y., Snelling S.J.B., 2019), а також певні умови проживання (вологість, холод) (Geng R. et al., 2023).

Високе навантаження на суглоб і травми є вагомими чинниками розвитку ОА. Так, спортивні травми коліна достовірно підвищують імовірність потреби в заміні суглоба (Ackerman I.N. et al., 2018), однак у молодих пацієнтів спостерігаються зовсім інші імунний статус, вищі фізичні вимоги, через що доцільно уникати хірургічної заміни суглоба, якщо це можливо, тому в таких пацієнтів може бути доцільним проведення лікувально-профілактичної хондропротекції (Mimpen J.Y., Snelling S.J.B., 2019), зокрема, за допомогою хондроїтинсульфату й глюкозаміну (наприклад, у складі дієтичної добавки Артрон® Триактив Плюс).

Значна кількість факторів ризику ОА обумовлює існування різних клінічних фенотипів цієї хвороби, однак чітких маркерів прогнозування розвитку або перебігу ОА дотепер не існує. На жаль, зазвичай пацієнти з ОА звертаються до лікаря лише на термінальних стадіях хвороби, тобто за значного болю чи порушення функції суглоба (Mimpen J.Y., Snelling S.J.B., 2019). Це обумовлює потребу в підвищенні обізнаності пацієнтів із цим захворюванням і в збільшенні активності лікарів у його ранньому виявленні, що

допоможе своєчасно розпочати хондропротекторні втручання.

Діагностика ОА

Насамперед діагностика ОА ґрунтується на симптомах: у пацієнта виникає типовий біль, який посилюється при втомі або в холодну вологу погоду та полегшується після відпочинку чи при застосуванні тепла. Біль, який зазвичай є тупим, виникає унаслідок субхондральних мікропереломів кістки, синовіту, розтягнення капсули суглоба. На початкових стадіях больовий синдром з'являється лише при тривалому навантаженні або перевантаженні суглоба, однак за прогресування ОА біль виникає і при незначному навантаженні чи в спокої або навіть уночі. Крім того, пацієнти спостерігають обмежену рухомість ураженого суглоба вранці (ранкову скутість), яка зазвичай триває до 30 хв (Geng R. et al., 2023).

Фізикальне обстеження в разі ОА дозволяє виявити чутливість та біль під час натискання на суглоб; набряк суглоба, збільшення його в об'ємі внаслідок остеоіпертрофії та/або наявності асептичного запального ексудату; іноді – підвищення температури шкіри над суглобом; іноді – крепітація при активному чи пасивному згинанні й розгинанні суглоба; обмеження рухів у суглобі внаслідок болю, наявності ексудату, контрактур, м'язових спазмів, механічної обструкції суглоба (Geng R. et al., 2023).

Золотим стандартом діагностики ОА є рентгенографічне обстеження. Зазвичай виконується рентгенографія в двох проєкціях: прямій та боковій. Важливо провести рентгенографію симетричних суглобів, порівнявши картину. На ранніх стадіях ОА патологічні зміни переважно відсутні, іноді спостерігаються лише невеликі остеофіти.

На пізніх стадіях хвороби спостерігаються звуження суглобової щілини, склеротичні зміни та субхондральне ремоделювання кістки, остеофіти, деформація суглоба. При подальшому прогресуванні можлива поява субартікулярних кіст, резорбція кістки та формування внутрішньосуглобових кісткових тілець (Geng R. et al., 2023).

Комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) переважно використовуються для диференційної діагностики. Оскільки КТ у цьому контексті має певні обмеження, наприклад, не дозволяє виявити незначні ушкодження м'яких тканин, цей метод використовується нечасто. МРТ дозволяє виявити ураження хряща, кісткового мозку та м'яких тканин суглоба на ранніх стадіях, зафіксувати зміни структури періартікулярних тканин (зв'язок, менісків), оцінити ступінь резорбції кістки біля суглоба (Geng R. et al., 2023).

Для виявлення ексудату в суглобі, дефектів хряща та кіст, а також з метою проведення контрольованих пункцій, внутрішньосуглобових ін'єкцій використовується ультразвукове обстеження (Geng R. et al., 2023).

Основні засади лікування ОА

Лікування ОА передбачає модифікацію способу життя, нефармакологічні та фармакологічні методи. Насамперед пацієнту слід у зрозумілій формі надати інформацію щодо причин, симптомів, перебігу та лікування цієї хвороби. В разі надлишкової маси тіла її необхідно знизити. Доцільним є запровадження програми структурованих фізичних навантажень, хоча оптимальний вид спорту та рекомендована тривалість занять досі не визначені (Bruyere O. et al., 2019).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань (ESCEO, 2019), при ОА доцільно застосувати нефармакологічні методи (гідротерапія, механотерапія, стретчинг, ортези, тейпування) та фармакотерапію (глюкозаміну, хондроїтину, топічних і системних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), внутрішньосуглобових кортикостероїдів, опіатів) (рис. 3). Підхід до лікування має бути покроковим і розпочинатися з навчання пацієнтів, модифікації способу життя та призначення SYSADOA – глюкозаміну та хондроїтину (Bruyere O. et al., 2019).

Глюкозамін і хондроїтин при ОА

Глюкозамін і хондроїтин – це відомі хондропротекторні речовини, які в деяких рандомізованих контрольованих дослідженнях демонструють ефективність у пацієнтів з ОА на рівні НПЗП целекоксибу, а також характеризуються хорошим профілем безпеки (Hochberg M.C. et al., 2015). Глюкозамін – провідний складник позаклітинних матриксних макромолекул хряща – глікозаміногліканів. Глюкозаміну притаманна протизапальна та проанаболічна дія, здатність сприяти проліферації остеобластів і пригнічувати катаболічні процеси. Слід зауважити, що в разі поєднання глюкозаміну та хондроїтину виникає комплементарність, тобто ефективність комбінації є вищою за таку кожного окремого її компонента (Zeng C. et al., 2015). Цікаво, що глюкозамін має і позасуглобові плейотропні властивості: так, регулярне споживання добавок цієї речовини асоціюється зі зниженням загальної смертності на 27% і серцево-судинної смертності – на 58%. Доклінічні дослідження свідчать, що глюкозамін включається в каскади біохімічних реакцій, які беруть участь у патогенезі цукрового діабету, онкологічних захворювань, ожиріння, хвороб серця та судин, тому в майбутньому може стати препаратом для комплексної терапії цих патологій (Conrozier T., Lohse T., 2022). Безпека глюкозаміну не викликає сумнівів: проведені метааналізи підтверджують профіль побічних ефектів на рівні плацебо (Zhu X. et al., 2018).

Своєю чергою, хондроїтин, який належить до глікоаміногліканів, є компонентом агреканової структури суглобового хряща. Хондроїтину властива протизапальна, анаболічна, антикатаболічна та антиоксидантна дія (Zeng C. et al., 2015). Продемонстровано, що хондроїтин протидіє апоптозу хондроцитів, сприяє продукції протеогліканів, зменшує руйнівний вплив на хрящ матриксних металопроїтаєз, запобігає руйнуванню субхондральної кістки (Martel-Pelletier J. et al., 2010). Застосування

хондроїтину умовно рекомендовано Американською колегією ревматології та Фундацією артритів (2019) при ОА рук (VanAtta C. et al., 2023).

У метааналізі С. Zeng і співавт. (2015) було проаналізовано 54 дослідження за участю ≈16,5 тис. пацієнтів з ОА. З'ясувалося, що порівняно із плацебо глюкозамін, хондроїтин та їхня комбінація демонструють достовірне зниження інтенсивності болю й покращення функції суглоба (причому комбінація глюкозаміну та хондроїтину чинила однаковий з целекоксибом вплив). У всіх парах порівняння ефективність комбінації глюкозаміну та хондроїтину була вищою за таку кожного окремого складника і наближалася до показників целекоксибу. Однак варто зауважити, що кількість побічних ефектів за прийому останнього була на 17% вищою, ніж при споживанні плацебо, а за умови прийому хондропротекторів (глюкозаміну та/або хондроїтину) – не відрізнялася від показників групи плацебо.

Глюкозамін і хондроїтин у поєднанні з метилсульфонілметаном та ГК є складниками дієтичної добавки Артрон® Триактив Плюс, яка може застосовуватися для хондропротекції в осіб з ОА.

Артрон® Триактив плюс: глюкозамін, хондроїтин і не тільки

Дієтична добавка Артрон® Триактив Плюс містить оптимальні для засвоєння концентрації глюкозаміну, хондроїтинсульфату, ГК і метилсульфонілметану, які в комбінації чинять синергетичний ефект, доповнюючи і посилюючи ефекти одне одного. Загалом компоненти Артрон® Триактив Плюс знижують ризик запалення суглобів; сприяють збільшенню рухливості суглобів; забезпечують регенерацію хрящової тканини; сприяють захисту суглобового хряща, покращуючи властивості синовіальної рідини; є джерелом речовин, необхідних для утворення хрящового матриксу і сполучної тканини, сприяючи їхньому відновленню.

Хондроїтинсульфат і глюкозамін відіграють важливу роль у відновленні сполучної тканини, покращують амортизувальні властивості хряща, збільшують рухливість суглобів. Глюкозамін є необхідним структурним компонентом для синтезу інших складників хрящових структур, тому надходження екзогенного глюкозаміну підсилює вироблення хрящового матриксу. Хондроїтинсульфат – субстрат для утворення здорового хрящового матриксу; він також входить до складу синовіальної рідини, яка забезпечує ковзання суглобових поверхонь і здійснює живлення хряща.

Своєю чергою, метилсульфонілметан – джерело біологічно доступної для організму сірки (компонента білків сполучної тканини). Крім того, метилсульфонілметан знижує ризик розвитку запальних процесів і прискорює синтез колагенових білків, допомагаючи підтримувати суглоби в належному фізіологічному стані. Метилсульфонілметану притаманні антиоксидантна дія та здатність усувати м'язовий біль; цей засіб добре переноситься (Butawan M. et al., 2017). Споживання метилсульфонілметану не лише зменшує біль у колінному суглобі в осіб з ОА, а й покращує їхню якість життя (Toguchi A. et al., 2023).

Іще один складник Артрон® Триактив Плюс – ГК; входить до складу суглобової рідини, де виконує роль мастильної речовини, зменшуючи тертя між суглобовими поверхнями. ГК також є складником хряща, де має «ресорну» функцію, тобто підтримує стійкість хрящової тканини до компресії. ГК формує на всій внутрішній поверхні суглоба напівпроникний покривний шар, який захищає суглобові хрящі та синовіальну оболонку від механічних ушкоджень, вільних радикалів і факторів запалення, а також накриває нервові закінчення, попереджаючи подразнення.

Артрон® Триактив Плюс рекомендовано застосовувати як додаткове джерело глюкозаміну, хондроїтинсульфату, ГК і сірки, що міститься в метилсульфонілметані. Цю дієтичну добавку слід вживати по 2 таблетки 1 р/добу під час їди протягом 2 міс (або іншого узгодженого з лікарем терміну).

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-ARTH-PUB-062024-021

Позалікарняна зупинка серця: коли слід проводити коронарну ангіографію?

Позалікарняна зупинка серця (ПЛЗС) залишається основною причиною глобальної смертності. Хворі, які вижили, обтяжені довгостроковими неврологічними та серцево-судинними ускладненнями. Обґрунтованість та оптимальний час проведення коронарної ангіографії (КАГ) є важливими, але не повністю визначеними компонентами лікування ПЛЗС. Представляємо до вашої уваги адаптований переклад статті W. Wanha et al. «Out-of-hospital cardiac arrest: Do we have to perform coronary angiography?», опублікованої в *Cardiology Journal* (2023; 30 (6): 1026-1037). Метою авторів було обговорення клінічних стратегій лікування ПЛЗС, включно зі стратифікацією інвазивних процедур та обґрунтуванням необхідності проведення КАГ, особливо для хворих у критичному стані.

Рекомендації щодо проведення КАГ у хворих, госпіталізованих після ПЛЗС, обмежені чіткими критеріями. До них належать пацієнти, у яких на електрокардіографії (ЕКГ) реєструється порушення ритму, кардіогенний шок або інфаркт міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI) після відновлення спонтанного кровообігу (ВСК) (табл. 1) (Lawton et al., 2022; Zeppenfeld et al., 2022).

У більшості випадків раптова зупинка серця (ЗС) виникає в осіб без основного гострого коронарного ураження та може бути спричинена ритмами, які не викликають розряду. Такі хворі не мають чітких показань до проведення КАГ (Wilson et al., 2017; Hauw-Berlemont et al., 2022). В оновлених рекомендаціях описане пост-реанімаційне ведення пацієнтів із виконанням невідкладної КАГ (ERC, 2021; ESICM, 2021). До таких станів відносять STEMI, а також ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) на ЕКГ, але за високої ймовірності гострого коронарного синдрому (ГКС) (Nolan et al., 2021).

У європейській настанові з лікування ГКС в осіб з ІМ без стійкої елевації сегмента ST рекомендовано розглядати відстрочену КАГ (ESC, 2020). Своєю чергою гемодинамічно стабільним пацієнтам із NSTEMI, які були успішно реанімовані після ПЛЗС, слід негайно проводити КАГ (Collet et al., 2021). Сьогодні тривають дослідження, зосереджені на детальних клінічних умовах ПЛЗС, щоб глибше визначити можливі переваги раннього інвазивного підходу.

Етіологія ПЛЗС

Лікування ПЛЗС залежить від оперативності та якості заходів, вжитих протягом періоду після ЗС.

Раптова ЗС характеризується відносно низькою поширеністю у популяції. Це ускладнює розробку точного індивідуального інструменту прогнозування ризику. Особливо важко його спрогнозувати у хворих без попередніх симптомів. Вони залишаються у групі ризику раптової ЗС як їх першої серцевої події (Myerburg et al., 2017; Nadolny et al., 2020).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною раптової ЗС, а її поширеність зростає з віком, чому сприяє атеросклероз. Значно підвищують ризик ЗС кардіоміопатії, пов'язані з фіброзом міокарда та гіпертрофією лівого шлуночка (Hookana et al., 2011). Серед осіб молодого віку частішими є генетичні структурні розлади, серцево-судинні каналопатії, міокардити та вроджені вади серця (Mozaffarian et al., 2016).

Пацієнти зі STEMI

ПЛЗС може виникнути в будь-якому віці, тому необхідно проводити диференційну діагностику відразу після стабілізації стану хворого. Це дозволяє досягти або підтримувати статус ВСК і поліпшити прогноз пацієнта. Одночасне виконання різних діагностичних досліджень допомагає комплексно оцінити стан хворого та визначити пріоритети лікування.

Одним із найшвидших, загальнодоступних та економічно ефективних інструментів є ЕКГ. Його використовують вже на початковому етапі ведення хворого до досягнення ВСК. ЕКГ має додаткове значення в контексті високої позитивної прогностичної цінності елевації сегмента ST для гострих коронарних уражень (Jabbari et al., 2015; Zanuttini et al., 2013).

У міжнародних настановах протягом десятиліть надавалися строгі рекомендації щодо своєчасного ведення осіб зі STEMI на ЕКГ після ВСК. Невідкладна (≤ 2 год) КАГ із первинним черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ) була стратегією вибору в цій популяції (Ibanez et al., 2018). Як наслідок, впродовж 12 років (із 2000 по 2012 рр.) КАГ та ЧКВ частіше виконувалися після ВСК хворим зі STEMI та шлуночковою тахікардією (53,7 vs 87,2%) або фібриляцією шлуночків (29,7 vs 77,3%). Крім того, виживаність пацієнтів до виписки також поліпшилася (59,2 vs 74,3%) протягом цього періоду (Hochman et al., 1999; Patel et al., 2016).

Хворі на NSTEMI

Потенційна користь чи ризик невідкладної КАГ у хворих на NSTEMI все ще є предметом дискусій. Особливо важливим є питання правильного відбору кандидатів для ранньої стратегії КАГ. Переваги КАГ в осіб із ПЛЗС спостерігалися лише у групі пацієнтів зі значним стенозом коронарної артерії, яким проводили ЧКВ для усунення стійкої ішемії (Jobs et al., 2017). Таким чином, можна припустити, що потенційна користь від невідкладної КАГ у хворих після ВСК значно залежить від наявності стенозу коронарних артерій.

Результати клінічних спостережень і реєстру свідчать про поліпшення виживаності при ранній КАГ (Welsford et al., 2018; Simiera et al., 2022). Своєю чергою у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) не було показано такої користі при порівнянні невідкладної з відстроченою КАГ (Hauw-Berlemont et al., 2022; Desch et al., 2021). Це було підтверджено нещодавнім метааналізом даних, отриманих у хворих із ПЛЗС та NSTEMI, який продемонстрував відсутність різниці між ранньою та відстроченою КАГ із точки зору таких показників, як (Verma et al., 2020):

- рівень смертності;
- неврологічний статус;
- частота ЧКВ протягом 30 днів.

Обструктивний коронарний атеросклероз і гострі тромботичні оклюзії в популяції після ПЛЗС не є рідкістю, але можуть відрізнятися між різними підгрупами. У реєстрі PROCAT поширеність гострої ІХС становила 58%, тоді як у РКД TOMAHAWK частота ураження коронарних судин була 40% (Dumas et al., 2010; Desch et al., 2021). В останньому опублікованому РКД EMERGE клінічно значиму ІХС було виявлено лише у 49,7% хворих (Hauw-Berlemont et al., 2022). Найбільша кількість ІХС після ПЛЗС (до 65%) спостерігалася у дослідженні COACT (Lemkes et al., 2019). Згідно з результатами інших випробувань за участю хворих із ЗС та NSTEMI, яким було проведено КАГ, повідомлялося про близько 25% гострих оклюзій і майже 60% значних обструктивних уражень (Rab et al., 2015).

Серед осіб з ІХС та NSTEMI після ПЛЗС значно поширені супутні захворювання, зокрема внутрішньочерепна кровотеча (Champigneulle et al., 2018; Hirlekar et al., 2018). Це підтверджує ймовірність несерцевих причин ЗС у цій популяції хворих. Окрім того, зміни на ЕКГ, що виникають внаслідок травми головного мозку, можуть імітувати ішемію міокарда (як-от поширені гігантські інверсії зубця Т, подовження інтервалу QT, брадикардія, депресія сегмента ST, збільшення амплітуди зубця U) (Gregory et al., 2012).

Таким чином, перед прийняттям остаточного рішення щодо виконання КАГ слід оцінити несприятливі супутні стани. Особливо варто звернути увагу на ті, що можуть вплинути на виживання осіб з ускладненою

Таблиця 1. Рекомендації щодо проведення КАГ у хворих із ЗС

Рекомендації	КАГ	Клас, рівень
Рекомендації ESC (2017) щодо лікування гострого STEMI (Ibanez et al., 2018)	Первинна стратегія ЧКВ рекомендована хворим із реанімованою ЗС та ознаками STEMI на ЕКГ У разі відсутності елевації сегмента ST на постреанімаційній ЕКГ, але з високою підозрою на ішемію міокарда, що триває, слід провести невідкладну КАГ протягом 2 год після виключення некоронарних причин. При прийнятті рішення щодо виконання невідкладної КАГ необхідно брати до уваги фактори, пов'язані з негативними неврологічними наслідками	I, B IIa, C
Рекомендації АНА/ACC/HRS (2017) щодо ведення пацієнтів із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті (Al-Khatib et al., 2018)	Хворим, які одужали після раптової ЗС нез'ясованої етіології, рекомендоване проведення комп'ютерної томографії або інвазивної КАГ для підтвердження наявності чи відсутності ішемічної хвороби серця та прийняття рішень щодо ревазуляризації міокарда	I, C-EO
	Швидке виявлення та лікування хворих із ПЛЗС, пов'язаною із ГКС, веде до поліпшення виживання та кращого функціонального відновлення	NA
	ГКС як причину ЗС не можна передбачити за клінічними даними та результатами ЕКГ. Тому слід розглядати невідкладну КАГ для усіх нестабільних хворих із підозрою на серцеву етіологію	I, B-NR
Рекомендації ESC (2020) щодо лікування ГКС у хворих без стійкої елевації сегмента ST (Collet et al., 2021)	Лікування хворих із реанімованою ЗС та супутнім NSTEMI має бути індивідуальним відповідно до їхнього гемодинамічного та неврологічного статусу. У пацієнтів, які перенесли коматозний стан, слід негайно провести ЕКГ для подальшої диференціальної діагностики	NA
	Серед гемодинамічно стабільних хворих на NSTEMI, успішно реанімованих після ПЛЗС, слід розглядати проведення відстроченої КАГ	IIa, B
Рекомендації ACC/AHA/SCAI (2021) щодо ревазуляризації коронарної артерії (Lawton et al., 2022)	Особам із фібриляцією шлуночків, поліморфною шлуночковою тахікардією або реанімованою ЗС рекомендоване проведення ревазуляризації (з аортокоронарним шунтуванням або черезшкірним коронарним втручанням) для поліпшення виживаності	I, B-NR
Рекомендації ERC та ESICM (2021): ведення хворих після реанімації (Nolan et al., 2021)	У хворих із ВСК після ПЛЗС та NSTEMI на ЕКГ слід розглянути термінове проведення катетеризації серця, якщо існує висока ймовірність ГКС (наприклад, особи із гемодинамічною та/або електричною нестабільністю)	NA
Рекомендації ESC (2022) щодо ведення хворих із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті (Zeppenfeld et al., 2022)	Електронестабільним хворим після раптової ЗС із підозрою на ішемію міокарда, що триває, показане проведення КАГ	I, C
	Невідкладну КАГ рекомендовано пацієнтам зі STEMI	I

Примітки. Класи (сила) рекомендацій: клас I – сильна рекомендація (користь >>> ризик); клас IIa – помірна рекомендація (користь >> ризик); клас IIb – слабка рекомендація (користь > ризик); клас III – слабка рекомендація відсутності користі (користь = ризик); клас III – сильна рекомендація, наявний ризик (ризик > користь). Рівні доказовості: рівень A – високий рівень доказовості, дані ґрунтуються на ≥ 1 РКД, метааналізі високоякісних РКД, одному або кількох РКД, підтверджених високоякісними дослідженнями реєстру; рівень BR (рандомізовані) – докази середньої якості, дані ґрунтуються на ≥ 1 РКД, метааналізі РКД середньої якості; рівень B-NR (нерандомізовані) – докази середньої якості, дані ґрунтуються на ≥ 1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих випробуваннях, обсерваційних дослідженнях або дослідженнях реєстру, метааналізі таких досліджень; рівень C-LD (обмежені дані) – рандомізовані або нерандомізовані обсерваційні або реєстрові дослідження з обмеженнями щодо планування або виконання, метааналізі таких випробувань, фізіологічні або механістичні дослідження за участю людей; рівень C-EO (експертна думка) – консенсус думок експертів на основі клінічного досвіду. NA – дані відсутні, ACC – Американський коледж кардіологів, АНА – Американська асоціація серця, ESC – Європейське товариство кардіологів, ERC – Європейська рада реанімації, ESICM – Європейське товариство інтенсивної терапії, HRS – Товариство серцевого ритму, SCAI – Товариство серцево-судинної ангіографії та інтервенцій, РКД – рандомізоване клінічне дослідження.

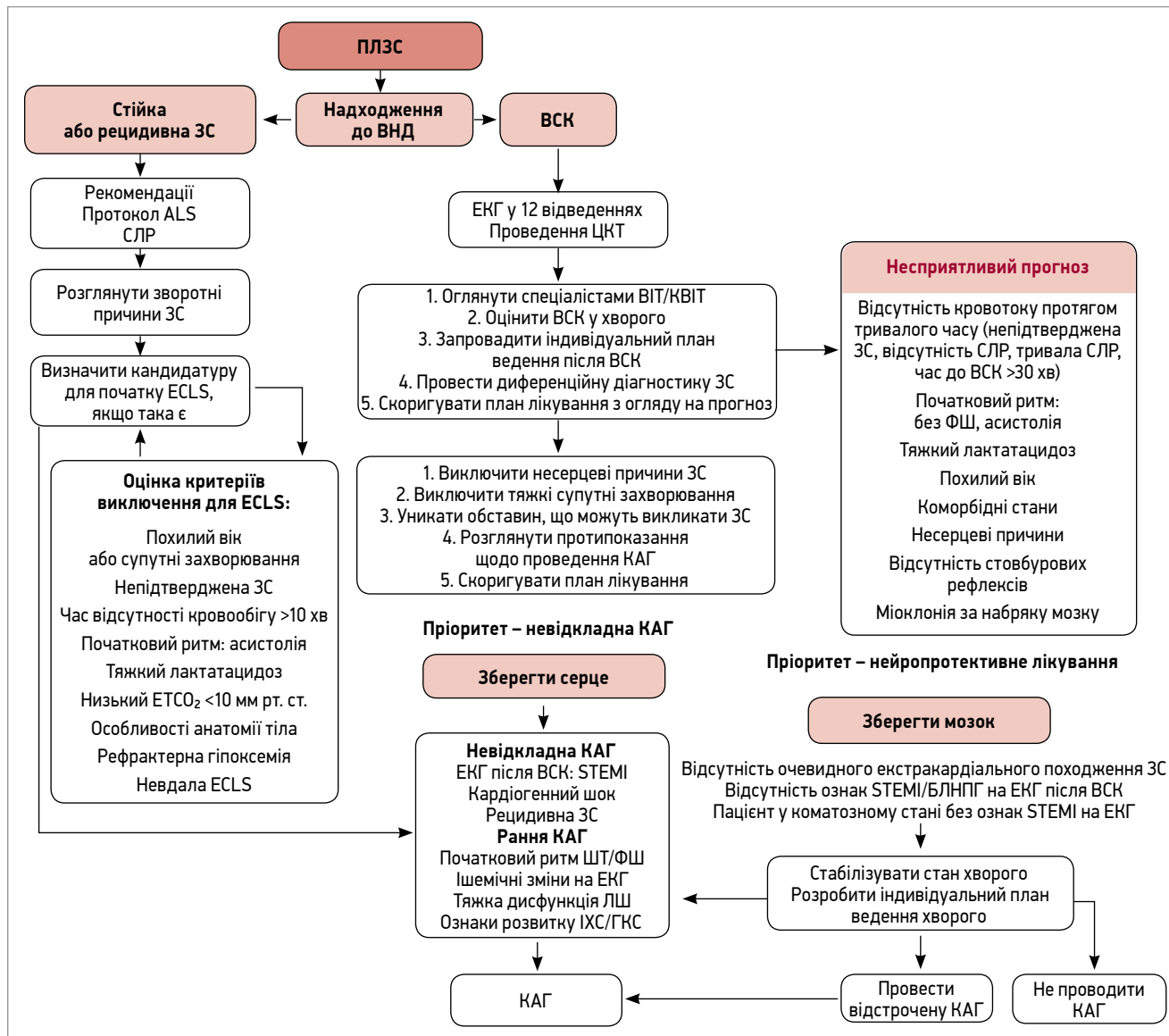


Рис. Алгоритм катетеризації коронарних артерій

Примітки: ALS – розширена підтримка життєдіяльності; ECLS – екстракорпоральна підтримка життя; ETCO₂ – рівень вуглекислого газу наприкінці видиху; СЛР – серцево-легенева реанімація; ЦКТ – цільовий контроль температури; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; КВІТ – кардіологічне відділення інтенсивної терапії; ЛШ – лівий шлуночок; ФШ – фібриляція шлуночків; ШТ – шлуночкова тахікардія; БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса. На підставі даних досліджень J.C. Jentzer et al. (2019) і E.M. Kelly et al. (2019), спочатку необхідно виключити несерцеві причини ЗС (як-то гостра дихальна недостатність, некардіогенний шок). Далі слід провести хірургічне лікування травм, нейрохірургічних або судинних причин, комп'ютерну томографію головного мозку та грудної клітки із подальшою тромбектомією церебральних артерій, усуненням пневмотораксу тощо.

ПЛЗС, бажано після консультації міждисциплінарної групи. У цій популяції пацієнтів результати зумовлені неврологічними ускладненнями або поліорганною недостатністю, що призводить до 10-кратного підвищення рівня смертності порівняно із хворими на NSTEMI (Reberdy et al., 2013). З огляду на численні особливості, що вказують на мультиорганну та незворотну ішемію, користь від відновлення коронарної перфузії може бути помірною та клінічно незначущою.

Було проведено низку досліджень, присвячених вирішенню протиріч стосовно потенційної ролі КАГ та втручань у хворих на NSTEMI (Hauw-Berlemont et al., 2022; Desch et al., 2021). У випробуванні COACT не було виявлено суттєвої різниці у клінічних результатах після 1-річного спостереження за пацієнтами із ПЛЗС та шоківим ритмом при NSTEMI, у яких застосовували обидві стратегії. Ці результати свідчать про те, що КАГ можна відкласти до неврологічного відновлення (Desch et al., 2021). Дані дослідження ТОМАНАВК вказують на відсутність користі від ранньої КАГ для таких клінічних результатів, як виживання, кровотеча, інсульт або ниркова недостатність. На додаток, науковці відзначили незначне збільшення сукупного результату смерті та тяжкого неврологічного дефіциту в групі, яким проводили невідкладну КАГ (Welsford et al., 2018). Ще в одному РКД стратегія екстреної КАГ була не ліпшою, ніж стратегія відстроченої КАГ щодо 180-денної виживаності та неврологічних ускладнень (Hauw-Berlemont et al., 2022).

Невідкладна КАГ може бути виправданою для певної категорії хворих із ПЛЗС:

- без значних супутніх захворювань;
- за гемодинамічної нестабільності;
- за невизначеної причини ЗС на момент госпіталізації, але у пацієнтів, що, ймовірно, прийдуть до тями.

При прийнятті рішення щодо проведення невідкладної КАГ після ВСК слід також враховувати питання, пов'язані з негативними неврологічними наслідками. Очевидна перевага негайної КАГ за інших умов все ще є предметом дискусій. КАГ асоційована як із потенційними ризиками, так і перевагами, що можуть або поліпшити стан хворого, або призвести до більших ускладнень. Це залежатиме від основної причини ПЛЗС та супутніх клінічних проблем (табл. 2).

Невідкладна КАГ може бути пов'язана із підвищеним ризиком кровотечі та процедурних ускладнень. Особливо це важливо у нестабільних хворих та осіб із неврологічними проявами після інтенсивної реанімації. З іншого боку, первинна реваскуляризація коронарних оклюзій підвищує життєздатність міокарда. Забезпечення кращої серцево-судинної та перфузійної стабільності може мати першочергове значення у пацієнтів із тяжкою гострою дисфункцією міокарда. У випадках, коли коронарна реваскуляризація неможлива, виключення ІХС може допомогти при диференційній діагностиці ускладнених випадків ПЛЗС та обрати оптимальну фармакотерапію.

Деякі дослідники вважають, що реорганізація та спрощення лікування ПЛЗС мають значні клінічні переваги.

У поточному дослідженні ARREST вивчається ефективність спрощеної організації менеджменту осіб із ПЛЗС у хворих на NSTEMI порівняно зі стандартною допомогою (Patterson et al., 2018). S. Laver et al. (2004) виявили, що основними причинами смерті осіб із ПЛЗС є гіпоксичне ураження головного мозку, рефрактерний шок та поліорганна недостатність, незалежно від початкового ритму чи змін на ЕКГ. Це також було підтверджено у дослідженні COACT, де неврологічні захворювання були причиною летальних випадків у більш ніж 70% хворих (Lemkes et al., 2019).

Алгоритм лікування при ПЛЗС

На виживання хворих із ПЛЗС впливають швидкість реагування та якість медичної допомоги. Для поліпшення одужання після ПЛЗС має значення доступ до специфічних методів лікування, таких як (Sip et al., 2020; Bielski et al., 2021):

- раннє надання екстреної медичної допомоги;
- доступ до реанімації;
- розширена допомога після госпіталізації з акцентом на лікуванні основної причини ПЛЗС.

Після надходження хворого із ПЛЗС до відділення невідкладної допомоги (ВІД) необхідна швидка та детальна оцінка стану для розробки індивідуального плану лікування. Останній має бути реалізовано у відділенні, що спеціалізується на інтенсивній терапії (рис.) (Jentzer et al., 2019; Kelly et al., 2019). Важливо відзначити, що 80% осіб із ПЛЗС, які були госпіталізовані живими, перебувають без свідомості (Gorjup et al., 2007; Grand et al., 2020). З огляду на високу частоту ІХС як причини ПЛЗС, інтервенційні кардіологи часто розглядають проведення КАГ. Згідно з рекомендаціями, невідкладну КАГ слід виконувати хворим на STEMI. Однак серед лікарів існує загальна думка про передбачувану користь КАГ у пацієнтів із ПЛЗС та NSTEMI, яка не підтверджується наявними доказами.

Своєчасне проведення лікування після ВСК, включно із госпіталізацією до КВІТ або ВІТ, цілеспрямоване регулювання температури, підтримка життєво важливих органів і лікування основної причини ЗС знижують негативні неврологічні наслідки. Згідно з даними досліджень, саме неврологічні ускладнення є найчастішою причиною смерті хворих після ЗС (Kowalik et al., 2020; Sielski et al., 2020). При проведенні будь-яких процедур, які можуть затримувати початок терапії після ВСК, слід враховувати потенційне співвідношення користі та ризику для кожного окремого пацієнта.

Зазвичай лікування після ВСК базується на одній із двох обраних схем:

- 1 Проведення розширених процедур візуалізації та консультацій на рівні ВІД до надходження пацієнта у КВІТ або ВІТ.
- 2 Своєчасна госпіталізація до КВІТ або ВІТ, де за початковою стабілізацією стану хворого та стартом лікування після ВСК йдуть додаткові процедури.

Клінічний стан пацієнта та прояви ПЛЗС залишаються суттєвою рушійною силою для різноманітних етапів лікування. У разі нечітких проявів необхідне не лише загальне спостереження після ВСК, але й проведення диференційної діагностики та визначення індивідуальної терапії. Будь-які супутні захворювання, які сприяли ПЛЗС або ускладнили його прояв, потребують термінової медичної допомоги та зазвичай є пріоритетними при розробці плану лікування. Це включає (але не обмежується) корекцію зворотних причин зупинки серця, хірургічне лікування травм, нейрохірургічних або судинних причин, КАГ та/або КТ головного мозку і грудної клітки, усунення пневмотораксу тощо. Незважаючи на відтермінування госпіталізації хворого у ВІТ, ці процедури можуть забезпечити життєво важливі клінічні резерви для стабілізації та подальшого поліпшення стану пацієнтів у майбутньому.

Висновки

Спрощення процедур та індивідуалізація плану лікування хворих із ПЛЗС є ключовими для поліпшення клінічних результатів. Сьогодні пацієнти мають низьку виживаність і потребують своєчасного неврологічного або серцево-судинного лікування. Це підтверджує наявність нагальної потреби у дослідженнях стосовно необхідності КАГ при ПЛЗС. Особливо важливим дане питання є для хворих на NSTEMI, а саме прийняття рішення щодо проведення негайної або відстроченої ангіографії.

Підготувала Ірина Климась

Таблиця 2. Переваги та ризики реваскуляризації у хворих із ПЛЗС

Переваги	Ризики
Висока поширеність оклюзій коронарних артерій, незважаючи на відсутність елевачії сегмента ST за даними першої ЕКГ	Дуже нестабільні хворі з високим ризиком ускладнень після КАГ. Необхідно виявити тих, кому ця процедура принесе користь, шляхом визначення інших потенційно виливкових причин ЗС, забезпечити клінічну оптимізацію стану перед КАГ
Виключення ІХС, що веде до полегшення диференційної діагностики стосовно альтернативної етіології ЗС	Побічні ефекти, пов'язані з проведенням КАГ
Відміна потенційно шкідливого антитромботичного лікування у разі виключення ІХС	Перикатетеризаційний період потребує субоптимального догляду, включно з інтенсивною терапією

Л.А. Міщенко, д.м.н., завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології.
О.О. Матова, к.м.н., ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), від імені дослідників*

Характеристика факторів серцево-судинного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів: результати багаточентрового дослідження «ФАКТОР-duo»

Відомим є той факт, що в глобальному масштабі смертність унаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ) переважає смертність від будь-якої іншої хвороби. Артеріальна гіпертензія (АГ) тривалий час залишається провідним чинником ризику ССЗ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 1,28 млрд дорослого населення віком від 30 до 79 років мають АГ, дві третини з них проживають у країнах із низьким і середнім рівнями доходу.

У 2019 році глобальна поширеність АГ становила 34% серед чоловіків і 32% серед жінок [1]. В Україні поширеність АГ значно вища: 43% чоловіків і 45% жінок мають підвищений артеріальний тиск (АТ). При цьому 65% осіб знали про наявність у них АГ, 49% лікувалися, натомість лише 14% досягали цільового АТ <140/90 мм рт. ст., що суттєво нижче, ніж у середньому по світу – 21% [2]. Зазвичай АГ співіснує з іншими факторами серцево-судинного ризику (ССР), нездоровим способом життя, котрі посилюють негативні ефекти АГ та самостійно

спричиняють розвиток ССЗ [3]. Оцінювання й розуміння супутніх станів і факторів ССР є важливими передумовами для вибору стратегії лікування пацієнта з АГ.

Доведено, що тривалий оптимальний контроль АТ має найбільший потенціал для зменшення ризику ССЗ на популяційному рівні [4], тому більшість пацієнтів з АГ, крім модифікації способу життя, потребує медикаментозної терапії. Результати останнього ретроспективного аналізу лікування 1,1 млн пацієнтів з АГ у Великій Британії продемонстрували, що частота розвитку впродовж 10 років

первинної кінцевої точки (нефатальні інфаркт міокарда (ІМ) та інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності або серцево-судинна смерть) була значно меншою при застосуванні подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів порівняно з монотерапією [5]. За умов високої прихильності до лікування подвійна комбінація є ефективною приблизно в 50-66% пацієнтів з АГ [6]. Для досягнення інтенсивнішого контролю АТ (сistolічний АТ (САТ) у межах 130-140 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) <80 мм рт. ст.) у пацієнтів віком менш ніж 70 років, зважаючи на доведені переваги щодо поліпшення прогнозу шляхом зниження ризику розвитку ССЗ [7], рекомендовано потрійну комбінацію. Призначення трьох препаратів (блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), блокатора кальцієвих каналів (БКК) і тiazидного/тiazидоподібного діуретика), за даними досліджень, забезпечує кращий контроль АТ, ніж звичайне лікування [8], і може контролювати АТ у 90% пацієнтів з АГ [9]. Однією з основних причин незадовільного контролю АТ в усьому світі залишається низька прихильність до антигіпертензивної терапії, а одним із суттєвих чинників неприхильності є виникнення побічних ефектів (ПЕ) лікарських засобів. Зокрема, найчастіший ПЕ БКК – набряки гомілок – є значною перешкодою на шляху до їх використання.

З огляду на ці аспекти доцільно вивчити характеристики факторів ССР і структури антигіпертензивної терапії в пацієнтів з АГ, які приймають подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів і не досягають ефективного контролю АТ. Крім того, практичний інтерес полягає в порівняльному аналізі ефективності й переносимості двох БКК – амлодипіну та лерканідипіну – при додаванні до подвійної комбінації блокатор РААС / діуретик пацієнтам із неконтрольованою АГ.

Мета роботи – вивчити характеристики факторів ССР, структуру й ефективність терапії в пацієнтів з АГ на тлі подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів, а також оцінити ефективність і переносимість БКК (амлодипіну та лерканідипіну) при додаванні до подвійної комбінації блокатор РААС / діуретик.



Л.А. Міщенко



О.О. Матова

Матеріали та методи

Багаточентрове дослідження за участю 62 лікарів (сімейні лікарі, лікарі загальної практики, кардіологи) амбулаторно-поліклінічних закладів м. Києва та Київської області, м. Львова та Львівської області, м. Дніпра та Дніпропетровської області, м. Чернігова, м. Кременчука, м. Запоріжжя, м. Івано-Франківська, м. Тернополя, Хмельницької області проведено у 2023-2024 роках.

Критеріями залучення в дослідження були:

- ▶ чоловіча/жіноча стать, вік 18-80 років, наявність гіпертонічної хвороби;
- ▶ попередній прийом подвійної комбінованої антигіпертензивної терапії щонайменше протягом місяця до скринінгу;
- ▶ підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення були:

- вторинна АГ;
- перенесений мозковий інсульт, перенесений ІМ менш ніж 1 рік тому;
- стенокардія;
- міокардит, вади серця, застійна серцева недостатність, що потребують спеціального лікування;
- декомпенсований цукровий діабет (ЦД) та/або епізоди гіпоглікемії в анамнезі;
- вагітність і годування грудьми;
- ниркова та печінкова недостатність.
- зловживання алкоголем, наркотиками.

Дизайн дослідження передбачав візит відбору, на якому після підписання пацієнтом інформованої згоди оцінювали демографічні показники, фактори ССР (статус куріння, споживання алкоголю, фізичну активність, наявність обтяженого сімейного серцево-судинного анамнезу), вивчали супутні ССЗ, порушення вуглеводного обміну на підставі анамнестичних даних і медичної документації. Фізикальне обстеження передбачало визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, розрахунок індексу

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Lercanidipine
Ванлерк

Антигіпертензивний засіб з переважною дією на судини

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг (mg)

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг (mg)

біоеквівалентний референтному лерканідипіну¹

1. Порівняння діаметрів: порівняння з позитивним (референтним) діаметром з чотирма порівняннями. Дана дослідження (по схемі TITRATED) дослідження по ефективності препарату Ванлерк 20 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД» - Укрена та Зандал. © 20 мг, виробництва - Рекордлі Індустрі Холдинг Фармасейтс Сп.А. - Італія при односторонньому прийомі здоровими добровольцями наліди односторонньої дози високого / референтного препарату з - ослівленням - аналітичного вступу дослідження.

РП МОЗ України ІД/18884/01/01 № ІД/18884/01/02 від 06.09.2021. Після використання ознайомитися з повною інструкцією до препарату. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розгляду серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

маси тіла – ІМТ). Також на візиті відбору (візит 1) оцінювали поточну антигіпертензивну терапію та її ефективність за даними офісних вимірювань АТ. Офісний АТ вимірювали за методикою, рекомендованою Європейським товариством гіпертензії [10]. Після проведеного обстеження в разі неконтрольованої АГ (офісний АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.) на тлі подвійної комбінації блокатора РААС із діуретиком лікар на власний розсуд додавав третій антигіпертензивний препарат із класу БКК (амлодипін 5-10 мг/добу або лерканідипін 10-20 мг/добу).

Загалом у дослідження було залучено 1616 пацієнтів з АГ, з них 1198 особам (74,1%), які приймали подвійну комбінацію блокатора РААС із діуретиком і не досягли цільових рівнів АТ, відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Артеріальна гіпертензія» та сучасних настанов з лікування АГ було додано БКК. У структурі призначень домінував лерканідипін (Ванлерк, АТ «Київський вітамінний завод»), його було обрано для 76% пацієнтів; амлодипіну було надано перевагу в інших 24% пацієнтів. Вибір БКК та його дози ґрунтувався на клінічному досвіді й уподобанні лікаря для кожного пацієнта. Ефективність інтенсифікованої терапії та її переносимість оцінювалася через 4±1 тиж від візиту 1 за даними офісних вимірювань і домашнього моніторингу АТ (ДМАТ). Пацієнти були навчені проводити ДМАТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії [10], всім їм було надано інструкцію та форму для запису результатів ДМАТ. Оцінка ефективності й переносимості терапії передбачала окремі аналізи у підгрупах амлодипіну та лерканідипіну.

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу змінних оцінювали за тестом Колмогорова – Смирнова, за результатами якого для аналізу даних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість і відсотки. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента чи U-тест за методом Манна – Вітні, для порівняння якісних показників – хі-квадрат за Пірсоном з побудовою таблиць спряженості. При значенні $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими. Дані представлено у вигляді $M \pm m$.

Результати

У дослідження було залучено 1616 пацієнтів з АГ, з яких 41,9% становили чоловіки. Середній вік пацієнтів дорівнював $63,8 \pm 0,3$ року, тривалість АГ – $13,3 \pm 0,3$ року. Жінки були старші за чоловіків (відповідно, $65,5 \pm 0,4$ та $61,4 \pm 11,5$ року, $p = 0,0001$) і мали триваліший анамнез АГ (відповідно, $14,0 \pm 0,4$ та $12,4 \pm 0,4$ року, $p = 0,002$). Поміж обстежених 28,7% вказували на обтяжений сімейний анамнез щодо ССЗ, 27,9% осіб були активними курцями, 67,8% осіб зазначили, що взагалі не вживають алкогольні напої, лише 1% пацієнтів визнали щоденне вживання алкоголю. Достатній рівень фізичної активності (>5000 кроків/день) засвідчив практично кожний четвертий опитуваний (24,6%),

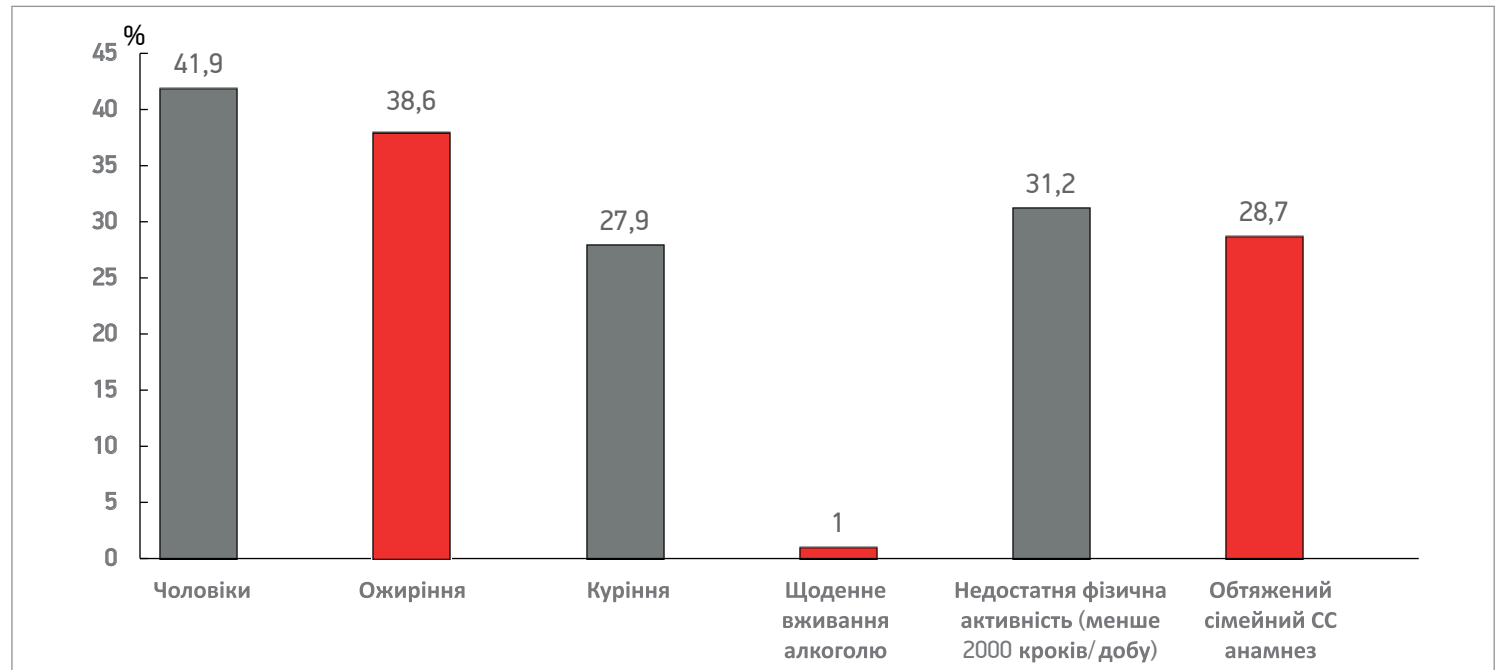


Рис. 1. Характеристика факторів ризику в пацієнтів, залучених у дослідження

Примітка: СС – серцево-судинний.

42,8% вказали на щоденне подолання близько 5000 кроків, практично кожен третій (31,2%) зазначив, що проходить <2000 кроків/день. Ожиріння було виявлено в 38,6% пацієнтів (рис. 1).

Аналіз за статевою ознакою продемонстрував, що серед чоловіків було значно більше курців, ніж серед жінок (відповідно, 51,5 та 9,6%, $p = 0,0001$); значно більше чоловіків, у 3,6 раза, порівняно з жінками вказували про вживання алкоголю (51,6 та 14,2%, $p = 0,0001$). Натомість жінки демонстрували нижчий рівень рухової активності: <2000 кроків/день проходили 35,5% жінок і 26,0% чоловіків ($p = 0,011$). За відсотковим показником обтяженої спадковості жінки та чоловіки з АГ не різнилися (31,1% – для чоловіків, 27,3% – для жінок, $p = 0,344$).

За даними медичної документації, супутній ЦД 2 типу зареєстровано у 24,5% пацієнтів, перенесений інсульт / транзиторну ішемічну атаку (ТІА) – у 8,7% осіб, ІМ/реваскуляризацію виявлено у 8,3% пацієнтів (рис. 2). Відсоток пацієнтів із ЦД 2 типу та перенесеними цереброваскулярними подіями, ожирінням не відрізнявся між жінками й чоловіками, натомість ІМ/реваскуляризація були у 2,4 раза частіше в чоловіків, ніж у жінок, – відповідно, 2,0 та 4,9% ($p = 0,0001$).

На момент скринінгу рівень САТ у середньому становив $158,5 \pm 0,4$ мм рт. ст., ДАТ – $91,3 \pm 0,3$ мм рт. ст., частота пульсу –

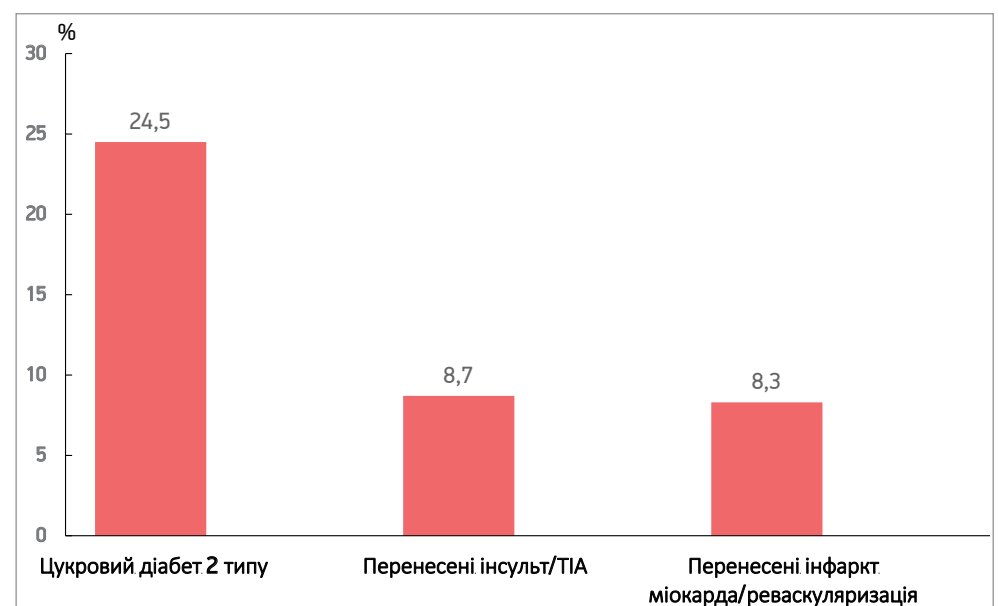


Рис. 2. Частота виявлення ЦД 2 типу та ССЗ серед пацієнтів з АГ, залучених у дослідження

$75,0 \pm 0,3$ за 1 хв. У жінок вихідний ДАТ був нижчим, ніж у чоловіків (відповідно, $92,6 \pm 0,4$ та $91,4 \pm 0,4$ мм рт. ст., $p = 0,019$), вочевидь через старший вік, показники САТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) не різнилися (рис. 3). На тлі подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів рівень АТ відповідав 1 та 2 ступеням АГ (40,4 та 51,2% відповідно), лише 8,4% мали АГ 3 ступеня.

За результатами аналізу даних первинного обстеження було встановлено, що більшість (49,1%) пацієнтів використовували комбінації на основі

інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), серед яких домінували комбінації з діуретиком – 42,7%. Комбінації на основі блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) отримували 40,8%, серед них також переважали комбінації з діуретиком – 31,4%. Бета-блокатор із блокатором РААС застосовували 9% осіб, інші комбінації – 1,1% пацієнтів (рис. 3). Варто зазначити, що більшість пацієнтів (84,5%) приймали фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів,

Продовження на стор. 30.

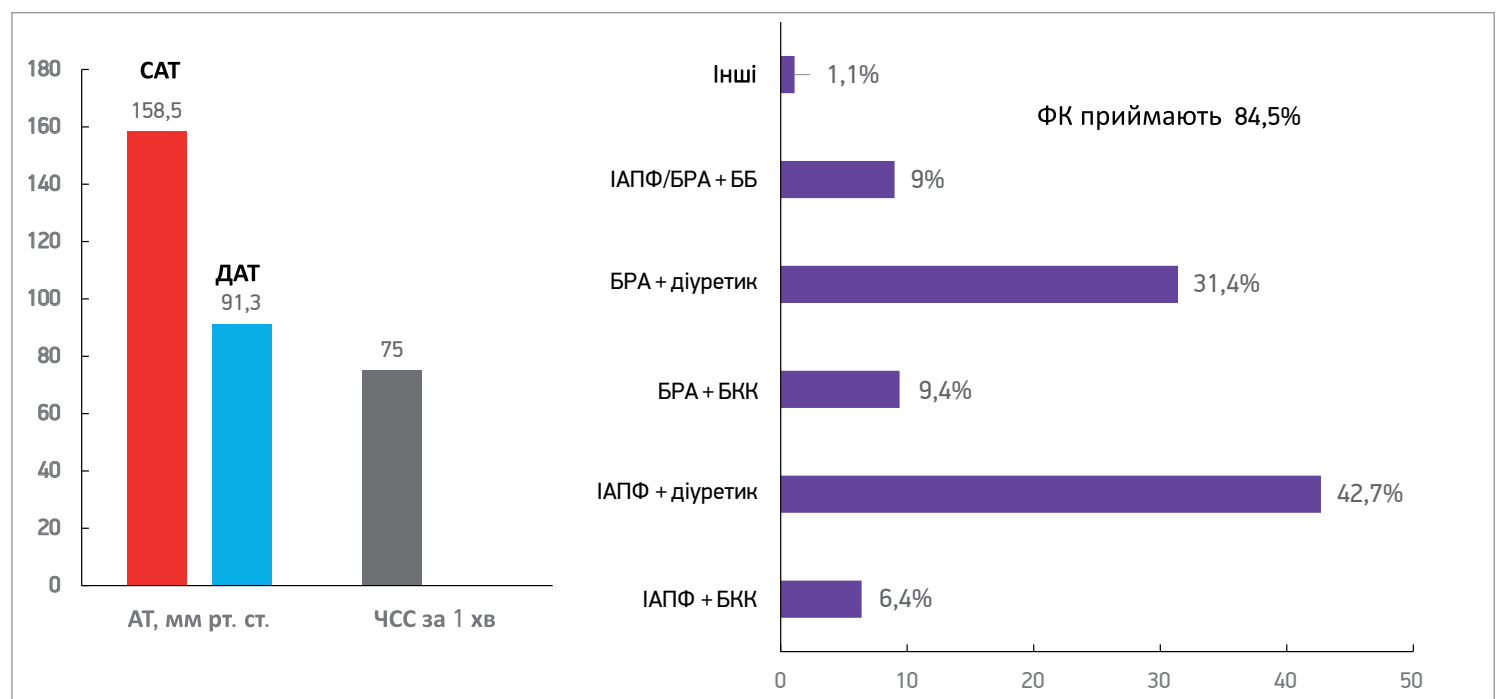


Рис. 3. Рівень АТ і застосована антигіпертензивна терапія на етапі скринінгу

Примітка: ФК – фіксовані комбінації.

Характеристика факторів серцево-судинного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів: результати багатоцентрового дослідження «ФАКТОР-duo»

Продовження. Початок на стор. 28.

на що вказували як чоловіки, так і жінки. За результатами опитування, 60,5% пацієнтів регулярно використовували антигіпертензивні препарати, інші – з перервами. Відсоток жінок, які постійно застосовували лікування, був значно вищий, аніж серед чоловіків (відповідно, 65,1 та 53,7%, $p=0,0001$).

Супутня терапія, котру приймали пацієнти з АГ, містила статини в 53,2% випадків, ацетилсаліцилову кислоту – в 64,7%, клопідогрель – у 2,6%. Істотної різниці між жінками та чоловіками щодо частоти застосування статинів, ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю не було.

Серед 1616 пацієнтів з АГ для окремого аналізу було виділено 1198 осіб (74,1%), що використовували подвійну комбінацію блокатора РААС із діуретиком і не досягли оптимального контролю АТ, яким лікарі на власний розсуд відповідно до чинних медико-технологічних документів додали БКК (лерканідипін або амлодипін). У структурі призначень переважав лерканідипін, який використовувався в 910 пацієнтів (76,0%), амлодипін додавали 288 (24,0%) особам. Середня доза лерканідипіну становила $13,6 \pm 0,2$ мг (68% від максимальної рекомендованої дози 20 мг), амлодипіну – $7,1 \pm 0,2$ мг (71% від максимальної рекомендованої дози 10 мг), тобто застосовані середні дози препаратів були зіставними. Дози лерканідипіну розподілися так: 10 мг приймали 567 пацієнтів (47,4%), 20 мг – 343 пацієнти (28,6%). Розподіл доз амлодипіну був таким: 5 мг було призначено 136 пацієнтам (11,3%), 10 мг – 152 пацієнтам (12,7%). Істотної різниці щодо призначення різних доз БКК між жінками та чоловіками не було. Додавання БКК (лерканідипіну або амлодипіну) сприяло значному зниженню рівня АТ. За даними офісних вимірювань значення САТ зменшилося зі $158,5 \pm 0,4$ до $131,9 \pm 0,3$ мм рт. ст. ($p=0,0001$), у середньому на $26,8 \pm 0,4$ мм рт. ст. Рівень ДАТ знизився з $91,9 \pm 0,3$ до $80,8 \pm 0,2$ мм рт. ст. ($p=0,0001$), у середньому на $11,1 \pm 0,3$ мм рт. ст. (рис. 4). Використання потрібної комбінації антигіпертензивних препаратів дало змогу досягти цільового рівня офісного АТ $<140/90$ мм рт. ст. у 69,1% пацієнтів, залучених у дослідження. Натомість оптимального цільового значення «домашнього» АТ $<135/85$ мм рт. ст. було досягнуто в 54,3% пацієнтів.

Більшість пацієнтів (80,3%) приймали БКК ввечері, лише в 19,7% осіб БКК призначено вранці разом з подвійною комбінацією антигіпертензивних препаратів. Результати аналізу продемонстрували, що за однакового вихідного рівня АТ прийом БКК ввечері сприяв вірогідно більшому зниженню офісного САТ/ДАТ на $27,9 \pm 0,4/11,8 \pm 0,4$ мм рт. ст. (вечірній прийом), аніж додавання БКК вранці – відповідно, на $24,1 \pm 0,9/8,3 \pm 0,6$ мм рт. ст.

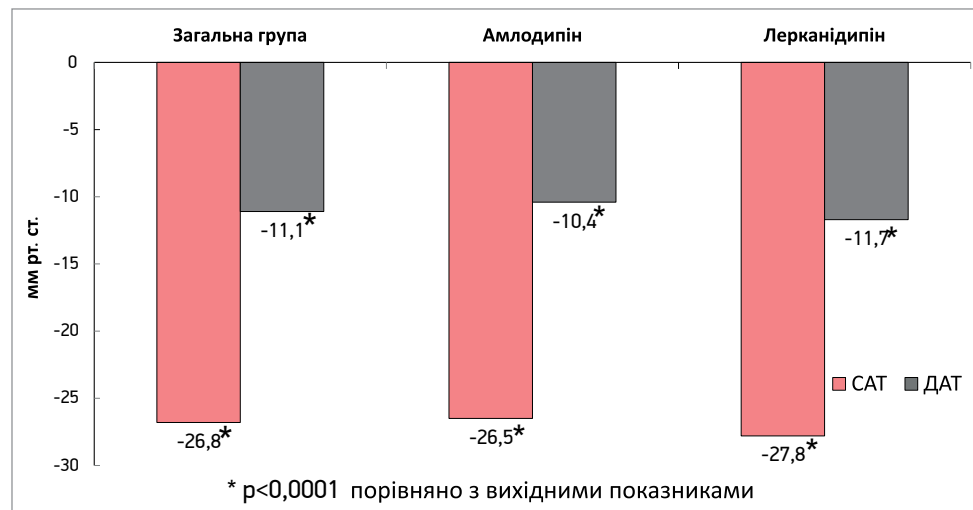


Рис. 4. Ефективність потрібної комбінації антигіпертензивних препаратів при додаванні БКК порівняно з подвійною комбінацією (в загальній групі пацієнтів, підгрупі амлодипіну та лерканідипіну)

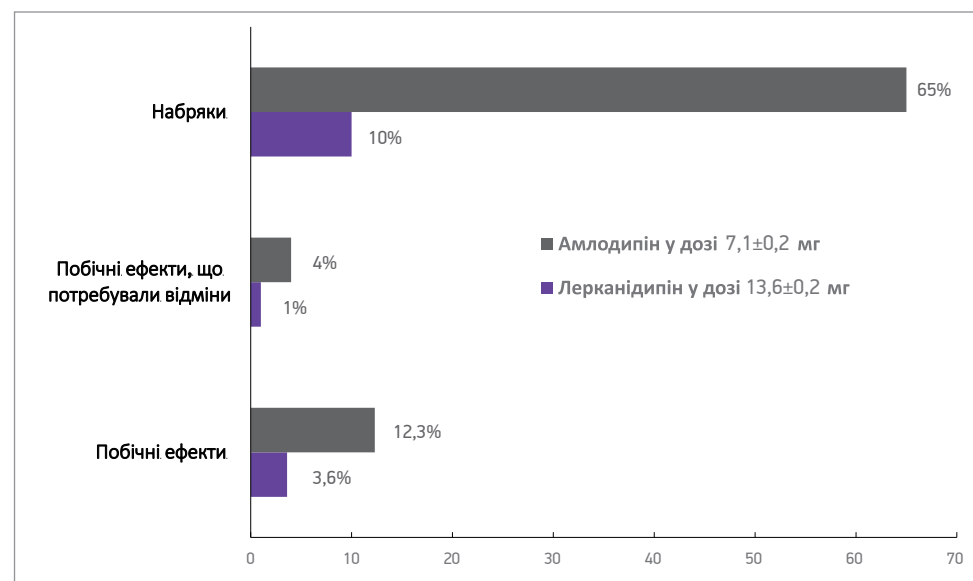


Рис. 5. Побічні явища на тлі додавання лерканідипіну й амлодипіну до подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів (різниця між підгрупами статистично значуща)

($p=0,0001$). Цільових рівнів АТ було досягнуто в 72,1% пацієнтів, що використовували БКК ввечері, порівняно з 62,3% пацієнтів, які додавали до подвійної комбінації БКК вранці ($\chi^2=7,5$; $p=0,023$). За даними домашнього вимірювання АТ час прийому БКК не впливав на ефективність антигіпертензивної терапії. Ступінь зниження АТ також не залежав від статі пацієнтів.

Порівняльний аналіз антигіпертензивної дії лерканідипіну й амлодипіну продемонстрував зіставну ефективність обох БКК: офісний САТ/ДАТ знизився, відповідно, на $27,8 \pm 0,4/11,7 \pm 0,3$ та $26,5 \pm 0,7/10,4 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) (рис. 4).

Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ за даними офісних і домашніх вимірювань, також не відрізнялася в групах порівняння: під впливом лерканідипіну цільовий офісний АТ досягнуто в 72,1% пацієнтів, цільовий домашній АТ – у 56,3%; під впливом амлодипіну – відповідно, в 70,6 та 53,3% пацієнтів. Пацієнти обох підгруп не різнилися за віком, статтю, частотою куріння, вживання алкоголю, тривалістю АГ, наявністю ожиріння, перенесених цереброваскулярних ускладнень, ІМ/реваскуляризації. Вихідний рівень АТ і ЧСС у пацієнтів обох підгруп також був

зіставний. Лікування БКК не супроводжувалося зміною ЧСС у загальній групі пацієнтів. Установлено, що й у підгрупах лерканідипіну й амлодипіну через 4 тиж їх застосування ЧСС не змінилася.

Загалом переносимість терапії БКК можна оцінити як хорошу. Частота ПЕ становила 5,7%. У структурі ПЕ переважали периферичні набряки, почервоління обличчя, головний біль, гіпотонія, тахікардія. Частота розвитку ПЕ при застосуванні лерканідипіну була суттєво нижчою, ніж на тлі використання амлодипіну (відповідно, 3,6 та 12,3%, $p=0,0001$) (рис. 5). ПЕ, які потребували скасування препарату, також частіше виникали на тлі амлодипіну: 4 проти 1% на тлі лерканідипіну ($p=0,001$). Найчастішими ПЕ при застосуванні БКК очікувано були периферичні набряки, що спостерігалися в 6,5 раза частіше під впливом амлодипіну порівняно з лерканідипіном. У дослідженні було продемонстровано дозозалежний ефект БКК щодо виникнення набряків гомілок, який більше простежувався при застосуванні амлодипіну. Застосування амлодипіну в дозі 10 мг у 1,5 раза частіше призводило до розвитку периферичних набряків порівняно з прийомом амлодипіну в дозі 5 мг – відповідно, 14,9 та 10,3% ($p=0,001$).

Частота периферичних набряків під впливом лерканідипіну в дозах 10 і 20 мг практично не різнилася: 2,3 та 2,9% відповідно ($p > 0,05$).

Отже, призначення лерканідипіну чи амлодипіну як третього антигіпертензивного препарату продемонструвало зіставну їх ефективність за кращої переносимості лерканідипіну.

Обговорення

Представлене дослідження проведено під час війни на умовно безпечних територіях України. Доведено, що тривалий збройний конфлікт обмежує зусилля щодо боротьби з факторами ССР навіть на територіях, які не є зоною бойових дій. У систематичному аналізі М. Jawad і співавт. [11], який охопив дані з 23 збройних конфліктів, проаналізовано їхній вплив на ризик ССЗ. За його результатами було підтверджено значне зростання ризику розвитку ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних ускладнень у цивільного населення країн, які потерпають від бойових дій. Дослідники зазначили, що збільшення ризику ССЗ відбувалося на тлі зростання порушень вуглеводного обміну, підвищення концентрації ліпідів крові, рівня АТ, вживання алкоголю та тютюну. У нашому дослідженні аналіз факторів ССР і супутніх станів у пацієнтів з АГ продемонстрував, що майже третина (27,9%) пацієнтів була активними курцями, частка чоловіків, які курили, в 5,4 раза перевищувала відповідний відсоток у жінок. Серед чоловіків було значно більше осіб (у 3,6 раза), які щоденно вживали алкоголь. Незалежно від статі ожиріння було зареєстровано в 38,6% осіб, ЦД 2 типу, за даними медичної документації, виявлений у 24,5%, перенесений інсульт/ТІА – у 8,7% учасників дослідження. Більша кількість чоловіків з наявністю в анамнезі перенесеного ІМ / реваскуляризації, можливо, зумовлена поширеністю куріння серед чоловіків, тому що відомим є факт існування причинно-наслідкового зв'язку між уживанням тютюну й захворюваністю та смертністю від ішемічної хвороби серця [12]. У дослідженні «МАГНАТ» [13], яке було проведено 2018 року із залученням пацієнтів з АГ із зіставними віковою та статевою структурою, частка курців була значно меншою (19,9%), був нижчий відсоток осіб з ожирінням (29,3%) та ЦД (12,4%).

За даними досліджень і метааналізів продемонстровано, що фізична активність позитивно впливає на рівень АТ як у нормотензивних осіб, так і в пацієнтів з АГ [14]. Зниження АТ, спричинене аеробними вправами, було стабільним в учасників з АГ та нормотензією, а також у осіб з надмірною та нормальною масою тіла. Навіть помірний рівень фізичної активності пов'язаний зі зниженням ризику розвитку АГ [15]. Ці висновки

свідчать, що фізична активність є ефективним заходом модифікації способу життя для профілактики та лікування АГ. Недостатню фізичну активність у нашому аналізі визнала третина пацієнтів з АГ загальної групи, але частіше малорухомий спосіб життя вели жінки (36%) порівняно з чоловіками (26%). Слід зазначити, що такі показники відповідають даним щодо поширеності недостатньої фізичної активності в пацієнтів з АГ у світовому розрізі: в середньому 27,5% з вищою поширеністю серед жінок (31,7%), аніж серед чоловіків (23,4%) [16].

На важливу роль модифікації способу життя вказують результати дослідження з використанням менделівської рандомізації, в якому вивчали причинно-наслідкові зв'язки між 18 факторами ССР, способом життя та розвитком АГ [17]. За його даними, шість факторів тісно асоційовані з вищими шансами розвитку АГ: ЦД 2 типу (відношення шансів (ВШ) 1,12 [1,09-1,14]), концентрація тригліцеридів (ВШ 1,17 [1,10-1,25]), ІМТ (ВШ 1,42 [1,37-1,48]), куріння (ВШ 1,24 [1,18-1,31]), алкогольна залежність (ВШ 1,10 [1,06-1,13]) і безсоння (ВШ 1,17 [1,13-1,20]). Тобто модифікація факторів ризику є невіддільним компонентом профілактики та лікування АГ.

Результати дослідження засвідчують, що пацієнти з АГ, які мешкають в Україні в умовах воєнного конфлікту, характеризуються значно більшою поширеністю класичних факторів ризику, супутніх порушень вуглеводного обміну, ССЗ та потребують додаткового втручання.

Особливості впливу факторів ризику на розвиток ССЗ вивчено в масштабному дослідженні, що охопило 1,5 млн учасників із 34 країн і 8 регіонів, середній вік яких становив 54,4 року. Його результати продемонстрували, що 57,2% випадків ССЗ у жінок і 52,6% у чоловіків пов'язані з п'ятьма модифікованими факторами ризику (ІМТ, САТ, холестерином не ліпопротеїнів високої щільності, курінням і ЦД). Поширеність цих факторів ризику мала регіональні відмінності, але найвиразніше на розвиток ССЗ впливає рівень САТ, який «відповідає» за 29,3 та 21,6% випадків серед жінок і чоловіків [18]. За даними нашого дослідження, вихідний рівень офісного АТ у середньому становив 158,5/91,3 мм рт. ст., що значно перевищує цільовий рівень. На тлі подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів половина пацієнтів (51,2%) мали 2 ступінь АГ, понад третина (40,4%) – 1 ступінь і 8% – 3 ступінь. За результатами опитування, 60,5% пацієнтів регулярно лікувалися. При цьому жінок, які постійно приймали антигіпертензивні препарати, було на 11,4% більше, ніж чоловіків. Натомість результати інших досліджень щодо статевої відмінності в прихильності до лікування мають суперечливий характер: повідомляють як про більшу, так і про нижчу прихильність до терапії в жінок. Неприхильність до лікування має багатфакторне підґрунтя, зокрема соціально-демографічні, психологічні та клінічні чинники. Наприклад,

є дані, що жінки можуть мати меншу прихильність після гострого ІМ або інсульту [19]. За результатами ретроспективного дослідження встановлено, що чоловіча стать, деменція, перенесений інсульт і поліфармація асоціюються з низькою прихильністю до антигіпертензивного лікування [20].

У структурі антигіпертензивної терапії домінували (84,5%) фіксовані комбінації на основі ІАПФ у 49,1% пацієнтів, на основі БРА – в 40,8%. Другим компонентом у комбінаціях із блокаторами РААС були переважно діуретики, лише 9% пацієнтів використовували комбінацію з бета-блокаторами. Сучасні рекомендації [9] відносять комбінації блокатора РААС у поєднанні з тіазидним/тіазидоподібним діуретиком або БКК до препаратів першої лінії в лікуванні АГ. Багатонаціональне когортне дослідження із залученням 2,3 млн пацієнтів з АГ, які отримували ІАПФ або БРА, ще раз підтвердило відсутність істотної різниці між ІАПФ і БРА в запобіганні розвитку серцево-судинних ускладнень, а саме ІМ (коефіцієнт ризику 1,11 для ІАПФ порівняно з БРА [95% довірчий інтервал (ДІ) 0,95-1,32]), серцевої недостатності (коефіцієнт ризику 1,03 [0,87-1,24]), інсульту (коефіцієнт ризику 1,07 [0,91-1,27]), комбінованих серцево-судинних подій (коефіцієнт ризику 1,06 [0,90-1,25]). Одночасно БРА мали кращий профіль безпеки: значно нижчий ризик ангіоневротичного набряку, кашлю, панкреатиту та шлунково-кишкової кровотечі [21]. Пацієнти в нашому дослідженні отримували сучасне лікування АГ, але в більшості не досягали оптимального контролю АТ. З огляду на отримані дані пацієнтам до подвійної комбінації ІАПФ/БРА з діуретиком додавали БКК. Результати нашого дослідження підтверджують думку про те, що потрібна комбінована терапія є ефективнішою, ніж подвійна антигіпертензивна терапія [9]. Використання потрібної комбінації дало змогу досягти оптимального рівня АТ у 69% пацієнтів за даними офісних вимірювань і в 54% за даними ДМАТ. Поєднуючи три антигіпертензивні препарати зі взаємодоповнювальними механізмами дії, потрібна комбінована антигіпертензивна терапія впливає на численні шляхи, що беруть участь у регуляції АТ, підвищуючи її загальну ефективність, особливо в пацієнтів, які мають багато супутніх факторів ССР і коморбідних захворювань. Незалежно від того, який препарат (амлодипін чи лерканідипін) отримували наші пацієнти додатково до подвійної комбінації при зіставних середніх дозах амлодипіну та лерканідипіну, вплив на рівень АТ суттєво не відрізнявся. Зіставну антигіпертензивну ефективність підтверджено в інших дослідженнях за участю пацієнтів з АГ [22]. Одне з останніх досліджень, яке було проведене в Кореї із залученням 6250 пацієнтів з АГ, визнало відсутність відмінностей у контролі АТ протягом трирічного періоду спостереження [22]. У цьому ж дослідженні було вивчено частоту МАСЕ, яка охоплювала смерть від ССЗ, ІМ, інсульт, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та коронарну

реваскуляризацію. Отриманий аналіз засвідчив, що частота МАСЕ між групами лерканідипіну й амлодипіну статистично значуще не відрізнялася та становила, відповідно, 2,8 та 4,1% (p=0,11). Пацієнти в когорті лерканідипіну мали більшу поширеність ЦД, гіперліпідемії, хронічної хвороби нирок; ССР, оцінений за допомогою SCORE2/SCORE2-OP, також був вищим порівняно з групою амлодипіну. Автори зазначили, що лерканідипін має аналогічну з амлодипіном ефективність у запобіганні серцево-судинним подіям, навіть у пацієнтів з вищим профілем ССР. Головним чинником неоптимального контролю АТ визнано недостатню прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії. Застосування антигіпертензивних препаратів іноді супроводжується розвитком ПЕ, що може призводити до погіршення прихильності до лікування. У дослідженні за участю 514 пацієнтів з АГ встановлено, що особи, які отримували 1, 2, 3, 4 препарати для контролю АТ, звітували про побічні реакції в 13; 27,6; 26,7 та 22,0% випадків. Частота розвитку побічних явищ зростала пропорційно збільшенню кількості застосованих антигіпертензивних препаратів. За використання діуретиків побічні реакції були зареєстровані у 27,9% пацієнтів, за прийому БКК – у 26,8%, ІАПФ – у 26,8%. Як наслідок, 49,5% осіб припинили антигіпертензивну терапію або потребували її заміни [23]. У нашому дослідженні переносимість лікування з БКК розцінено як хороша, частота виявлення побічних явищ становила лише 5,7%. Додавання лерканідипіну супроводжувалося в 3,4 раза нижчим відсотком виникнення побічних реакцій, аніж за використання амлодипіну, в тому числі повне скасування БКК через побічні ефекти спостерігалось в 4% пацієнтів на тлі лікування амлодипіну та лише в 1% осіб, яким було додано лерканідипін. Найчастішим побічним явищем при застосуванні БКК, який впливає на прихильність до лікування, є набряк гомілок. Набряк гомілок, пов'язаний із прийомом БКК, спричинений змінами капілярного тиску, що призводить до витоку рідини в інтерстицій і з'являється не через затримку води, не піддається лікуванню діуретиками. У нашому дослідженні периферичні набряки спостерігалися в 6,5 раза частіше при застосуванні амлодипіну, ніж при лікуванні лерканідипіном. Наші результати підтвердили одне з численних досліджень [24], у якому амлодипін мав значно (p<0,001) вищу частоту набряків стопи (19%) порівняно з лерканідипіном (9%). Метааналіз 2022 року підтвердив високий ризик виникнення периферичних набряків при використанні амлодипіну порівняно з плацебо (відносний ризик (ВР) 3,34; 95% ДІ 2,08-5,37). Водночас лерканідипін мав меншу ймовірність розвитку набряків гомілок і не було встановлено статистичної значущості між лерканідипіном і плацебо (ВР 1,27; 95% ДІ 0,48-3,33) [25].

Сучасні європейські рекомендації щодо АГ стверджують, що потрібна комбінація має бути ефективною в приблизно 90% пацієнтів [9]. Можливо, використання

потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів з меншою ймовірністю виникнення ПЕ значно покращить прихильність пацієнтів до лікування, нагадування про необхідність модифікації способу життя доповнить медикаментозну терапію та допоможе досягти цільових рівнів АТ.

Висновки

- 1 Пацієнти з АГ, залучені в дослідження, характеризувалися значною поширеністю таких факторів ССР, як ожиріння (38,6%), куріння (27,9%) та недостатня фізична активність (31,2%). При цьому суттєво вищий відсоток куріння та вживання алкоголю було зареєстровано серед чоловіків, натомість нижчий рівень фізичної активності – серед жінок.
- 2 У дослідженій когорті пацієнтів з АГ супутній ЦД 2 типу мала практично чверть пацієнтів, перенесений інсульт / ТІА – 8,7%, ІМ/реваскуляризацію – 8,3%. При цьому статинотерапію отримували 53,2% обстежених, а антитромбоцитарні препарати – 64,7%.
- 3 У структурі антигіпертензивної терапії домінували комбінації ІАПФ з тіазидним/тіазидоподібним діуретиком – 42,7%, ІАПФ із БКК – 6,4%. БРА частіше призначалися в комбінації з діуретиком – 31,4%, з БКК – 9,4%. Поміж інших комбінацій частіше використовували ІАПФ з бета-блокатором – 9%. У призначеннях переважали фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, їх частка сягала 84,5%.
- 4 Додавання БКК до неефективної подвійної комбінації суттєво поліпшило контроль АТ: цільового рівня офісного АТ вдалося досягти в 69,1% пацієнтів; оптимального цільового значення «домашнього» АТ – у 54,3% пацієнтів.
- 5 Лерканідипін і амлодипін продемонстрували зіставну антигіпертензивну ефективність: зниження офісного САТ/ДАТ становило, відповідно, 27,8/11,7 та 26,5/10,4 мм рт. ст. (p>0,05). Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ за даними офісних і домашніх вимірювань, також не відрізнялася під впливом лерканідипіну й амлодипіну.
- 6 Лерканідипін порівняно з амлодипіном продемонстрував кращий профіль переносимості: частота розвитку ПЕ при лікуванні лерканідипіном була суттєво нижчою, ніж при використанні амлодипіну (відповідно, 3,6 та 12,3%). Набряки гомілок спостерігали в 6,5 раза частіше під впливом амлодипіну, ніж лерканідипіну.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження «ФАКТОР-дуо». Дослідження проведено за підтримки фармацевтичної компанії «Київський вітамінний завод».

Український кардіологічний журнал.
2024; 31 (4): 23-34. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.2334>.

* Список лікарів – учасників дослідження «ФАКТОР-дуо»

Анімова Н.І. (Дніпро), Андрусак М.І. (Київ), Анініна Т.М. (Самар), Антонієвська Н.В. (Ірпінь), Архіпова А.О. (Київ), Баранова О.Є. (Київ), Батушкін В.В. (Київ), Беренга О.І. (Кам'янське), Бойко Т.В. (Київ), Бондаренко Р.Ю. (Івано-Франківськ), Вайда У.С. (Львів), Габрель А.В. (Київ), Голованова А.В. (Київ), Гаровцова М.В. (Київ), Гринь Л.П. (Київ), Грищенко Л.В. (Чернігів), Гуцул О.І. (Львів), Діденко О.З. (Львів), Дудко І.В. (Запоріжжя), Зинич Р.О. (Львів), Катаєва Ю.В. (Володимир), Квятковська П.О. (Запоріжжя), Клішко І.Ф. (Запоріжжя), Коміно О.В. (Київ), Коцаба Н.В. (Дніпро), Кремена К.М. (Дніпро), Кухарь К.О. (Дніпро), Кушнерик Ю.В. (Київ), Кушнір Л.В. (Дніпро), Левченко І.О. (Київ), Лісовська Л.О. (Дніпро), Лозін Н.Б. (Тернопіль), Манарова А.О. (Київ), Мажарівська К.М. (Київ), Нестеренко Л.О. (Київ), Онікій І.І. (Кременчук), Оренчук Т.В. (Червоноград), Парфенюк Р.М. (Хмельницький), Пелух Є.С. (Дніпро), Письменна Ю.А. (Дніпро), Плахотна Т.В. (Київ), Пронічук Ю.М. (Біла Церква), Радецька В.П. (Хмельницький), Самбір О.В. (Київ), Сарай С.О. (Дніпро), Стельмах О.Я. (Золочів), Талаш С.В. (Тернопіль), Тетерук А.С. (Київ), Ткаченко Т.М. (Павлоград), Химко Н.Р. (Львів), Хромуляк А.В. (Шумськ), Хрустальова Л.О. (Дніпро), Ціва Т.А. (Київ), Чевчик К.О. (Київ), Чепесак Л.Я. (Тернопіль), Чубата С.І. (Дніпро), Шарупіч Ю.П. (Київ), Шкутенко Ю.Є. (Дніпро), Шумейко Н.О. (Павлоград), Юрченко Л.В. (Бровари)



О.М. Охотнікова

Раціональна муколітична терапія як ключовий елемент лікувальної стратегії захворювань респіраторного тракту

Синдром обструкції дихальних шляхів у практиці інтерніста зустрічається надзвичайно часто, що зумовлено розмаїттям причин його розвитку, а тому пояснює труднощі його диференційної діагностики. Це патологічний стан, що виникає внаслідок порушення прохідності дихальних шляхів із подальшим зростанням спротиву потоку повітря під час вентиляції і характеризується епізодами задишки в результаті запальної інфільтрації, бронхоконстрикції (бронхообструкції), гіперсекреції та дискринії підслизових залоз, набряку і гіперплазії слизової оболонки дихальних шляхів. З біологічної точки зору обструкція дихальних шляхів є захисно-приспосувальним механізмом, який запобігає проникненню різних чужорідних агентів, у т. ч. інфекційних патогенів та алергенів, у більш глибокі відділи легень (аж до альвеол), таким чином запобігаючи розвитку пневмонії. Виявлення причин і ліквідація обструкції дихальних шляхів, включаючи бронхообструкцію, – ключовий момент у діагностичних і терапевтичних алгоритмах багатьох захворювань респіраторного тракту. Відомо, що виділення слизу є першою лінією захисту будь-якого, в т. ч. респіраторного, епітелію організму людини від небезпечних патогенів. Слиз містить імуноглобуліни, різноманітні глікопротеїни та навіть антибактеріальні ферменти, які протидіють росту і розмноженню мікроорганізмів, а також утворенню біоплівки.

Слизовий шар достатньої товщини становить також фізичний бар'єр, що запобігає проникненню подразнювальних речовин і втраті рідини. Кількість слизу, яку виділяють клітини епітелію дихальних шляхів, суворо регулюється. Аналогічно регулюється і кліренс слизу за допомогою мукоциліарного транспорту з подальшим відкашлюванням. Однак за низки патологічних станів мукорегуляція порушується і виникає гіперсекреція слизу, з якою неспроможний впоратися фізіологічний мукоциліарний транспорт. Надмірна кількість слизу накопичується, утворюючи своєрідні пробки, на що епітелій дихальних шляхів відповідає вивільненням запальних медіаторів, щоб розчинити ці пробки. Нерідко такий механізм захисту лише погіршує ситуацію, оскільки в'язкість слизу наростає, кліренс ще більше погіршується, а запалення переходить із фізіологічного в патологічне. Застояний у дихальних шляхах слиз – ідеальне середовище для розмноження бактерій, у т. ч. *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Відповіддю на бактерійну колонізацію є посилене виділення слизу та прозапальних медіаторів, що закриває хибне коло респіраторних патологій. Саме тому лікування більшості респіраторних захворювань передбачає регуляцію секреції та кліренсу слизу із застосуванням муколітичної терапії для зниження в'язкості слизу й полегшення його відходження (Gupta R., Wadhwa R., 2023).

Гіпертонічний розчин натрію хлориду: багатогранність механізмів дії

Мукоактивні агенти розподіляють на декілька класів препаратів залежно від механізму дії: муколітики, експекторанти, мукокінетики, модифікатори іонного транспорту тощо. Цінним мукоактивним засобом є гіпертонічний розчин натрію хлориду (ГРХ), який складно класифікувати за цим принципом через багатогранність механізмів дії (Elkins M.R., Bye P.T.P., 2011). Так, ГРХ руйнує іонні зв'язки слизових гелів, значно зменшуючи в'язкість слизу, в т. ч. у разі муковісцидозу. Експериментальні дослідження продемонстрували, що застосування ГРХ асоціюється з покращенням транспорту слизу (Wills P.J. et al., 1995; 1997). Крім того, ГРХ дисоціює ДНК від мукопротеїнів, що дозволяє природним протеолітичним ферментам руйнувати ці мукопротеїни. Своєю чергою, мукокінетичний ефект ГРХ полягає у здатності

цього розчину стати тригером кашлю, отже, відбувається посилення видалення слизу шляхом відкашлювання (Elkins M.R., Bye P.T.P., 2011; Donaldson S.H. et al., 2006). Крім мукоактивних, ГРХ притаманні й інші сприятливі механізми дії. Так, ГРХ протидіє утворенню біоплівки (продемонстровано для *Pseudomonas aeruginosa*) та продукуванню факторів вірулентності, а також підвищує вироблення в дихальних шляхах глутатіону та тіоціанату – двох природних тиолів, що чинять антиоксидантну дію (Murray T.S., 2010; Gould N.S., 2010).

ГРХ притаманна й осмоактивна експекторантна дія: цей розчин осмотично «притягує» воду в слизовий шар і саму товщу стінки дихальних шляхів, покращуючи її зволоженість та полегшуючи відходження слизу (рис.) (Elkins M.R., Bye P.T.P., 2011).

Переваги ГРХ: дані доказової медицини

У німецькій медичній практиці широко застосовується концепція Atemwegpflege (догляд за дихальними шляхами), яка передбачає належне зволоження дихальних шляхів за допомогою назальних спреїв або небулізації розчину натрію хлориду в різних концентраціях. Особливого розвитку ця лікувально-профілактична концепція набула в часи коронавірусної хвороби (COVID-19). Аналіз літературних даних виявив, що назальні спреї або небулізація розчину натрію хлориду зменшують вірусне навантаження, отже, й інтенсивність розповсюдження вірусу, крім того, вони полегшують симптоми застуди та навіть усувають тривожність, асоційовану з респіраторним захворюванням (Huijghebaert S. et al., 2021). Розчини натрію хлориду різної концентрації дозозалежно пригнічують реплікацію вірусів SARS-CoV-2, розпочинаючи з концентрації 0,6%. ГРХ із концентрацією $\geq 1,5\%$ на 100% пригнічує реплікацію вірусів. Механізм цього ефекту остаточно не з'ясований; імовірно, вагому роль відіграють гіперосмотичний стрес і деполіаризація клітин організму-господаря (Machado R. et al., 2020).

Інгаляції ГРХ дозволяють достовірно збільшити відходження слизу в осіб із муковісцидозом, водночас покращуючи суб'єктивну оцінку самопочуття пацієнтів (Riedler J. et al., 1996). В іншому дослідженні вже через 2 тиж було зафіксовано вираженіше покращення об'єму фіксованого видиху за 1 с у пацієнтів із муковісцидозом на тлі ГРХ порівняно із фізіологічним



Рис. Механізми дії ГРХ

розчином натрію хлориду: на 15 проти 3% (Eng P.A. et al., 1996). M.R. Elkins і співавт. (2006) виявили, що краща функція легень після лікування ГРХ зберігалася і через 48 тиж. Автори відзначили й інші переваги ГРХ над 0,9% розчином натрію хлориду, а саме зменшення кількості та тривалості загострень муковісцидозу, зменшення кількості днів, у які пацієнт змушений уникати звичної діяльності через хворобу, покращення якості життя, вираженіше полегшення відкашлювання слизу.

ГРХ – ефективний муколітик і за бронхоектатичної хвороби, яка не асоційована з муковісцидозом. Додавання небулізації ГРХ (3%) до інгаляції 200 мкг салбутамолу після 8-тижневого курсу лікування забезпечувало достовірно вищі показники об'єму форсованого видиху за 1 с і форсованої життєвої ємності легень. Пацієнтам, які отримували комплексне лікування із застосуванням ГРХ, також була притаманна менша кількість загострень (Anuradha K.W.D.A. et al., 2020).

Продемонстровано, що застосування небулізованого ГРХ асоціюється зі зменшенням тривалості стаціонарного лікування та покращенням оцінки за шкалами

тяжкості респіраторних хвороб (Flores-Gonzalez J.C. et al., 2015). Так, A. Mandelberg і співавт. (2003) порівняли ефективність епінефрину в поєднанні з ГРХ та фізіологічним розчином у дітей з вірусним бронхіолітом. У групі 0,9% розчину натрію хлориду клінічне покращення на 1-й, 2-й та 3-й день госпіталізації виявилось незначним; натомість у групі ГРХ спостерігалося достовірне поліпшення стану (на 7,3; 8,9 та 10% за шкалою клінічної оцінки тяжкості бронхіоліту). Застосування ГРХ зменшувало тривалість стаціонарного лікування на 25% ($3 \pm 1,2$ дня в групі ГРХ і $4 \pm 1,9$ дня в групі фізіологічного розчину; $p < 0,05$).

L. Zhang і співавт. (2008) провели метааналіз 7 досліджень ($n=581$), присвячений застосуванню ГРХ при нетяжкому гострому вірусному бронхіоліті. Було виявлено, що небулізація ГРХ (3%) асоціювалася з меншою на 1,16 дня тривалістю лікування в стаціонарі порівняно із групою небулізації фізіологічного розчину. ГРХ також зменшував клінічну тяжкість бронхіоліту як у стаціонарних, так і в амбулаторних хворих. Значущих побічних ефектів не спостерігалося. Аналогічні результати отримано і в новішому метааналізі (Hsieh C.-W. et al.,

2020). Цей метааналіз проводився з більшою деталізацією; автори з'ясували, що застосування ГРНХ не лише зменшує респіраторний дистрес і знижує частоту та тривалість стаціонарного лікування, а й покращує сон (у середньому пацієнти, яким проводилася небулізація ГРНХ, спали на 1,72 год/ніч довше та в 5 разів рідше прокидалися). Всі виявлені побічні ефекти мали незначну тяжкість, минали самостійно та не потребували відміни ГРНХ.

Останній Кокранівський огляд (2023), присвячений порівнянню небулізацій фізіологічного та гіпертонічного розчину при гострому бронхіоліті, свідчить про те, що ГРНХ зменшує імовірність госпіталізації на 13%, а тривалість стаціонарного лікування – на 10 год (Zhang L. et al., 2023). Окремою перевагою небулізації ГРНХ за гострого бронхіоліту в дітей є висока фармакоеконічна доцільність цього методу (Gupta H.V. et al., 2016).

В одноцентровому сліпому проспективному рандомізованому дослідженні K. Patel і співавт. (2017) брали участь пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), яким проводилася небулізація альбутеролу в поєднанні з ГРНХ або фізіологічним розчином. Додатково призначалися глюкокортикостероїди, антибіотики та кисень (відповідно до чинних рекомендацій GOLD). Основний критерій ефективності лікування – оцінка за модифікованою шкалою задишки Борга. В середньому оцінка за цією шкалою в пацієнтів групи ГРНХ знизилася на 1,4 бала, а в групі фізіологічного розчину – на 1,0 бала. Автори засвідчують, що ГРНХ – ефективний засіб лікування ХОЗЛ, який потребує подальших досліджень, зокрема безпосереднього порівняння з терапією альбутеролом.

У метааналізі літературних даних, представленої в консенсусі EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2020), зазначено, що додавання натрію гіалуронату до ГРНХ для небулізації забезпечує кращий (порівняно з монотерапією ГРНХ) результат, зокрема після оториноларингологічних оперативних втручань. P. Vuoprensiero та співавт. (2010) також стверджують, що додавання гіалуронової кислоти до ГРНХ покращує переносимість останнього та зменшує відчуття солоності розчину, яке може не подобатися деяким пацієнтам. Гіалуронової кислоти притаманна унікальна здатність затримувати значну кількість молекул води. При інгаляції гіалуронова кислота запобігає бронхообструкції та виділенню прозапальних медіаторів, усуває гіперреактивність бронхів, а також за рахунок антиадгезивної дії руйнує мікробні біоплівки, що сприяють хронізації інфекцій. Додавання гіалуронової кислоти до ГРНХ надає можливість зменшити кількість та вираженість побічних ефектів сольового розчину, а саме кашлю, епізодів бронхообструкції, подразнення горла (Garantziotis S. et al., 2016; Gavina M. et al., 2013; Lamas A. et al., 2016; Furnari M.L. et al., 2012). L. Maiz і співавт. (2018) також доводять доцільність включення гіалуронової кислоти до небулізаційного ГРНХ: у дослідженні цих авторів 2/3 пацієнтів, котрі не переносили ГРНХ, не мали жодних проблем із толерантністю до ГРНХ у поєднанні з гіалуронатом і змогли успішно закінчити 4-тижневий курс лікування. Здатність гіалуронової кислоти покращувати переносимість ГРНХ було підтверджено і в нещодавньому масштабному системному огляді й метааналізі S. Arshid та співавт. (2023). Саме тому доцільно застосовувати ГРНХ у складі комплексних препаратів, які містять також гіалуронат. Це забезпечує додаткове зволоження поверхні слизової оболонки дихальних шляхів і дозволяє покращити прихильність пацієнтів до лікування, що є особливо важливим у разі хронічних хвороб.

Лорде (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) – стерильний розчин для інгаляційного та інтраназального введення, що полегшує дихання шляхом розрідження та поліпшення виведення секрету слизової оболонки верхніх

і нижніх дихальних шляхів у пацієнтів із запальними захворюваннями органів дихання за рахунок осмотичного ефекту. Активними складниками Лорде є ГРНХ (3%) – натуральний та безпечний інгаляційний муколітик, а також гіалуронова кислота – засіб для додаткового пом'якшення і зволоження слизової оболонки, а також зменшення потенційної подразнювальної дії ГРНХ під час інгаляції. Насамперед Лорде показаний хворим із кашлем при ларингіті, трахеїтах, муковісцидозі, бронхітах і бронхіолітах, бронхоектатичній хворобі, ХОЗЛ. Окрім того, Лорде успішно застосовується при гострих і хронічних захворюваннях носоглотки, носової порожнини та приносних пазух, гіпертрофії аденоїдів у дітей, цілорічному й сезонному алергічному риніті для зменшення набряку слизової оболонки дихальних шляхів, розрідження секрету, полегшення дихання.

Висновки

- 1 Ефективність гіпертонічного (3%) розчину натрію хлориду як монопрепарату, так і в комбінації з гіалуроновою кислотою в комплексній терапії захворювань органів дихання полягає в значному поліпшенні дренажної функції бронхів, а отже, й швидшій евакуації мокротиння та одужанні дитини.
- 2 Застосування препаратів ГРНХ (3%) і Лорде також сприяє ефективності комплексної терапії та скорочує перебіг захворювання і термін перебування дітей у стаціонарі.
- 3 Небулайзерна терапія комбінованим препаратом (3% розчином натрію хлориду в поєднанні з гіалуронатом натрію (Лорде) завдяки його зволожувальній і регенеруючій дії забезпечує швидший і вираженіший ефект, зменшує негативні ефекти інших інгальованих медикаментів, що робить перспективним використання цього засобу і при захворюваннях зі значною бронхообструкцією, включаючи бронхіальну астму та муковісцидоз у дорослих і дітей, навіть у дітей першого року життя.
- 4 Значними перевагами ГРНХ і Лорде є безпека і зручність застосування у хворих різних вікових груп, у т. ч. немовлят.



КАШЕЛЬ?

ЛІКУЙ РЕСПІРАТОРНО - ІНГАЛЮЙ ЛОРДЕ

ЛОРДЕ - ПРЯМИЙ ШЛЯХ ДО ВИВЕДЕННЯ МОКРОТИННЯ

**ПОТРАПЛЯЄ ОДРАЗУ В ЛЕГЕНІ,
ПОЛЕГШЕННЯ МОЖНА ВІДЧУТИ
ВЖЕ ПІД ЧАС ІНГАЛЯЦІЇ! ¹**



СТИСЛА ІНСТРУКЦІЯ:

LORDE® hyal – інгаляційний муколітик. Містить тільки натуральні компоненти: розчин натрію хлориду 3% та гіалуронову кислоту 0,1%. Розчин натрію хлорид при інгаляційному введенні сприяє швидкому розрідженню та виведенню мокротиння, а гіалуронова кислота зволожує слизові, надає заспокійливу дію на роздратовану слизову, яка часто стає причиною болісного кашлю. LORDE® hyal показаний при таких захворюваннях дихальних шляхів як бронхіт, бронхіоліт, хронічне обструктивне захворювання легень та ін.

Склад: 1 мл розчину містить: Гіалуронат натрію 1,0 мг; Натрію хлорид 30,0 мг.

1. Застосування розчину Лорде Гіпер в небулайзерній терапії пацієнтів пульмонологічного профілю С.В. Коваленко / Здоров'я України № 22 (395), 2016

Реклама виробу медичного призначення. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією. Лорде гіаль. Декларація про відповідність No166-2019.

Виробник ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108, тел. (044) 281-01-01.



Новий мікрофон може сприяти створенню повністю внутрішніх кохлеарних імплантатів

За даними Національного інституту здоров'я, кохлеарні імплантати, крихітні електронні пристрої, які можуть забезпечувати відчуття звуку для людей із патологіями слухового апарату, допомогли покращити слух понад 1 млн людей у всьому світі. Однак сьогодні вони імплантуються лише частково та працюють за допомогою обладнання, яке зазвичай розташовується зовні. Ці компоненти пристрою обмежують можливості користувачів, наприклад, плавати, займатися спортом або спати, тому вчені активно працюють над створенням повністю внутрішніх кохлеарних імплантатів.

На шляху до створення такого імплантату міждисциплінарна група дослідників із Массачусетського університету, Гарвардської медичної школи та Колумбійського університету створила імплантований мікрофон, який працює так само добре, як і комерційні зовнішні мікрофони слухових апаратів. Саме мікрофон залишається однією з найбільших перешкод на шляху до впровадження повністю внутрішнього кохлеарного імплантату. Цей крихітний мікрофон – датчик, виготовлений із біосумісного п'єзоелектричного матеріалу, – вимірює незначні рухи на нижній ділянці барабанної перетинки, генерує електричний заряд при стисненні або розтягуванні. Аби максимізувати продуктивність пристрою, команда також розробила підсилювач, який покращує сигнал. Цю роботу було розпочато понад 10 років тому; зараз команда вчених чекає на подальше вдосконалення та тестування винаходу. Дослідники випробували мікрофон на людських вушних кісточках і виявили, що винахід надійно працює у межах інтенсивності та частотного діапазону людської мови.

Учені створили UmboMic – трикутний датчик руху (3×3 мм), що складається із двох шарів біосумісного п'єзоелектричного матеріалу – полівінілідендифторид (PVDF). Шари PVDF затиснуті з обох боків гнучкої друкованої плати, утворюючи мікрофон розміром із рисове зерно, тобто завтовшки 200 мкм (розмір двох людських волосин). Вузкий наконечник UmboMic прилягатиме до пупка барабанної перетинки (umbo) – конусоподібного заглиблення в її центрі. Коли пупок вібрує та натискає на п'єзоелектричний матеріал, шари PVDF згинаються і генерують електричні заряди, що вимірюються електродами в шарі друкованої плати.

Джерело: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6439/ad5c6d>

Рідкісна трансплантація гортані допомогла хворому відновити здатність говорити

До чоловіка з Массачусетсу повернувся голос після того, як хірурги видалили його уражену раком гортань і замінили її донорською. Така трансплантація надзвичайно рідкісна; зазвичай не є варіантом для онкохворих. Марті Кедіан – лише третя людина в США, якій зробили повну пересадку гортані; схожі операції було проведено багато років тому. Хірурги із клініки Мейо в Аризоні запропонували Кедіану трансплантацію в рамках нового клінічного випробування, спрямованого на те, щоб така операція була доступна більшій кількості пацієнтів, у т. ч. хворим на рак, що є найпоширенішим варіантом втрати гортані.

Гортань більше відома як одна зі складових голосового апарату; вона життєво важлива для дихання та ковтання. Стулки м'язової тканини (голосові зв'язки) відкриваються, аби пропускати повітря до легень, а закриваються, щоб запобігти потраплянню їжі чи напоїв до дихальних шляхів; вони можуть вібрувати, коли повітря проштовхується крізь них, аби створити звуки. За оцінками Американського онкологічного товариства, цього року в понад 12,5 тис. осіб буде діагностовано будь-яку форму раку гортані. Тоді як сьогодні багато людей проходять курс лікування для збереження голосу, тисячам хворих повністю видалили орган; вони дихають через трахеостомічну трубку на шиї, крім того, мають значні проблеми зі спілкуванням.

Двоє перших пацієнтів після трансплантації гортані в США – в Клівлендській клініці в 1998 році та в Каліфорнійському університеті в Девісі у 2010 році – втратили голос через травми: один після аварії на мотоциклі, другий – після ушкодження апаратом штучної вентиляції легень. Хоча це хірургічне втручання забезпечило можливість нормального

мовлення для реципієнтів, лікарі не поспішають застосовувати такий метод частково через те, що люди можуть жити без гортані, натомість препарати проти відторгнення здатні спровокувати утворення нових або повторних пухлин. Іншою перешкодою є складнощі з гарантуванням нормальної іннервації трансплантованого органа (для забезпечення можливості ковтання та здатності реципієнта розмовляти).

Десять років тому в Кедіана діагностували рідкісний рак хряща гортані. Чоловік переніс понад 10 операцій; у подальшому він потребував застосування трубки для дихання та ковтання, при цьому розмовляти він не міг. Лікарі клініки Мейо вирішили, що він є безперечним кандидатом для трансплантації гортані, оскільки його рак не розвивався швидко; особливо важливим є те, що Кедіан уже приймав ліки проти відторгнення для попередньо трансплантованої нирки.

Приблизно впродовж 10 міс шукали померлого донора зі здоровою гортанню потрібного розміру. 29 лютого 6 хірургів після видалення ракової гортані Кедіана трансплантували йому донорську, необхідні прилеглі структури (щитоподібну і парашитоподібні залози, глотку, верхню ділянку трахеї), а також крихітні кровоносні судини для живлення. Операція тривала 21 годину. З використанням нових мікрохірургічних методів лікарі з'єднали нерви, необхідні для забезпечення Кедіану можливості ковтати та користуватися голосовими зв'язками. Приблизно через 3 тиж чоловік вимовив перше слово – «Привіт!». Незабаром він знову навчився ковтати; в нього навіть зберігся бостонський акцент.

Джерело: <https://www.mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/Lott-1720450777830.pdf>

Дослідники створюють трансплантати, які копіюють людське вухо

З використанням найсучасніших методів тканинної інженерії та 3D-принтера дослідники Корнелльського університету створили точну копію вуха дорослої людини. Вони запропонували трансплантати із чітко визначеною анатомією та правильними біомеханічними властивостями для тих, хто народився із вродженою вадою розвитку вуха або втратив його.

Реконструкція вуха потребує декількох операцій та неймовірної точності. Нова технологія може запропонувати варіант, який стане реальним для тисяч людей, котрі потребують операції. Багато хірургів створюють вухо, використовуючи хрящ, видалений із ребра дитини шляхом операції, яка може бути досить болісною та залишає рубці. Отриманий трансплантат можна змоделювати так, аби він був схожий на друге вухо пацієнта, однак зазвичай він не має такої самої гнучкості.

Один із способів створити природнішу заміну вуха – використати хондроцити (клітини, які утворюють хрящ). У попередніх дослідженнях керівник відділу пластичної та реконструктивної хірургії Джейсон Спектор і його колеги використовували хондроцити тваринного походження для створення каркаса з колагену – ключового компонента хряща. На початкових стадіях розроблення ці трансплантати розвивалися успішно, проте із часом чітка топографія вуха (виступи, вигини та завитка) була втрачена, оскільки під час роботи клітини тягнуть сплетену білкову матрицю. Отже, вухо стиснулося і зменшилося наполовину. Щоб вирішити цю проблему, Дж. Спектор і його команда використовували стерилізований хрящ тваринного походження, оброблений для видалення всього, що могло зумовити імунне відторгнення. Хрящ було завантажено в спеціальні складні пластикові каркаси у формі вух, створені на 3D-принтері на основі даних пацієнта. Маленькі шматочки хряща діють як внутрішнє зміцнення для утворення нової тканини в каркасі. Як арматура, вони зміцнюють трансплантат і запобігають деформаціям.

Протягом подальших 3-6 міс структура перетворилася на хрящ, що містить тканину, яка точно повторювала анатомічні особливості вуха. Спільно зі співробітниками Школи біомедичної інженерії Мейніга були проведені біомеханічні дослідження; підтверджено, що копії мають гнучкість та еластичність, схожі на хрящ людського вуха.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706124001417?via%3Dihub>

Респіраторні інфекції: імунокомпетентні пацієнти повинні одужувати фізіологічно?

Інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) є поширеною та обтяжливою проблемою сфери охорони здоров'я; вони уражають людей різного віку в усьому світі. Відомо, що їхня частка становить до 30% усієї та до 90% інфекційної патології. Найчастіші прояви ІВДШ – тонзиліт, який характеризується запаленням мигдаликів, а також риносинусит – запалення слизової оболонки носа та приносних пазух. Це різні прояви, але водночас вони є взаємопов'язаними станами, які створюють значні проблеми для пацієнтів і систем охорони здоров'я, оскільки є причиною частих відвідувань лікаря, нераціонального призначення антибактеріальних препаратів, збільшення днів тимчасової непрацездатності. Міркуваннями про сучасні можливості ведення таких пацієнтів поділився експерт галузі, лікар-оториноларинголог, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович.



V.I. Попович

Що являє собою імунна система людини?

Давно відомо, що людський або тваринний організм, який переніс ту чи іншу інфекційну хворобу, вдруге на неї майже ніколи не хворіє. З розвитком мікробіології виявилось, що проникнення до організму збудника інфекції не завжди зумовлює захворювання. Це залежить від багатьох причин і насамперед від стану організму. За нормального стану організму виявляє активну специфічну стійкість проти того чи іншого виду інфекції. Імунна система захищає організм людини від інфекцій. Це система особливих клітин, тканин та органів, що працюють разом для захисту організму від різноманітних патогенів.

Імунітет – стан організму, за якого він протистоїть патогенним мікроорганізмам (бактеріям, вірусам, грибам), їхнім токсинам або будь-яким іншим патогенним впливам. Він ґрунтується на двох оборонних системах: неспецифічній, або природній, імунітет і специфічній, або набутий, імунітет. Ці дві системи тісно взаємопов'язані між собою.

Неспецифічний імунітет (неспецифічна резистентність) є першим на черзі для імунної відповіді; це перша лінія боротьби, котра допомагає зупинити інфекційні агенти, поки вони не спричинили розвиток захворювання. Тільки коли неспецифічний захист стає виснаженим, активується специфічний імунітет.

Специфічний імунітет використовує механізми, вибірково спрямовані проти конкретного інфекційного агента; він забезпечує не лише знищення інфекційного агента, а й імунологічну пам'ять, яка дозволяє ефективно протидіяти аналогічним агентам у майбутньому.

Неспецифічний імунітет реалізується через:

- ▶ природні бар'єри, як-от шкіра та слизові оболонки;
- ▶ фагоцитоз, у якому нейтрофіли або інші фагоцитуючі клітини поглинають і руйнують сторонніх агентів;
- ▶ запальну відповідь.

Специфічний імунітет активується через лімфоїдну систему та антигенпрезентуючі клітини.

Розрізняють такі його види:

- ◆ гуморальний імунітет, представлений різними класами антитіл, які продукуються в основному плазматичними та В-клітинами;
- ◆ клітинний імунітет, за котрого ефекторні Т-клітини (хелпери, цитотоксичні, регуляторні) продукують медіатори запалення та/або специфічно руйнують клітини-мішені.

Якою є роль слизових оболонок у розвитку запалення?

Загальна площа лімфоїдної тканини слизових оболонок людини (mucosa-associate lymphoid tissue, MALT) складає 400 м² і щодня продукує 10 л секрету та слизу, які містять фактори специфічного і частково неспецифічного імунітету. Вона діє відносно автономно, є філогенетично старішою, охоплює лімфоїдні утворення, асоційовані зі слизовою оболонкою носа, горла, шлунка, кишечника, уrogenітального тракту, бронхів, молочної та слинних залоз, – так звана MALT-система. MALT забезпечує спільну імунну відповідь усіх слизових у відповідь на контакт з антигеном у будь-якій точці слизової. Тобто спрацьовують протиінфекційний захист та індукція толерантності до неінфекційних і харчових антигенів.

Отже, слизові – це перший бар'єр на шляху проникнення антигена до внутрішнього середовища організму. Морфологічно імунна система слизових оболонок представлена розпорощеними в слизовій та підслизовому шарі лімфатичними фолікулами й окремими інтраепітеліальними імунокомпетентними клітинами, що забезпечують специфічний, а також неспецифічний імунітет.

Залежно від організованості лімфатичної тканини імунна відповідь може мати системний чи місцевий характер. Так, контакт антигена на слизових шлунково-кишковому тракту і глоткового лімфоїдного кільця спричиняє системний характер (реакція лімфоїдного кільця на глистну інвазію, дисбіоз, апендицит), а на слизовій уrogenітального тракту та кон'юнктиви – місцевий. Залежно від антигена (живий чи вбитий) імунна відповідь є сильною або слабкою.

Залежно від розташування розрізняють:

- ✓ NALT – носоглоткова лімфоїдна тканина;
- ✓ BALT – лімфоїдна тканина бронхів;
- ✓ GALT – лімфоїдна тканина шлунка;
- ✓ TALT – лімфоїдна тканина мигдаликів.

Найбільш мікробіологічно забрудненим локусом організму вважається ротоглотка, оскільки саме вона знаходиться на межі зовнішнього та внутрішнього середовища. TALT, NALT представлені скупченнями лімфоїдної тканини на перехресті дихального та травного тракту (кільце Пирогова – Вальдєра: глоткові, піднебінні, трубні мигдалики, окремі фолікули), основна функція якої полягає у синтезі sIgA, знищенні збудників за допомогою неспецифічного імунітету, сенсibiliзації лімфоцитів, активації клітинної імунної відповіді на всі види збудників та її індукції на всі слизові оболонки організму. При запальному процесі кількість лімфоїдних утворень збільшується в 10 разів.

Запалення – універсальна захисна реакція імунної системи на контакт із мікрофлорою. TALT, NALT із погляду імунології постійно перебувають у стані мінімального (фізіологічного, субклінічного) запалення, але це запалення не є підставою для діагнозу хронічного запального процесу. Якщо наявні несприятливі агресивні екзогенні та ендогенні чинники, наприклад інфекція, стресові фактори, робота імунної системи може ослаблюватися; саме тоді фізіологічне запалення переходить у клінічно значуще, яке супроводжується появою симптомів.

Чому в одних пацієнтів гострий процес закінчується повним одужанням, а в інших спостерігаються рецидиви?

Гострий тонзиліт – класичне запалення мигдаликів, спричинене різними патогенами, по суті – це вихід «мінімального», або фізіологічного, запального процесу з-під контролю. Патогенетично відбувається ушкодження епітелію лакун і лімфоїдної тканини. В умовах адекватної імунологічної реактивності організму один з основних механізмів неспецифічного імунітету – фагоцитоз – спрацьовує адекватно та елімінує патогени, а також продукти альтерації тканин. Такий фагоцитоз називається завершеним, в його результаті досягається одужання (тобто контроль над фізіологічним запаленням). Але фагоцитоз може бути незавершеним, що унеможливує елімінацію антигена, а це спричиняє персистенцію запального процесу. Найчастіше така неадекватна імунологічна реактивність зустрічається при необґрунтованому призначенні антибіотиків. При цьому також не забезпечується продукція цитокінів макрофагами, активація специфічного імунітету та природного процесу завершення запального процесу. В такий спосіб формується рекурентний процес.

Які препарати найчастіше призначають і якою є сучасна концепція лікування хворих на тонзиліт?

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ≈50% випадків призначення антибіотиків в усьому світі є необґрунтованими. Основна причина – профілактика ускладнень при небактеріальних інфекціях.

Гострий риносинусит і тонзиліт – лідери серед діагнозів за частотою призначення антибіотиків

в амбулаторних умовах (Rcoa et al., 2015). Однак більшість випадків гострого тонзиліту є небактеріальними (Gornyk et al., 2021; Eisenberg et al., 2016). Антибактеріальні препарати – засоби лише етіотропної терапії, вони не впливають на патогенез захворювання, тому за відсутності субстрату (бактерій) є не тільки неефективними, а й шкідливими.

Класичним є патогенетичний принцип лікування запалення. Із цією метою застосовують топічні й системні нестероїдні протизапальні препарати. Але ці засоби не впливають на фізіологічні механізми одужання, зокрема на неспецифічний імунітет, який реалізує свою функцію через фагоцитоз. Тому саме фізіологічний підхід, зокрема через активацію фагоцитозу, в лікуванні гострого тонзиліту – найвища технологія. З цією метою використовуються сучасні фітопрепарати, які активують фагоцитоз і характеризуються доведеною протизапальною ефективністю.

Саме тому розвиток сучасної фітомецицини вважається пріоритетним напрямом в оздоровленні населення, запобіганні, а також ефективному лікуванні гострих і хронічних захворювань, покращенні якості життя (WHO, 2024).

Доведений вплив на ключові патогени й ланки патогенезу при тонзиліті має BNO 1030 (Імупрет®).

Його компоненти сприяють прискоренню відновлення функції та регресії симптоматики, що сприяє зменшенню частоти необґрунтованого призначення антибіотиків (Hostanska et al., 2008; Popovych et al., 2021; Tran et al., 2021). Дослідження V. Popovych та співавт. продемонструвало достовірне зниження вираженості місцевих симптомів і поліпшення загального стану хворих на гострий тонзиліт, суттєвому, практично більше як на 65% зниженню кількості необґрунтованих призначень антибіотиків, а також достовірне зниження частоти рецидивів тонзиліту (на 66,56%) протягом року спостереження. Всі пацієнти добре перенесли фітотерапію; побічних реакцій не зафіксовано.

Висновки

Провідним механізмом неспецифічної елімінації патогенів і продуктів запалення та забезпечення фізіологічного одужання є фагоцитоз. BNO 1030 (Імупрет®) – ефективний та безпечний фітопрепарат, що забезпечує корекцію функціональних змін активності фагоцитозу в умовах запалення, сприяє фізіологічному одужанню пацієнтів із гострим тонзилітом. Саме тому BNO 1030 (Імупрет®) є принциповою альтернативою антибіотикотерапії за відсутності достовірних ознак бактеріального процесу.

Підготувала Людмила Суржко



ЗАСТУДА? ТОНЗИЛІТ? ІМУПРЕТ®



Пробуди
силу,
приховану
в тобі



Рослинний лікарський засіб
При захворюваннях дихальних шляхів
50 таблеток,
ваксити оболонкою

- ✓ Діє на кожній фазі застуди^{1,2}
- ✓ Зміцнює імунітет^{1,2}
- ✓ Сприяє швидкому одужанню³

ІМУПРЕТ® ЛІКУЄ ЗАСТУДУ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. Спосіб застосування та дози: В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви. Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю.

1. Мельникова С.Ф., Пещенченко Н.А. Імунооперуючі фітопрепарати в терапії воспалительних захворювань верхніх дихальних шляхів. Научна монографія. Київ 2013. годування груддю. Побічні ефекти: рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

2. Pflanzliches Kombinationspräparat stärkt die Abwehrfunktion. MWM Nr. 44, 2010.

3. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing Marshmallow root, Chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. V.I. Popovych, American Journal of Otolaryngology, 7, 2018.

Імупрет® краплі: РП. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. Імупрет® таблетки: РП. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Київський Залом, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

ЗУПИНЯТИСЬ НЕМАЄ ПРИЧИН!

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

ГРИБКИ



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

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин супозиторіїв. Склад: діюча речовина: повідон-йод; 1 вагінальний супозиторій містить 200 мг повідон-йоду (відповідає 18-24 мг активного йоду); допоміжні речовини: макрогол 1000. Показання. Гострі та хронічні вагінальні інфекції (кольпіт); змішані інфекції; неспецифічні інфекції (бактеріальний вагіноз, спричинений Gardnerella vaginalis); грибкові інфекції (Candida albicans); вагінальні інфекції внаслідок лікування антибіотиками та стероїдними препаратами; трихомоніаз (при необхідності слід проводити комбіноване системне лікування). Передопераційна профілактика при хірургічних операціях у піхві або діагностичних процедурах. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/02/01.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.





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

Ефективність повідон-йод-вмісних ополіскувачів у зниженні вірусного навантаження SARS-CoV-2 у верхніх відділах дихальних шляхів: огляд літератури

Наприкінці 2019 р. звичайне життя всього людства несподівано змінилося через появу нової надзвичайно контагіозної та небезпечної хвороби COVID-19, спричиненої новим коронавірусом SARS-CoV-2. Швидка поширеність SARS-CoV-2 разом із потенційним тяжким перебігом COVID-19, розвитком різноманітних ускладнень, у т. ч. багатовисхідного запального синдрому, септичного шоку та смерті, зумовили оголошення Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) пандемії, запровадження жорсткої програми вакцинації, а також запобіжних заходів (соціальне дистанціювання, масковий режим, самоізоляція, посилення особистої гігієни, обов'язкове тестування тощо).

Після приборкання пандемії COVID-19 час від часу ре-еструють спалахи захворювання, які пов'язують з виникненням мутантних штамів SARS-CoV-2. Останній спалах COVID-19 у країнах Європи, що триває донині, пояснюють появою чергових мутацій SARS-CoV-2, відомих під назвами FLiRT або FLiP [25]. Згідно з даними ВООЗ, протягом останніх 28 діб (до 1 вересня 2024 р.) у світі зареєстровано 249 849 нових випадків COVID-19, що на 29 406 випадків більше порівняно з попередніми 28 добами [25]. Очолують перелік країн із найбільшою кількістю хворих Італія (33 613 випадків) і Польща (22 023 випадки) [25]. Нині в Україні також спостерігають збільшення кількості хворих на COVID-19: зараз їхня чисельність становить 3896 осіб [25]. Саме тому знову стає актуальним питання ефективного запобігання інфікуванню SARS-CoV-2; одним із дієвих способів визнано назооральне застосування антисептиків із віруліцидною активністю через їхню властивість пригнічувати життєдіяльність SARS-CoV-2 [3, 5, 15, 31].

SARS-CoV-2: від властивостей вірусу до ролі ротової порожнини в патогенезі COVID-19

Відомо, що коронавіруси – група несегментованих РНК-вірусів, укріплених оболонкою, котрі мають сферичну форму діаметром 60-140 нм і на зовнішній оболонці яких розташовані шипові білки розміром 9-12 нм, що надають їй коронаподібного вигляду [12]. Вірус є тропним до клітин, які мають специфічні рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) та трансмембранної сериної протеази-2 (TMPRSS-2) [33]. Такі клітини переважно розташовані в легенях, але значна кількість зазначених рецепторів ідентифікована в епітеліальних клітинах язика (остистий клітинний і роговий шар, поверхневий епітелій), ясен, у слизовій оболонці порожнини рота, смакових клітинах грибоподібних сосочків, слинних залозах (протокових, ацинарних, міоепітеліальних клітинах) [33], назальній порожнині [9]. Результати систематичного огляду 10 досліджень свідчать, що найвища кількість АПФ-2-рецепторів розміщується на поверхні язика, в слизовій порожнині рота, слинних залозах та епітеліальних клітинах, тоді як TMPRSS-3, 5, 7 експресуються переважно в слинних залозах, а також епітеліально-подібних клітинах [27]. Учені підкреслюють, що рівень експресії АПФ-2-рецепторів у ротовій порожнині значно перевершує такий у легенях [13]. Зазначені особливості роблять ротову порожнину осередком найбільшого вірусного навантаження SARS-CoV-2, особливо на перших етапах інвазії вірусу до організму [18, 27]. Крім того, рот як складова ротоглотки – природне місце скупчення значної кількості бактерій та вірусів, які надходять з носа, горла, нижніх дихальних шляхів; слина, інфікована SARS-CoV-2, також може сприяти поширенню COVID-19 [12].

Установлено два шляхи передачі SARS-CoV-2. Непрямий характеризується осадженням вірусу на поверхнях після виділення його з організму під час дихання, розмови, чхання або кашлю в складі крапель розміром >5 мкм із подальшою передачею під час контакту з контамінованими предметами. Безпосередній шлях передачі (від людини до людини) можливий за умов утворення аерозолу, в складі якого наявні краплі зі збудником, розмір котрих <5 мкм. Такі краплі залишаються в повітрі протягом значного періоду часу, а також сприяють розповсюдженню вірусу на відстань >1 м [13]. Нові штами SARS-CoV-2 поширюються здебільшого в аерозолі на короткі відстані; водночас інфіковані особи виділяють значну кількість вірусів під час розмови та кашлю [32]. Протягом перших днів інфікування SARS-CoV-2 пацієнти залишаються безсимптомними, але надзвичайно заразними через розмноження та накопичення вірусу в носовій, ротовій, глотковій ділянках [12, 26]. Наявність вірусу в 91,7% зразків слини пацієнтів із COVID-19 підкреслює важливість ротової порожнини як провідного місця передачі та резервуару SARS-CoV-2 [2]. На подальших стадіях захворювання

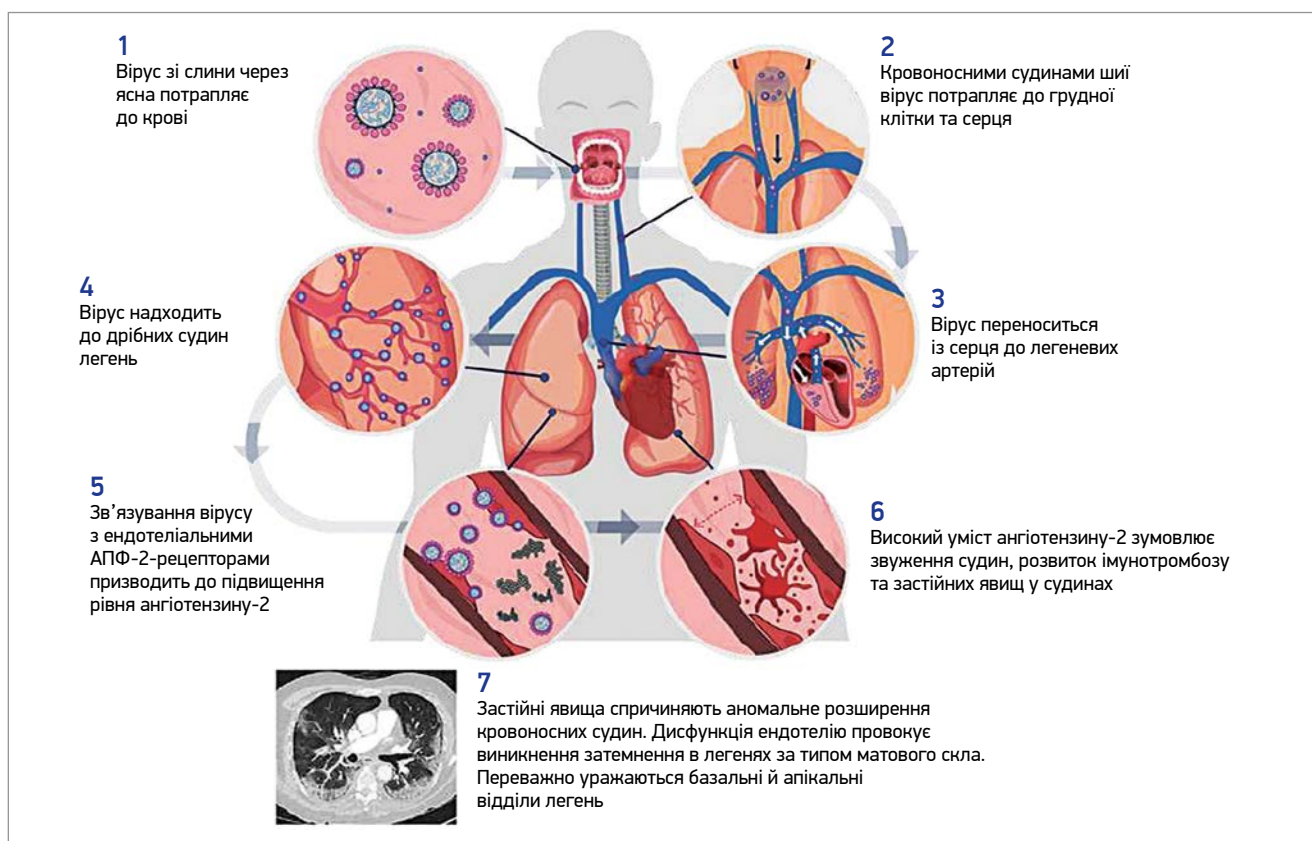


Рис. 1. Імовірна послідовність розвитку COVID-19: гіпотетична модель орально-судинно-легеневого шляху зараження [19]

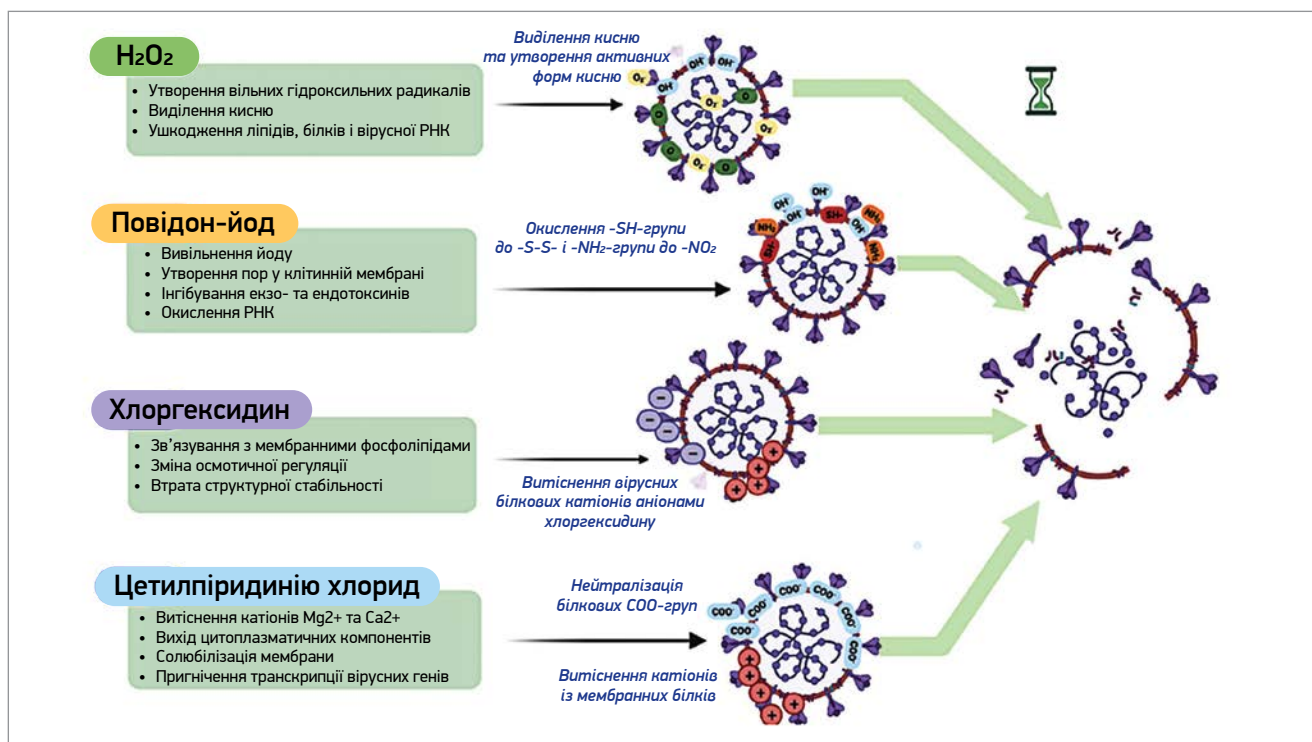


Рис. 2. Механізм дії оральних антисептиків проти SARS-CoV-2 [12]

SARS-CoV-2 швидко реплікується в нижніх дихальних шляхах із продукуванням значної кількості патогенних вірусів, які можуть передаватися повітряно-крапельним шляхом, знову потрапляючи до ротоглотки і слини [18, 26]. Завдяки таким патофізіологічним особливостям циркуляції вірусу слина містить значну кількість SARS-CoV-2, котрі потрапляють до неї з верхніх і нижніх дихальних шляхів, інфікованих слинних залоз; саме тому слина вважається надзвичайно потужним потенційним джерелом передачі вірусу [29]. Нині інфікування слизової оболонки ротової та носової порожнини розглядається як провідна ділянка патогенезу COVID-19 (рис. 1) [19].

Ороназальне застосування антисептиків як спосіб профілактики COVID-19

Вищезазначений сучасний погляд на патогенез COVID-19 докорінно змінив підхід до профілактики захворювання: зараз активно використовуються полоскання рота та інтраназальне введення антисептиків із профілактичною метою [18, 29]. Доведено, що зазначені дії допомагають зменшити вірусне навантаження в дихальних шляхах і ротовій порожнині (особливо на ранніх стадіях захворювання), тому полоскання ротоглотки

Продовження на стор. 38.



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

Ефективність повідон-йод-вмісних ополіскувачів у зниженні вірусного навантаження SARS-CoV-2 у верхніх відділах дихальних шляхів: огляд літератури

Продовження. Початок на стор. 37.

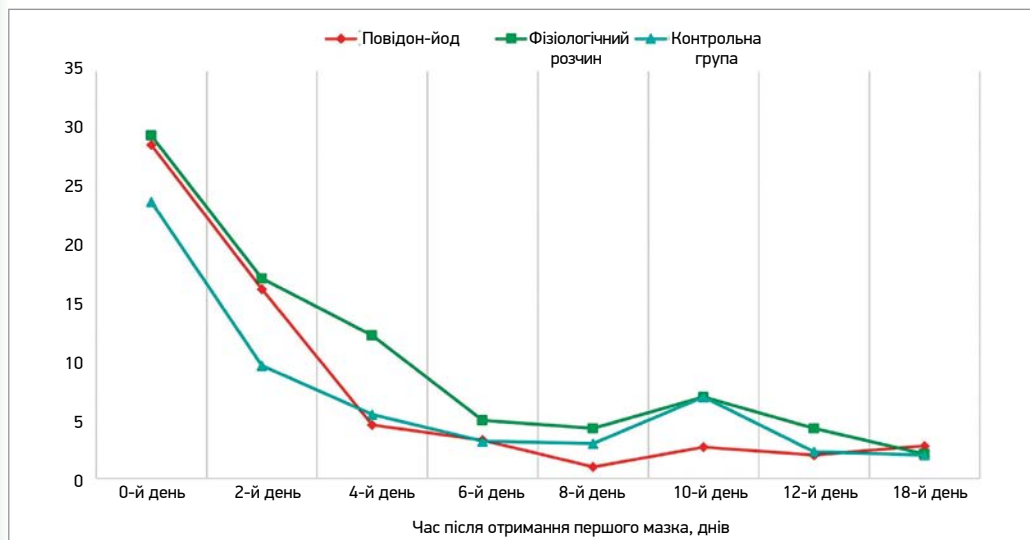


Рис. 3. Середній бал за шкалою WURS-11 в осіб, інфікованих SARS-CoV-2, на тлі полоскання ротоглотки повідон-йодом [1]

Чому потрібно використовувати	Як використовувати	Коли використовувати
<ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2 здатний проникати до організму через носота ротоглотку Віруси інфікують слизову оболонку носа, ротоглотку, слинні залози, накопичуються в слині Згодом віруси поширюються в інші органи та тканини 	<ul style="list-style-type: none"> Розвести 10 мл 10% розчину повідон-йоду в 90 мл звичайної чистої води кімнатної температури 1 ковток (15 мл) 1% розчину повідон-йоду використати для полоскання порожнини рота протягом 30 с, потім ще впродовж 30 с полоскати горло, після чого ополіскувач виплюнути За потреби – сполоснути порожнину рота чистою водою кімнатної температури Полоскання повторювати щонайменше 3 р/добу 	<ul style="list-style-type: none"> Під час подорожей, переїздів У зонах великого скупчення людей Після шопінгу в магазинах, супермаркетах Перед і після проведення медичних маніпуляцій у носота ротоглотці

визнано важливим заходом для запобігання передачі SARS-CoV-2, зменшення тяжкості / прогресування COVID-19 [2]. Нещодавно опубліковані результати декількох досліджень *in vitro*, які передбачають застосування різних антисептиків для полоскання рота з метою профілактики COVID-19: хлоргексидину [16], повідон-йоду [16, 29], перекису водню, цетилпіридинію хлориду [17], 21-26% розчину етанолу з ефірними оліями [21], хлорованої води, гіпертонічного соляного розчину [4], фізіологічного розчину [11]. Активні інгредієнти ополіскувачів мають різну віруліцидну активність через притаманні їм різноманітні механізми дії (рис. 2).

Перекис водню утворює вільні гідроксильні радикали й активні форми кисню, які реагують з ліпідами, білками та РНК; хлоргексидин зв'язується з мембранними фосфоліпідами, витісняє катіони вірусних білків шляхом аніонного обміну, сприяючи втраті структурної стабільності [12]. Цетилпіридинію хлорид витісняє катіони, нейтралізує негативні СОО-заряди білків, підвищуючи в такий спосіб проникність клітинної мембрани, зменшуючи активність транскрипції вірусу [12]. Повідон-йод, вивільнюючи йод, окислює -SH-групи до -S-S- і -NH₂-групи до -NO₂, сприяючи формуванню пор у клітинних мембранах вірусів і бактерій; також він інгібує екзо- й ендотоксини, забезпечує окислення РНК-вірусів [12]. Вивільнення вільного йоду зумовлює йодування ліпідів й окислення цитоплазматичних, мембранних сполук, що забезпечує загибель сукаріотичних, прокариотичних клітин [19].

Різнорізані провідні міжнародні установи охорони здоров'я, як-от Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC), Швейцарська стоматологічна асоціація [30], Американська стоматологічна асоціація [3], Індійська стоматологічна асоціація [15] та ВООЗ [31], рекомендують використовувати оральні антисептики як засоби, здатні знизити вірусне навантаження SARS-CoV-2, а також наполегливо пропонують їх застосовувати перед проведенням стоматологічних процедур [5]. Зазначені організації надають перевагу використанню антисептиків із доведеними віруліцидними й окислювальними властивостями (повідон-йод, перекис водню) через чутливість SARS-CoV-2 до окислення [12], пропонуючи спочатку протягом 30 с полоскати порожнину рота, потім упродовж подальших 30 с – горло; повторювати такий цикл слід щонайменше 3 р/добу [3, 5, 15, 31].

Ополіскувачі для порожнини рота vs SARS-CoV-2: в центрі уваги – повідон-йод

Серед різноманітних антисептиків, які можуть використовуватися для профілактики COVID-19, особливе місце посідає повідон-йод. Доведено, що полоскання ротоглотки розчином повідон-йоду впродовж 30 с забезпечує достовірну бактерицидну активність щодо *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* та багатогранну віруліцидну дію проти SARS-CoV-2, MERS-CoV, вірусу грипу А (H1N1), рота-вірусу вже через 15 с [7]. Зазначена противірусна активність зберігається протягом 3 год після використання [20].

За результатами різноманітних клінічних досліджень підтверджено здатність повідон-йоду інгібувати SARS-CoV-2: 3-разове полоскання порожнини рота та глотки 0,5 і 1% розчином повідон-йоду сприяє зростанню кількості порогових циклів вірусу, що свідчить про зменшення чисельності вірусних частинок у зразках, отриманих зі слизової оболонки ротоглотки [29]. Інтраназальне введення спрею повідон-йоду

забезпечує достовірне зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 в назальних мазках у хворих на COVID-19 уже на 2-4-ту добу використання порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо (p=0,028), а також сприяє зменшенню швидкості назального кліренсу життєздатного вірусу (p=0,032), повному (100%) кліренсу вірусу з ротоглотки на 5-ту добу [10].

Віруліцидна дія повідон-йоду порівнювалася з такою інших антисептиків і біологічних розчинів. Наприклад, в одному дослідженні хворих із SARS-CoV-2 рандомізували для полоскання ротоглотки 0,23% розчином повідон-йоду, 0,9% – фізіологічним розчином або розподіляли їх до контрольної групи, учасники котрої не зазнавали жодних втручань. Застосування повідон-йоду сприяло зниженню пандемічного тягаря за рахунок скорочення періоду заразності та вірусного навантаження, покращенню показників Віконсинського опитувальника симптомів верхніх дихальних шляхів-11 (WURSS-11) (рис. 3) [1]. На підставі отриманих даних учені припустили, що повідон-йод може бути потенційною альтернативою домашній ізоляції, сприяючи в такий спосіб зменшенню значного економічного та соціального тягаря [1].

В іншій роботі також наведено докази того, що повідон-йод сприяє достовірному зростанню порогових циклів SARS-CoV-2 порівняно з полосканням порожнини рота розчином хлоргексидину чи екстрактом лікарських трав; отже, повідон-йод потенційно здатний знизити швидкість передачі SARS-CoV-2 [24]. Здатність низькоконцентрованих повідон-йод-вмісних ополіскувачів зменшувати вірусне навантаження в слині продемонстрована в багатьох інших роботах: у дослідженні R. Elzein використовували 1% розчин [8], P. Sharma та співавт. констатували зниження вірусного навантаження в носота ротоглотці на тлі застосування 0,5% розчину повідон-йоду [28]. Висловлюються думки щодо доцільності профілактичного назоорального використання розчинів повідон-йоду медичним персоналом із метою зниження ризику інфікування SARS-CoV-2, особливо під час проведення діагностично-лікувальних процедур на слизових оболонках голови і шиї [28].

Висновки

Першим осередком контакту SARS-CoV-2 з організмом людини є ротоглотка, носова та ротова порожнини, які разом зі слинними залозами і слиною можуть стати резервуаром для накопичення й розмноження вірусу. Нанесення антисептиків із віруліцидними властивостями на ці поверхні сприяє зменшенню вірусного навантаження. Провідні міжнародні товариства вважають доцільним застосування антисептиків для полоскання порожнини рота через їхню достатню віруліцидну активність, економічну доступність, простоту використання.

Найоптимальнішим є назооральне застосування 1% розчину повідон-йоду, відомого в нашій країні під торговою назвою Бетадин® (Egis). Бетадину (повідон-йод) притаманна віруліцидна дія щодо широкого спектра вірусів, у т. ч. SARS-CoV-2. Бетадин® (повідон-йод) може використовуватися як засіб для термінового зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 у верхніх відділах дихальних шляхів завдяки швидкому початку віруліцидної дії та відносно тривалому її збереженню. Численні дослідження свідчать, що полоскання ротоглотки низькоконцентрованими розчинами повідон-йоду (Бетадин®) ефективно сприяє зменшенню пандемічного тягаря шляхом скорочення періоду інфекційності, вірусного навантаження та може бути потенційною альтернативою домашній ізоляції. Доведений високий профіль безпеки місцевого назоорального застосування 0,23-1,0% розчинів повідон-йоду. Повідон-йод протипоказаний при захворюваннях щитоподібної залози, проведених радіотерапії активним йодом, нирковій недостатності, під час вагітності та грудного вигодовування [35].

Бетадин® (повідон-йод) – доступний та безпечний місцевий антисептик із віруліцидною активністю, який продемонстрував обнадійливі результати в профілактиці інфікування SARS-CoV-2.

Список літератури знаходиться в редакції.

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!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com



О.В. Ромащенко, д.м.н., професор, головна наукова співробітниця відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Генітоуринарні розлади в жінок на етапі менопаузального переходу



О.В. Ромащенко

Кожному періоду життя притаманні ті чи інші характерні особливості. Є вираз «на межі часу». Його слід розуміти в аспекті зіставлення змін між минулим і сьогоденням, які постійно відбуваються з плином часу. Конфуцій влучно зазначив: «У людини два життя, і друге починається тоді, коли усвідомлюєш, що життя лише одне». Саме тому жінка, яка перетинає межу зрілої п'ятірки (вік елегантності, нових внутрішніх відчуттів, тонких нюансів і відтінків у палітрі різнобарвного світу), сприймає реальність в особливому ключі крізь призму цінності часу.

Нині в Україні на тлі драматичних подій простежується збільшення частоти клімактеричних розладів у жінок на етапі вікової перебудови. За таких умов відзначаються більш ранній період менопаузального переходу (після 40 років) і більш ранній вступ у менопаузу (після 45 років).

Згідно з критеріями STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) виділяють чотири періоди клімактерію: стан репродуктивного старіння, що супроводжує перехід до менопаузи, менопаузу, перименопаузу, постменопаузу [1].

Етап менопаузального переходу – нечіткий період часу, що охоплює останні роки репродуктивного життя жінки. Він розпочинається першими проявами порушень циклічності менструальної функції та закінчується через 1 рік після настання аменореї, тим самим визначаючи фінальний менструальний період.

Виділяють дві стадії менопаузального переходу: ранній перехід, коли циклічність менструацій переважно зберігається, з відносно невеликою кількістю перерв, і пізній перехід, коли опсоменорея стає тривалішою з інтервалами менструацій не менш як 60 днів, до досягнення фінального менструального періоду [2].

Менопаузальний перехід, спричинений глибокими репродуктивними та гормональними змінами, супроводжується переліком симптомів, які в більшості випадків спонукають жінок на цьому віковому етапі звертатися по спеціалізовану медичну допомогу [3].

В умовах сьогодення в Україні в більшості жінок починаючи із 46-47 років на тлі дефіциту статевих гормонів, переважно естрогенів, формуються якісні зміни функціонування організму у вигляді вазомоторних, психоемоційних, генітоуринарних розладів і з часом обмінних порушень.

Класичними симптомами вікової перебудови на етапі менопаузального переходу є вегетосудинні розлади, які найчастіше проявляються припливами. Тоді як у значній частині жінок припливи спостерігаються на початку описаних змін (1-2 роки), інші можуть відчувати дискомфорт упродовж десятиліть, а певна частина жінок не може позбутися їх навіть упродовж життя [4, 5].

Порушення сну поширеніші в жінок на межі 50 років порівняно з чоловіками [6]. Пригнічення настрою та підвищена тривожність трапляються частіше в умовах сьогодення порівняно з минулим серед українських жінок, вони зростають на етапі менопаузального переходу та посилюються з часом [7]. Ці симптоми часто взаємодіють між собою, тому жінки, які зазнають підвищеного психоемоційного навантаження, зазвичай відзначають сильніші й частіші припливи та погіршення сну [8].

На етапі менопаузального переходу в кожній третій пацієнтці простежуються порушення лубрикації, сухість піхви та диспареунія. На відміну від вегетосудинних розладів, проблем із настроєм і сном вагінальні симптоми не зникають самі собою без проведення необхідної терапії [9].

Клінічні підходи до вирішення цих проблем часто включають гормональну терапію, яку варто призначати на цьому віковому етапі після необхідного обстеження. Також можна використовувати негормональні та поведінкові терапевтичні стратегії [10-12]. За таких умов лікар має сприяти тому, щоб цей віковий етап був оптимальним стосовно досягнення гармонії в сприйнятті світу та себе в ньому. Діалог має бути

відвертим і ґрунтовним, із розкриттям великої кількості питань щодо перебудови в організмі жінки та своєчасного запобігання небажаним природним віковим змінам.

Чому після 50 дедалі відчутніші певні симптоми в інтимних стосунках: сухість, свербіж, інколи печіння промежини та піхви, нетримання сечі при активніших рухах, напрузі?

Природна перебудова в організмі жінки цього віку, спричинена інволютивними процесами з боку органів репродуктивної системи, проявляється в значній частині жінок дезадаптацією (нервово-психічними, вегетосудинними, обмінно-трофічними розладами) на тлі формування та досягнення певного якісного рівня дефіциту естрогенів і андрогенів [13-15].

Цікавою є статистична довідка: вегетосудинні розлади, що супроводжуються, наприклад, припливами від часу настання менопаузи, мають 70-75% жінок Європи та США й лише 5-18% – Південно-Східної Азії, Японії. Водночас генітоуринарні менопаузальні розлади (комплекс симптомів, які свідчать про формування вторинних ускладнень на тлі атрофічних і дистрофічних змін в естрогенозалежних тканинах і структурах нижньої третини сечостатевого тракту – сечовому міхурі, уретрі, піхві, а також у зв'язковому апараті малого таза й м'язаз тазового дна) трапляються майже з однаковою частотою серед жінок планети: в кожній третій від самого початку якісної вікової перебудови та майже в усіх – через 5 років [16, 17].

За періодом вікової перебудови такі розлади відносять до середньочасових, вони характеризуються порушенням проліферативних процесів піхвового епітелію, зменшенням мітотичної активності епітеліальних клітин, зміною чутливості рецепторного апарату на тлі вікового дефіциту естрогенів і андрогенів. В умовах сьогодення генітоуринарні розлади з'являються на етапі менопаузального переходу (в 45-47 років) у кожній третій пацієнтки [18].

Слід зазначити, що піхва, уретра, сечовий міхур і нижня третина сечоводів мають єдине ембріональне походження. Саме таке єднання пояснює наявність чутливих рецепторів естрогенів, прогестерону й андрогенів як у слизовій оболонці, судинних сплетіннях піхви, так і в тканинах сечового міхура, уретри, а також м'язаз і зв'язковому апараті малого таза.

«Старіння» сечостатевого тракту проявляється в розвитку:

- атрофічного вагініту;
- атрофічного цистоуретриту за наявності порушення контролю сечовипускання або без нього [19, 20].

Сухість і дискомфорт у геніталіях, які з'являються в значній частині жінок на етапі менопаузального переходу, з часом супроводжуються нетриманням сечі при будь-якому напруженні або навіть без нього, нічними підйомами з приводу позивів до сечовипускання та ранковою втомою через перерваний сон. За таких умов порушується традиційний життєвий уклад, виникають проблеми в спілкуванні, невдоволеність собою, яка з часом переростає в негативне сприйняття подій, депресію.

Як диференціювати симптоми менопаузи від ознак запальної хвороби геніталій?

Акушер-гінеколог має провести комплексний огляд та обстеження. Запальна хвороба геніталій із характерною клінічною симптоматикою – найчастіша проблема жінок репродуктивного віку.

Сухість, печіння, свербіж піхви, больові відчуття та дискомфорт під час статевого акту, які можуть зберігатися навіть упродовж години після його завершення, контактні кров'яністі виділення, котрі з'являються від часу менопаузи (що важливо) з притаманними для цього періоду особливостями, формуються на тлі прогресивних атрофічних змін урогенітального тракту.

Треба пам'ятати, що піхва, шийка матки, уретра, сечовий міхур і нижня третина сечоводів – єдині функціонально й анатомічно взаємопов'язані системи, які функціонують за законами молекулярно-клітинного відновлення, тому ушкодження одного органа завжди супроводжується порушенням функції іншого, тобто якщо формується атрофічний вагініт, то зазвичай він поєднується з атрофічним екзо- й ендоцервіцитом, супроводжуючись переліком урологічних розладів [21].

При огляді жінок із такими змінами спостерігається характерна картина «мовчазної атрофії»: потоншення епітелію та присінка піхви, легке ушкодження субепітеліальних судин піхви, особливо при контакті. Такі симптоми є типовими навіть для початкових стадій генітоуринарних розладів.

На тлі загальних інволютивних процесів в організмі жінки відзначаються зміни мікробіоценозу піхви та послаблення механізмів локального імунного захисту, що спрощує ушкодження урогенітального тракту інфекційними чинниками.

У процесі посилення прогресивних атрофічних змін піхви спостерігаються зменшення її об'ємного кровоплину та кровопостачання, вмісту глікогену в клітинах епітелію піхви, значне зниження вмісту молочної кислоти, зростання рН слизової оболонки піхви до 6,5-8,0 (у жінок репродуктивного віку за відсутності запального процесу з боку геніталій рН слизової оболонки піхви становить 3,8-4,2).

Залежно від ступеня естрогенового дефіциту та вікових метаболічних порушень елімінується основний компонент піхвового біотопу – лактобацили. При цьому простежується поступова колонізація піхвового біотопу як екзогенними, так і ендогенними мікроорганізмами зі збільшенням ризику висхідної інфекції. Виявлення за таких умов певних видів мікроорганізмів, у тому числі коліформної грамнегативної мікрофлори, ще не є підставою для акцентування уваги на стані вагінального мікробіоценозу.

Тобто варто враховувати формування інакших, аніж у репродуктивному віці, механізмів розвитку вторинної інфекції при атрофічних процесах у структурах сечостатевої системи. Саме тому усвідомлення прямої залежності ступеня генітоуринарних розладів від вираженості насамперед естрогенового дефіциту та метаболічних розладів у жінок у період менопаузи є принциповим моментом в обґрунтуванні підходів до призначення адекватної терапії [22].

Які підходи до усунення атрофічного цистоуретриту, атрофічного кольпіту починаючи з етапу менопаузального переходу?

Головною помилкою лікарів (акушерів-гінекологів, урологів) під час лікування різних проявів генітоуринарних розладів, а саме атрофічних вагініту та цистоуретриту, є призначення антибіотикотерапії, особливо тривалої, яка лише ускладнює стан жінки, запускаючи хибне коло проблем.

Лікування генітоуринарних розладів, не ускладнених інфекційними процесами, передбачає проведення місцевої замісної гормональної терапії (за відсутності протипоказань) [23].

Чи можна обійтися без гормональної терапії при профілактиці та лікуванні симптомів інтимних розладів у жінок менопаузального віку?

Місцеве введення естрогенів забезпечує проліферацію піхвового епітелію, збільшує синтез глікогену, відновлює популяції лактобацил у біотопі піхви, а також сприяє відновленню кислого рН піхвового вмісту. Завдяки локальній дії естрогенів покращується кровоплин стінок піхви, уретри та м'язів тазового дна, що, своєю чергою, сприяє усуненню сухості піхви, відновленню тону м'язового шару уретри та м'язів тазового дна.

Естрогени локальної дії зменшують елімінацію лактобактерій, стимулюють секрецію імуноглобулінів параретральними залозами й тим самим перешкоджають розвитку інфекції сечовивідних шляхів [24, 25].

Оптимальними препаратами першого вибору в амбулаторній гінекологічній та урологічній практиці для жінок із генітоуринарними розладами й сексуальними дисфункціями починаючи з етапу менопаузального переходу є естрогени в лікарських формах для місцевого використання, з притаманною вибірковою дією на тканини сечостатевого тракту й характерним високим профілем безпеки. До таких препаратів належать форми для місцевого використання, представлені вагінальними супозиторіями та вагінальним кремом з естріолом [26, 27].

Зважаючи на сам механізм розвитку генітоуринарних розладів у жінок у менопаузі на тлі естрогенового дефіциту, стає зрозуміло, що альтернативна негормональна терапія лише тимчасово усуває функціональні розлади урогенітального тракту. Оцінюючи ефективність місцевого використання лубрикантів із вітамінами Е, А та В, а також гіалуроновою кислотою, ми переконалися в досягненні тимчасового полегшення й нетривалого ефекту щодо зменшення атрофічних змін із боку піхви, сечовивідної системи. Їх доцільно призначати в комплексі лікування генітоуринарних розладів у поєднанні з локальними препаратами гормональної дії.

У яких випадках рекомендується місцева гормональна терапія?

Використання місцевої гормональної терапії є доцільним та обґрунтованим як із профілактичною, так і лікувальною метою.

За перших ознак естрогенового дефіциту, що проявляється ще незначними змінами з боку піхви, уретри, сечового міхура, а також у разі появи дискомфорту під час статевих стосунків уже починаючи з періоду менопаузального переходу доцільним є профілактичне використання місцевої гормональної терапії. Слід дотримуватися такого самого принципу проведення локальної гормональної терапії за умови підготовки пацієнток до запланованого хірургічного лікування (видалення під час оперативного втручання як матки, так і матки з придатками).

Усунення будь-яких генітоуринарних розладів, у тому числі змін із боку м'язового та зв'язкового апаратів органів малого таза, починаючи з етапу менопаузального переходу потребує системного призначення місцевої гормональної терапії задля збереження якості життя жінок на цьому віковому етапі.

Чому місцева гормональна терапія ефективна та необхідна починаючи з етапу менопаузального переходу?

Високоєфективним і безпечним гормональним препаратом місцевого використання є натуральний селективний естроген короткої дії естріол. Місцеве призначення препаратів зі включенням цього гормонального компонента сприяє відновленню піхвового епітелію, нормалізації мікробіоценозу піхви та рН середовища піхви, відновленню основних елементів сполучної тканини (колагену й еластину), чутливості рецепторів усього генітоуринарного

тракту. На відміну від інших естрогенів естріол є гормоном короткої дії: він не затримується в ядерних структурах епітеліоцитів і не спричиняє проліферативних змін в ендометрії, що пояснює високий ступінь безпеки навіть за тривалого використання.

Естріол позитивно впливає на різні параметри функціонування сечостатевого тракту. За його використання усуваються сухість, свербіж, подразнення піхви, порушення сечовипускання, відновлюється гармонія сексуальних стосунків [28, 29].

Чому місцеву гормональну терапію варто застосовувати постійно?

Як показали результати клінічних досліджень щодо оцінювання ефективності використання свічок з естріолом при усуненні генітоуринарних розладів у жінок у період менопаузи, що проводилися у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», перші ознаки покращення стану пацієнток спостерігалися вже через 5-7 днів від початку використання препарату. Естріол призначали за стандартною схемою: 1 вагінальний супозиторій щодня впродовж 2 тиж, надалі 2 рази на тиждень протягом подальшого періоду спостереження (12 міс). Через 2-3 тиж зафіксовано зниження показників рН слизової оболонки піхви, покращення лубрикації, показників місцевого імунітету, відновлення швидкості об'ємного кровоплину клітора та піхви до показників норми, характерної для пацієнток цієї вікової групи. Усе це сприяло досягненню психоемоційного комфорту та соціального добробуту.

У разі скасування препарату на різних етапах спостереження через 14-20 днів відзначалося відновлення початкових функціональних розладів генітоуринарного тракту.

Отже, використання естріолу для місцевої терапії дає змогу в порівняно короткі терміни досягати усунення симптомів генітоуринарних розладів, але потребує підтримки стабільного терапевтичного ефекту шляхом системного та тривалого використання [30, 31].

Менопаузальний перехід сприймається як непростий для багатьох жінок період життя. Значна частина пацієнток цього віку активні, сповнені творчих планів, у розквіті власної кар'єри та міжособистісних стосунків. При цьому вони також часто потрапляють у ситуацію, яка у світі визначається як «сендвіч-покоління», коли саме вони мають дбати про своїх дітей і батьків. Суспільство має зосередити увагу на збереженні такого важливого людського потенціалу. Акушер-гінеколог і уролог із дотриманням принципів міждисциплінарного підходу повинні своєчасно усувати генітоуринарні розлади в жінок починаючи з етапу менопаузального переходу та зберігати якість їхнього життя на високому рівні.

Література

- Santoro N. Perimenopause: from research to practice. J. Womens Health (Larchmt). 2016 Apr; 25 (4): 332-339. DOI: 10.1089/jwh.2015.5556. Epub 2015 Dec 10.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97: 1159-1168.
- Santoro N., Cedars M., Hansen K. AMH, FSH and AFC: The ABC's of ovarian reserve testing for the generalist. ACOG Update. 2015; 41.
- Freeman E.W., Sammel M.D., Sanders R.J. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. Menopause. 2014; 21: 924-932.
- Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern. Med. 2015; 175: 531-539.
- Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2011; 38: 567-586.
- Reed S.D., Lampe J.W., Qu C., et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. Menopause. 2014; 21: 153-158.
- Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. Menopause. 2012; 19: 406-412.
- Portman D.J., Gass M.L.; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Climacteric. 2014; 17: 557-563.
- Stanton R.J., Allred D.C., Ardoin S.P., et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: s1-s66.
- Somboonporn W., Panna S., Temtanakitpaisan T., Kaewrudee S., Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. Menopause. 2011; 18: 1060-1066.
- Newton K.M., Reed S.D., Guthrie K.A., et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Menopause. 2014; 21: 339-346.
- Jannini E.A., Nappi R.E. Couplepause: a new paradigm in treating sexual dysfunction during menopause and andropause. Sexual Medicine Reviews. 2018; 6 (3): 384-395. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.01.002.
- Stanton A.M., Hixon G., Nichols L.M., Meston C.M. One session of autogenic training increases acute subjective sexual arousal in premenopausal women reporting sexual arousal problems. The Journal of Sexual Medicine. 2018; 15: 64-76.
- Ромашенко О.В., Мельников С.М., Соловйов А.І., Білоголовська В.В. Профілактика та лікування генітоуринарного менопаузального синдрому в жінок з урахуванням метаболізму оксиду азоту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія: досягнення, проблеми, шляхи вирішення». 2019. С. 163-170.
- Goldstein I., Alexander J.L. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. J. Sex. Med. 2005; 3 (2): 154-165.
- Shi J., Zhang B., Choi J.Y., Gao Y.T., Li H., Lu W., Long J., Kang D., Xiang Y.B., Wen W., Park S.K., Ye X., Noh D.Y., Zheng Wang Y., Chung S., Lin X., Cai Q., Shu X.O. Age at menarche and age at natural menopause in East Asian women: a genome-wide association study. Age (Dordr). 2016 Dec; 38 (5-6): 513-523. DOI: 10.1007/s11357-016-9939-5. Epub 2016 Sep 14.
- Cavallini E., Dinaro, Giocolano A., et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. Maturitas. 2008. P. 219-225.
- Nappi R., Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. Maturitas. 2009; 63: 138-144.
- Portman D.J., Gass M.L.S. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. Journal of Sexual Medicine. 2014; 11 (12): 2865-2872.
- Versi E., Cardozo L., Studd J., et al. Urinary disorders and the menopause. Menopause. 1995; 2 (2): 89-95.
- Romashchenko O., Bilogolovska V., Melnykov S., Babych O., Myronenko N. Sexual dysfunctions in women in premenopause. The Journal of Sexual Medicine. 2018 Jul; 15 (7, suppl. 3): 296.
- Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Nappi R.E.; EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas. 2019 Jun; 124: 55-61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013.
- Kutlesic R.M., Popovic J., Stefanovic M., Vukomanovic P., Andric A., Milosevic J. Menopausal hormone therapy benefits and different forms. Med. Pregl. 2016; 69 (7-8): 247-254.
- Constantino D., Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. 2012; 12 (6): 411-416.
- Health and The North American Menopause Society. Journal of Sexual Medicine. 2014; 11 (12): 2865-2872.
- Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A. Menopause as risk factor oxidative stress. Menopause. 2012; 19: 361-367.
- Ромашенко О.В., Григоренко В.Н., Мельников С.Н., Білоголовська В.В., Мироненко Н.А. Формирование сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе и подходы к их устранению. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2020.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy; 2013 position statement of the North American Menopause Society. Menopause: NAMS. 2013; 20 (9): 888-902.
- Ромашенко О.В., Мельников С.Н., Соловйов А.І. и др. Роль метаболізму оксиду азоту в формуванні урогенітальних расстройств, женских сексуальных дисфункций и обоснование подходов к их устранению с использованием эстриола. Здоровье мужчины. 2011; 4 (39): 111-115.
- Romashchenko O.V., Solovyov A.I., Melnikov S.N., Bilogolovska V.V., Kyslova O.V. The role of metabolism of nitric oxide in the formation of female sexual dysfunctions in menopause. J. Sex. Med. 2010; 7, suppl. 6.

Дослідники виявили, що імплантація старих овоцитів у молоді фолікули може зумовити омолодження яйцеклітин

Міжнародна команда біологів і репродуктологів повідомляє, що розміщення овоциту старшої миші у фолікулі молодшої може омолодити овоцит – жіночу статеву клітину. Результати експериментів опубліковано в журналі *Nature Aging*. Попередні дослідження показали, що з віком ссавці продукують менше яйцеклітин, а ті, які вони продукують, зазвичай є нижчої якості, ніж ті, що виробляються в молодшому віці. Овоцити, котрі розвиваються в яєчнику, дозрівають у яйцеклітині, а потім вивільнюються до маткових труб.

У дослідженнях учені визначили, що у фолікулах відбулися додаткові зміни, котрі, як вони підозрювали, можуть вплинути на дозрівання овоцитів. Аби з'ясувати це, вони провели експерименти, під час яких видалили овоцити із фолікулів молодих мишей і замінили їх овоцитами старшої миші. Потім науковці перевірили якість яйцеклітин і всього майбутнього потомства.

Дослідницька група виявила, що якість овоцитів покращилася після імплантації до молодшого фолікула. Вчені підкреслили, що у хромосомах було менше аномалій, а також зазначили про покращення функції мітохондрій та експресії генів. Оскільки метаболізм овоцитів і подальших яйцеклітин покращився, вони з більшою ймовірністю зумовили вагітність, отже, і здорове потомство.

Мишенята, народжені з експериментальних яйцеклітин, були здоровішими, а потомство від старших контрольних мишей виявилось вже не таким здоровим, як народжене молодими мишами. Біологи також виявили таке: якщо вони змінюють процедуру, поміщаючи молоді овоцити в старі фолікули, овоцити старіють. Згідно з висновками, причиною омолодження старих овоцитів були зміни у трансзональних проєкціях, які з'єднують овоцити із фолікулами. Ці структури забезпечують живлення овоцитів за допомогою передачі молекул між клітинами.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s43587-024-00697-x>.

Нова методика дозволяє проводити комплексне генетичне дослідження ембріонів за допомогою лише одного тесту

Учені з Каролінського інституту (Швеція) та Маастрихтського університету (Нідерланди) розробили методику, яка дозволяє досліджувати ембріони на наявність усіх відомих генетичних аномалій за допомогою одного тесту. Новий метод є точнішим і швидшим, ніж наявні способи, що збільшує шанси на народження здорової дитини для батьків із підвищеним ризиком спадкових захворювань. Результати роботи вчених були опубліковані в *Nature Communications*.

Майбутні батьки, котрі мають ризик народження дитини із серйозним спадковим захворюванням або повторних викиднів через хромосомні аномалії, можуть обрати передімплантаційну генетичну діагностику, відому як відбір ембріонів. Під час проведення процедури ембріони перевіряються на наявність відомих генетичних аномалій, після цього здорові зразки вводять у матку. На чолі з генетиком Масудом Замані Естенкі науковці розробили техніку, яка може проаналізувати весь геном – усі гени та хромосоми – в одному тесті. Це означає, що будь-яку спадкову хворобу тепер можна виявити швидше та ефективніше.

Раніше для виявлення різних типів аномалій були потрібні декілька тестів, тобто кожна пара мала пройти окреме генетичне обстеження, щоб вирішити, яке дослідження виконати. Завдяки новому тесту, котрий може виявити всі відомі типи аномалій, попередня процедура є однаковою для всіх і набагато швидшою. Крім того, ця методика також може виявляти специфічні генетичні аномалії, тобто ті, що є у ДНК поза клітинним ядром (мітохондріальна ДНК), наприклад за синдрому MELAS. Нова методика зараз використовується в Маастрихтському університеті, єдиному центрі PGT у Нідерландах. Очікується, що схожі центри в інших країнах також запровадять цю техніку.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-51508-1>.

Інноваційна вакцина проти раку шийки матки чинить профілактичну та лікувальну дію

Вірус папіломи людини (ВПЛ) належить до родини *Papillomaviridae*, що є безоболонковими вірусами з однонитковою ДНК. Резервуар і джерело інфекції – людина; механізм передачі – контактний (переважно статевий). Передбачається, що упродовж життя із цими вірусами контактуватимуть ≈80% населення. Рак шийки матки, спричинений певними типами ВПЛ, є четвертим за поширеністю пухлинним процесом у жінок у всьому світі. Крім раку шийки матки, інфекції високого ризику також пов'язані з раком ротової порожнини, анального отвору, піхви та чоловічого статевого члена тощо.

PANHPVAX – нова вакцина проти онкогенних типів ВПЛ – розроблена, щоб допомогти збільшити рівень щеплень, особливо в країнах, що розвиваються. Для цього вчені Німецького центру дослідження раку (DKFZ) розробили абсолютно нову концепцію вакцинації. Вакцина є недорогою і захищає гризунів майже від усіх типів ВПЛ, що спричиняють новоутворення. Крім запобігання новим інфекціям, імунізація також запускає клітинну відповідь проти вже інфікованих клітин, тому також може мати терапевтичний ефект проти наявних патогенів.

Для PANHPVAX дослідники використовували невеликі фрагменти білка L2 з 8 різних типів ВПЛ. Ці фрагменти незначно відрізняються між різними типами вірусу, тому можуть спричинити неабияку імунну відповідь. Аби зробити ці білкові фрагменти імуногенними, їх вставили у відповідний каркасний білок, отриманий із мікроорганізму *Pyrococcus furiosus*. Також вірусологи використали білок E7 від ВПЛ 16 і 18 типів, який утворюється на дуже ранніх стадіях інфікування, тому є ідеальною мішенню для клітинної імунної відповіді. Поєднання двох технік не лише створює профілактичну дію, а й забезпечує терапевтичний ефект.

У доклінічних дослідженнях нова вакцина активувала нейтралізуювальні антитіла проти всіх канцерогенних ВПЛ у мишей, а також одночасно стимулювала цитотоксичні Т-клітини проти білка E7. Для подальшого вивчення перспективних властивостей PANHPVAX науковці зараз розробляють концепцію клінічного тестування вакцини.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41541-024-00914-z>.

Звичайні жирні кислоти можуть допомогти відновити здоровий вагінальний мікробіом після інфекції

Понад половина жінок у всьому світі щонайменше раз у житті має справу з бактеріальним вагінозом (БВ) – дисбалансом природних мікробів у жіночих статевих шляхах. Захворювання може спричинити зміну характеру виділень, свербіж або печіння під час сечовипускання; хоча таку патологію можна лікувати антибіотиками, вона часто рецидивує через нетривалий проміжок часу. Якщо хворобу не лікувати, це може зумовити проблеми з вагітністю та підвищений ризик інфекцій, що передаються статевим шляхом, включно із ВІЛ.

Група дослідників на чолі з Массачусетським технологічним інститутом і Гарвардським університетом виявили, що олеїнова кислота (одна з найпоширеніших жирних кислот в організмі) відновлює здоровий мікробіом після БВ. Їхні результати, опубліковані в *Cell*, демонструють, що олеїнова кислота та декілька інших ненасичених довголанцюгових жирних кислот, котрі є критично важливими компонентами клітинних мембран і мають антимикробні властивості, одночасно пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів, збільшують рівні корисних мікробів.

Жіночі статеві шляхи природно колонізовані мікробами роду *Lactobacillus*. Лікування антибіотиками може змінити баланс лактобацил у бік надлишку *Lactobacillus iners* – виду, який створює середовище, чутливіше до рецидиву БВ. Інший представник роду (*Lactobacillus crispatus*) є складовою здорової мікрофлори. Використовуючи секвенування РНК, учені виявили, що олеїнова кислота пригнічує ріст *Lactobacillus iners* й одночасно сприяє зростанню штамів *Lactobacillus crispatus*. Генетичні дослідження допомогли визначити, що кислота впливає на фермент олеатгідратазу, котрий діє на штами.

Наразі учені працюють над тим, щоб використати здобуті знання для проведення клінічних випробувань на людях. Лікування, яке сприяє нормальному балансу мікробів, одного разу може допомогти запобігти повторним інфекціям.

Джерело: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(24\)00823-7](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)00823-7).

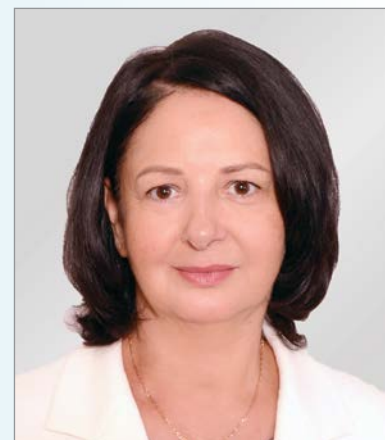
За матеріалами спеціалізованого медичного порталу [Health-ua.com](https://health-ua.com)

<https://health-ua.com>



Стрес і репродуктивне здоров'я жінки

За матеріалами науково-практичної конференції «Жінка та війна: формули виживання. Частина XX»



О.В. Горбунова

Гострим питанням практичної медицини в умовах сьогодення стало визначення характеру впливу стресу на здоров'я людини та можливі шляхи запобігання його негативним наслідкам. У рамках конференції «Жінка та війна: формули виживання» професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ольга Володимирівна Горбунова проаналізувала наукові підходи щодо визначення механізмів формування та наслідків впливу стресу на здоров'я жінки. В доповіді було зазначено, що стрес призводить до порушень гомеостазу в організмі з подальшим розвитком специфічних і неспецифічних адаптивних реакцій. Надмірна і тривала дія стресу супроводжується формуванням дистресу, котрий розглядається як основа будь-яких патологічних процесів організму людини. Стрес негативно впливає на стан здоров'я жінки, зокрема на її репродуктивну систему, тому потребує особливої уваги з боку лікарів.

Дослідження впливу стресу на здоров'я людини вже тривалий час перебуває у фокусі уваги медичного суспільства. Ще на початку минулого століття Ганс Сельє сформулював знамениту концепцію стресу, за яку в 1949 р. отримав Нобелівську премію. За його словами, лише декілька ознак дійсно характеризують будь-яку конкретну хворобу, а більшість симптомів є загальними для багатьох хвороб.

Стрес-система людини забезпечує неспецифічну адаптивну відповідь і має центральні відділи регуляції (кора півкуль головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз, лімбічна система, ретикулярна формація, тимус) та периферичні ланки, представлені наднирковими залозами, нервовими шляхами й рецепторами.

Основним результатом активації стрес-системи є збільшення секреції глюкокортикоїдів і катехоламінів (адреналіну, норадреналіну) – головних стрес-гормонів, які забезпечують мобілізацію та енергетичну підтримку роботи стрес-системи організму. Водночас спостерігається збільшення секреції соматотропіну, що активує анаболічні процеси в тканинах.

Стрес-система мобілізує функціональні системи, що відповідають за специфічну адаптацію в змінених умовах, а також координує адаптаційні процеси всього організму. За сучасними уявленнями, одночасно запускається й функціональна система, котра поєднує органи різних фізіологічних систем і відповідає за специфічну адаптивну відповідь на дію конкретного стресора. Стресовий стан охоплює функціональні системи, що забезпечують своєю саморегуляцією різні константи гомеостазу й поведінки.

Стресові чинники (або стресори) – це будь-які достатньо сильні впливи подразників середовища, що можуть спричинити порушення гомеостазу.

Стресори розрізняють за природою впливу (Соболь В.І., 2019) на:

- ▶ фізичні (спека, холод, вітер);
- ▶ хімічні (вплив вуглекислого газу, токсинів, солей);
- ▶ біологічні (інфекційні захворювання, нестача або надлишок їжі, вплив паразитів);
- ▶ соціальні (страх, небезпека, конфлікти);

та за джерелом впливу:

- ▶ зовнішні (екзогенні), наприклад травми;
- ▶ внутрішні (ендогенні), наприклад біль.

Механізм впливу стресових чинників представлено на рисунку 1.



Рис. 1. Механізм впливу стресових чинників

У відповідь на дію стресорів в організмі виникають стрес-реакції, які є складовою загального адаптаційного синдрому. Останній – це сукупність адаптивних реакцій, які виникають в організмі людини під дією стресорів і спрямовані на підтримання гомеостазу.

Серед основних ефектів загального адаптаційного синдрому:

- 1) збільшення концентрації у цитоплазмі універсального мобілізатора функцій (іонів кальцію) та активації ключових регуляторних ферментів (протеїнази);
- 2) активація мембранних білків завдяки збільшенню активності ліпаз і фосфоліпаз;
- 3) мобілізація енергетичних і структурних ресурсів організму, що виражається в збільшенні в крові концентрації глюкози, жирних кислот, амінокислот;
- 4) спрямована передача енергетичних і структурних ресурсів до функціональної системи, що здійснює адаптаційну реакцію;
- 5) активація синтезу нуклеїнових кислот і білків у різних органах.

Три основні стадії стресу (адаптаційного синдрому) за Г. Сельє:

1) стадія тривоги (alarm-реакція, короткочасна адаптація) – забезпечує негайну мобілізацію захисних сил організму. Так, під дією гормонів у людини збільшуються частота та сила скорочень серця, підвищуються артеріальний тиск і рівень глюкози в крові, розширюються бронхи, звужуються кровоносні судини тощо;

2) стадія опору (довгострокова адаптація) – характеризується відновленням порушеного гомеостазу та підвищенням стійкості не лише до дії початкового

стресора, а й до інших стресових чинників (перехресна стійкість). Синтезуються білки м'язів, утворюються еритроцити для забезпечення додаткових потреб у кисні, збільшується кількість ферментів для синтезу білків у робочих органах, зростає кількість антитіл, що підвищує імунітет, тощо;

3) стадія виснаження – зумовлює вичерпання резервних можливостей організму. На цій стадії стрес із мобілізуючого корисного еустресу перетворюється на шкідливий виснажувальний дистрес.

Дистрес супроводжується типовими змінами в організмі, які називають тріадою Сельє:

- 1) розростання кори надниркових залоз;
- 2) зменшення тимуса;

3) поява крововиливів у слизовій оболонці травного тракту.

Якщо дія стресора не припиняється, це може спричинити виникнення хвороби (рис. 2). Механізми адаптації взаємопов'язані між собою і мають подвійний характер через здатність переходити із захисних в ушкоджувальні та стають основою або складовою розвитку патологічного процесу. Цьому переходу сприяють кількість, інтенсивність і тривалість дії стрес-факторів (алостатичне навантаження), а також особливості організму, що характеризують його реактивність або схильність до різних патологічних процесів. Отже, із загальної ланки адаптації стрес-реакція перетворюється на неспецифічну ланку патогенезу різних захворювань.

Що стосується впливу стресу на репродуктивне здоров'я жінки, то насамперед він порушує регуляцію менструального циклу. Результатом можуть стати овуляція без лютеїнізації або ановуляція. Остання може спричинити персистенцію фолікула, виникнення кіст або полікістозу яєчників. Дефіцит прогестерону призведе до безпліддя або невиношування вагітності. В результаті надлишку естрогенів можуть виникати дисменорея, гіперплазія ендометрія, мастопатія. Гіперпролактинемія може реалізуватись аменореєю, мастодинією, фіброаденомами молочних залоз тощо. Ознаками гіперандрогенії є гірсутизм, вірилізація, акне.

Вплив зовнішніх факторів на регуляцію менструального циклу дуже серйозний. Особливо ця проблема актуальна

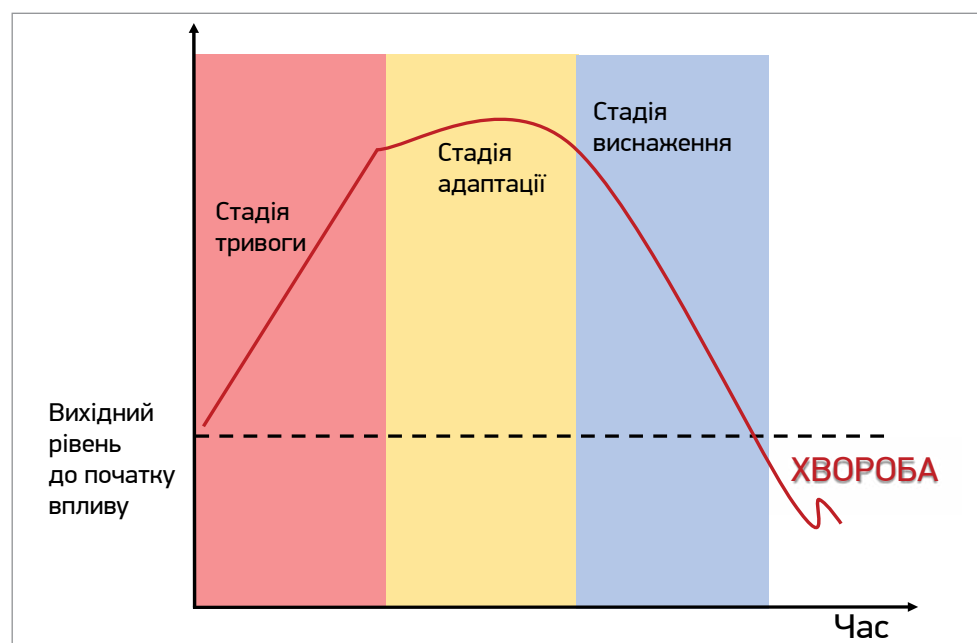


Рис. 2. Стадії стресу (адаптаційного синдрому) за Г. Сельє (Соболь В.І., 2019)

сьогодні в Україні, адже населення знаходиться в умовах хронічного стресу. Останній спричиняє розбалансування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадалної осі. Це, своєю чергою, зумовлює функціональну гіпоталамічну аменорею, наслідками якої є хронічна ановуляція та безпліддя жінок репродуктивного віку.

Отже, стрес має віддалені наслідки для репродуктивного здоров'я жінки. Порушення менструального циклу можуть у результаті зумовити цілий спектр патологічних станів: анемія, позаматкова вагітність, безпліддя, новоутворення, ендометріоз, випадіння волосся, акне, головний біль, розлади неврологічного та психоемоційного стану.

Слід також зазначити про вплив стресу на сексуальну сферу. Страх негативно впливає на якість сексуального життя й сексуальне бажання, що загрожує тривалості та якості нормальних інтимних стосунків подружніх пар, а це може чинити вплив на одну з найважливіших сторін суспільного життя – сім'ю.

Сучасний підхід до корекції функціональних можливостей репродуктивної системи жінки включає:

- ◆ зменшення навантаження гормональними препаратами та модуляцію відповіді клітин;
- ◆ підвищення чутливості клітин яєчників до дії гормонів, тобто подолання т. зв. субклінічної резистентності клітин до дії ФСГ, ЛГ, інсуліну.

Застосування Ледівіста Вітал («Віста») – комплексу біологічно активних речовин – сприяє підтримці гормонального балансу, обмінних процесів, репродуктивної функції, зменшенню наслідків інсулінорезистентності в жіночому організмі. Ледівіста Вітал містить міо-інозитол

2000 мг, метилтетрагідрофолат – активну метаболічну форму фолієвої кислоти (вітамін B₉) 200 мкг і ціанкобаламін (вітамін B₁₂) 2,5 мкг.

Відповідь клітин на вплив гормонів істотно залежить від рівня міо-інозитулу. Інозитол (вітамін B₈) – циклічний поліол; це не істинний вітамін, а вітаміноподібна речовина, оскільки $\approx \frac{3}{4}$ добової потреби інозитулу продукується самим організмом людини. Добова потреба організму дорослого в інозитолі становить 4-8 г.

Міо-інозитол відіграє важливу роль у репродуктивному здоров'ї жінки. Зокрема, він бере участь у метаболізмі глюкози, у фолікуло- й оогенезі, регулює проліферацію і дозрівання гранульозних клітин у яєчниках, а також у виробленні антимюллерова гормону, у розвитку та транспортуванні зрілих ооцитів, покращує якість ембріонів.

Сьогодні міо-інозитол широко застосовується для покращення фертильності. Ще у 2018 р. інозитол було включено до настанов Європейського товариства репродукції та ембріології людини (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) з лікування синдрому полікістозних яєчників [1].

Установлено, що прийом міо-інозитулу в дозі 2000 мг і фолієвої кислоти 200 мкг 2 р/добу протягом 10,5 тиж дозволяє відновити менструальний цикл та овуляцію в 70% пацієнок із синдромом полікістозних яєчників, а в >15% жінок настає вагітність [3].

Систематичний огляд міо-інозитол-залежних білків показав, що міо-інозитол впливає на процеси метилювання ДНК за допомогою інозитолзалежних білків, є природним синергістом фолатів, які, як відомо, необхідні для метилювання ДНК – процесу, без якого неможливе

ділення клітин, а також, зокрема, для утворення функціонально повноцінних еритроцитів із мегалобластів. Саме тому в практиці репродуктології міо-інозитол використовують спільно з фолатами [2].

Застосування міо-інозитулу разом із фолатами є важливим ресурсом корекції репродуктивних порушень у жінок.

Фолат останнього покоління – глюкозамінова сіль метилтетрагідрофолату, який містить Ледівіста Вітал:

- ◆ відіграє важливу роль у метаболізмі амінокислот, синтезі білків та нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), а також у відновленні хромосом;
- ◆ сприяє виробленню деяких гормонів і гормоноподібних речовин;
- ◆ бере участь у процесі ділення клітин, формуванні й роботі кровотворної та імунної систем;
- ◆ сприяє засвоєнню вуглеводів, покращенню вироблення енергії у клітинах;
- ◆ бере участь у регуляції рівня глюкози в крові, сприяє підвищенню чутливості клітин до інсуліну.

Включення в комплекс вітаміну B₁₂ сприяє синергічному впливу щодо:

- ◆ нормалізації гормонального фону, поліпшення процесів ділення клітин, синтезу нуклеотидів;

- ◆ покращення засвоєння та підвищення дії фолієвої кислоти;
- ◆ зниження ризиків розвитку інсулінорезистентності, забезпечення участі у регуляції рівня глюкози в організмі;
- ◆ поліпшення формування епітеліальних клітин;
- ◆ нормалізація імунітету, покращення енергетичного обміну в клітинах.

Ледівіста Вітал має зручний спосіб вживання – 1 саше/добу дорослим і підліткам віком старше 16 років. Уміст 1 саше слід розчинити у 200 мл теплої води, ретельно перемішати та випити одразу після приготування. Рекомендована тривалість вживання становить 3-6 міс. Упаковка містить 30 саше та забезпечує місячний курс за стандартної схеми вживання.

Отже, застосування комплексу Ледівіста Вітал дозволяє патогенетично впливати на наслідки стресу та знижувати прояви інсулінорезистентності, гіперінсулінемії; сприяти покращенню функції яєчників, овуляції, метаболічних і гормональних показників, а також зниженню рівня андрогенів й усуненню андрогенних порушень у жінок. Ледівіста Вітал – формула жіночої фертильності – комплекс, який може бути рекомендований жінкам, які планують вагітність.

Література

1. European Society of Human Reproduction and Embryology (2018). International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Polycystic-Ovary-Syndrome>.
2. Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., Giordani B., Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect.*, 2017 Nov; 6 (8): 647-658. doi: 10.1530/EC-17-0243. PMID: 29042448; PMCID: PMC5655679.
3. Regidor P.-A., Schindler A.E. (2016). Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/9537632>.

Підготувала Віталіна Хмельницька



ЛедіВіста Вітал

LedyVista Vital



саше № 30

1 саше містить:

міо-інозитол
2000 мг (mg)

активний
фолат
IV покоління*
200 мкг (µg)

вітамін B₁₂
2,5 мкг (µg)

Формула жіночої фертильності

- покращення репродуктивної функції у жінок
- нормалізація балансу гормонів
- нормалізація овуляції та покращення стану ооцитів
- зменшення наслідків інсулінорезистентності¹

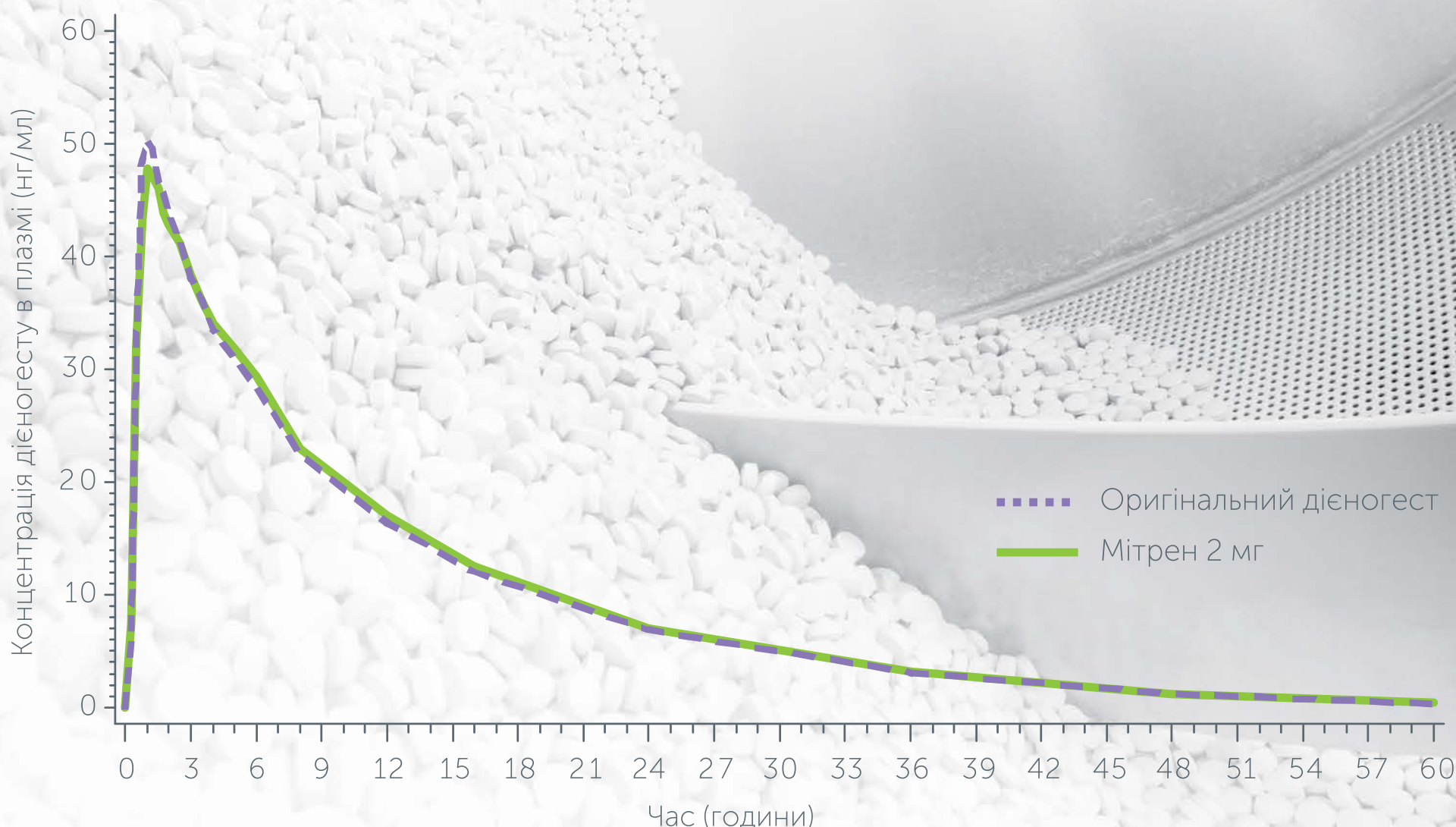
1. Інструкція щодо застосування препарату Ледівіста Вітал. * Фолієва кислота у формі глюкозамінової солі (6S)-5-метилтетрагідрофолату. Реклама дієтичної добавки Ледівіста Вітал, саше №30. Не є лікарським засобом. Виробник: ТОВ «Еубіон Корпорейшн», Польща. Замовник: Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Велика Британія. Імпортер: ТОВ «БУСТ ФАРМА», Україна. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для споживачів щодо використання дієтичної добавки.

Мітрен

дієногест

2 мг

Біоеквівалентність
доведена клінічно*



Мітрен вироблений з мікронізованої субстанції



по 1
таблетці



щодня
без
перерви



приблизно
в один
і той же час



незалежно
від
вживання їжі



МІТРЕН (MITREN). Склад. діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіова-скульярні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$): підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астеничні стани, дратівливість. **Особливості застосування.** Застереження. Оскільки Мітрен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та запобіжні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цієї речовини. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітрен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). **Термін придатності.** 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітрен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: * Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга»,
Литовська Республіка, м. Вільнюс,
вул. Мейстру, 9, LT-02189
www.farmlyga.lt

Виробник: Лабораторіас Леон
Фарма С.А., Полігоно Індустріаль
Наватехера, вул. Ла Вальїна 6/н,
Вільякілаамбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні:
«УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл.,
м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1.
Email: info@farmlyga.lt

farmlyga®



Інноваційна стабільність. Мітрен у тривалому лікуванні ендометріозу

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ендометріоз уражає ≈10% (190 млн) жінок у всьому світі. Повністю вилікувати ендометріоз станом на зараз неможливо, тому всі втручання спрямовані лише на контроль симптомів (WHO, 2023). Поширеність ендометріозу щороку зростає; ця хвороба посідає одне із провідних місць у структурі неплідності, оскільки неплідність спостерігається в 40% жінок з ендометріозом (Tang M. et al., 2023).

Відповідно до рекомендацій Національного інституту здоров'я та удосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), оновлених у 2024 р., ендометріоз може бути довготривалим патологічним станом, який має значущий фізичний, психологічний, сексуальний та соціальний вплив, може погіршувати якість життя й бути причиною субфертильності. Вагомою проблемою жінок з ендометріозом є відтерміноване встановлення діагнозу: між появою перших симптомів і підтвердженням ендометріозу минає зазвичай 4-10 років. Поясненням цього є не лише діагностичні помилки лікарів, а й те, що значна кількість жінок вважає тазовий біль нормою.

В лікуванні ендометріозу застосовуються анальгетики (парацетамол та/або нестероїдні протизапальні препарати), нейромодулятори і гормональні засоби. Жінкам із підтвердженим ендометріозом або з підозрою на нього слід пояснити, що гормональна терапія здатна зменшити біль і не чинить стійкого несприятливого впливу на фертильність згодом (NICE, 2024).

Застосування дієногесту в лікуванні ендометріозу

Першу лінію терапії ендометріозу становлять прогестини, зокрема препарат IV покоління, похідне 19-нортестостерону – дієногест (Мітрен, «Фармліга», Іспанія), якому притаманна низка переваг над комбінованими гормональними контрацептивами (Murji A. et al., 2020; Casper R.F. et al., 2017). Механізм дії дієногесту полягає у високоселективному зв'язуванні з прогестероновими рецепторами, отже, й пригніченні секреції гонадотропнів і реалізації антипроліферативної та протизапальної дії (Schindler A.E. et al., 2011; Barra F. et al., 2018). Дієногест притаманні висока селективність та афінність до цільових рецепторів, тому поряд із прогестероновою активністю цей препарат також є антагоністом активності андрогенів й інгібітором секреції гонадотропнів, однак не має глюкокортикоїдної чи мінералокортикоїдної активності (Muzii L. et al., 2023). Дієногест пригнічує овуляцію, інгібує вироблення естрогенів за рахунок пригнічення утворення фолікулів, протидіє диференціації та росту клітин ендометрію і безпосередньо гальмує продукцію цитокінів (Harada T. et al., 2022).

Клінічні дослідження дієногесту: ефективне усунення симптомів і відмінна прихильність до лікування

2-річне лікування дієногестом (2 мг/добу) зменшувало інтенсивність больового синдрому, покращувало якість життя та сексуальну функцію в жінок із хронічним тазовим болем, асоційованим з ендометріозом (Caguso S. et al., 2019). Аналогічно в проспективному неінтервенційному дослідженні ENVISIOeN лікування дієногестом покращувало якість життя учасниць та зменшувало тазовий біль уже через 6 міс лікування. Зменшення вираженості симптоматики ендометріозу спостерігали >80% учасниць випробування (Techatrasak K. et al., 2022).

У дослідженні F. La Torre та співавт. (2024) через 12 міс із моменту призначення 81% жінок продовжували лікування дієногестом, що є свідченням відмінних показників комплаєнсу. Учасниці, які отримували дієногест,

спостерігали достовірне зменшення дисменореї, диспареунії, дишезії, дизурії та хронічного тазового болю (рис.).

Зменшення болю спостерігалось в жінок з усіма фенотипами ендометріозу. Через 36 міс із моменту призначення дієногесту прихильність становила 73%, що теж є досить високим показником. Хоча в частки жінок і спостерігалися незначні або помірні побічні ефекти (знижений статевий потяг, вагінальна сухість, розлади настрою, головний біль тощо), учасниці зазвичай не відмовлялися від прийому дієногесту через виражене зниження асоційованого з ендометріозом тазового болю.

Дієногесту притаманна зіставна з показниками агоністів гонадотропного гормону анальгетична ефективність на тлі меншої кількості побічних ефектів, зумовлених гіпоестрогенією. Важливо, що дієногест лише помірно знижує продукцію естрадіолу, підтримуючи рівень останнього в межах терапевтичного вікна, що дозволяє досягти антипроліферативного ефекту без симптомів естрогендефіциту (Lee J. et al., 2023). Як післяопераційна фармакотерапія дієногест має перевагу над агоністами гонадотропного гормону, оскільки лікування дієногестом учетверо рідше асоціюється з рецидивуванням хвороби. Інші клінічні дослідження також підтвердили, що дієногесту притаманні краща прихильність до лікування, менша кількість побічних ефектів і ліпша переносимість терапії (Tang M. et al., 2023). Ефективність дієногесту як підтримувального лікування після оперативного втручання підтвердив і метааналіз Y. Liu та співавт. (2021), який включав ≈1,5 тис. пацієнтів. Постхірургічна фармакотерапія є дуже актуальним питанням, оскільки частка рецидивування впродовж 5 років після хірургічного втручання становить до 50% (Zakhari A. et al., 2021).

Варто зауважити таке: оскільки ендометріоз та асоційований із ним біль значно погіршують працездатність жінок, проактивне лікування цього стану дієногестом є фармакоекономічно доцільним (Arakawa I. et al., 2018).

Клінічний випадок застосування дієногесту

В жінки віком 38 років було виявлено глибокий ендометріозний вузол сечового міхура діаметром 3,3 см, природу якого підтверджено візуалізаційними методами та чистоскопічною резекцією. Ультразвукове дослідження також виявило утворення схожої структури діаметром 2,6 см у задньому склепінні піхви. Пацієнтка скаржилася на незначну дисменорею, дизурію та гематурію. Невдовзі після звернення до лікаря хвора завагітніла та через 3 міс після пологів їй було запропоновано хірургічне лікування, від якого вона відмовилася на користь фармакотерапії. Було розпочато лікування дієногестом у дозі 2 мг/добу; через 16 міс лікування спостерігалось зменшення розміру вузла в сечовому міхурі на >50% (до лікування: 3,3×3,0×2,7 см, об'єм 13,9 см³; після лікування: 2,8×2,3×1,0 см, об'єм 6,4 см³). Утворення в ділянці склепіння піхви також зменшився в розмірі (до лікування: 2,0×2,6×1,4 см, об'єм 3,8 см³; після лікування: 1,1×1,4×0,5 см, об'єм 0,40 см³). Протягом лікування симптоми зникли; побічних реакцій на лікування дієногестом не спостерігалось. Отже, дієногест може бути одним із варіантів фармакотерапії глибокого ендометріозу в молодих жінок, особливо якщо пацієнтка відмовляється від хірургічного лікування (Agarwal S. et al., 2014).

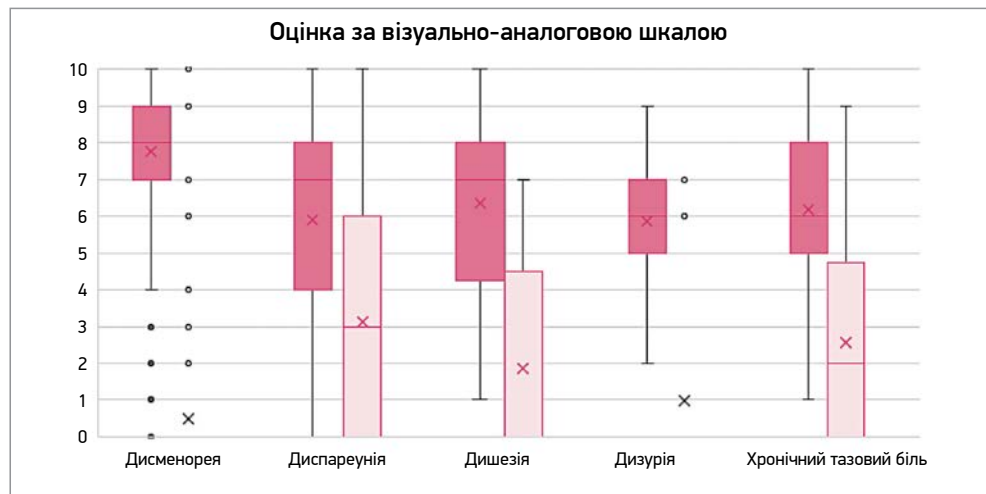


Рис. Динаміка різних видів асоційованого з ендометріозом тазового болю за візуально-аналоговою шкалою (середнє значення ± стандартне відхилення)

Інноваційні технології виробництва Мітрени

Для лікарських засобів, котрі використовуються для тривалого лікування хронічних захворювань, як-от ендометріоз, особливо важливим є уникнення коливань рівня активної речовини, оскільки зменшення цього показника асоціюється зі зниженням ефективності, а збільшення – з підвищенням ризику побічних ефектів. Отже, ефективний контроль над симптомами ендометріозу здатна забезпечити лише стабільна концентрація дієногесту в сироватці крові.

Для створення гомогенної системи «активна лікарська речовина – кров» важливе значення має розчинність, яка залежить від багатьох параметрів, зокрема кількості та концентрації розчинника, розміру частинок активної речовини тощо. Пероральні препарати, представлені в твердих лікарських формах, спочатку розпадаються на дрібні частинки, з яких вивільняються молекули активного інгредієнта, проникаючи через кишковий бар'єр. З огляду на те що всі рідини тіла мають водну основу, для досягнення належної концентрації діючої речовини в крові, отже, й реалізації терапевтичного ефекту необхідна висока водорозчинність. Якщо молекулі препарату притаманна низька водорозчинність, вона не розчиняється в рідині шлунково-кишкового тракту, не проникає до кровообігу. Отже, біодоступність безпосередньо залежить від водорозчинності. Низька біодоступність низькорозчинних препаратів нерідко підвищує вартість кінцевого засобу, оскільки для досягнення результату необхідні високі дози. Крім того, в разі підвищення доз постає питання токсичності (Kumari L. et al., 2023).

Стандартними підходами до збільшення розчинності є зменшення розміру частинок, дисперсія твердої речовини, технологія суперкритичної рідини, застосування додаткових підсилювачів пенетрації активних компонентів через слизову оболонку травного тракту, кріогенна технологія тощо (Kumari L. et al., 2023). З метою створення малих частинок дієногесту застосовується мікронізація – процес, який передбачає зменшення розміру твердих частинок лікарського засобу до десятка мікрон (зазвичай за допомогою рідинної енергії або повітряно-струменевого млина). Механічна мікронізація є простою, дієвою та фармакоекономічно доцільною, тому цей метод – ключовий спосіб покращення біодоступності для пероральних препаратів. Мікронізація дієногесту до діаметра частинок 15-50 мкм значно підвищує швидкість його розчинення протягом перших 30 хв порівняно з немікронізованим матеріалом. Мікронізована субстанція забезпечує поліпшення біодоступності та оптимальний терапевтичний ефект (Olusanmi D. et al., 2014; Pankaj P. et al., 2011). Швидше розчинення, своєю чергою, обумовлює покращення абсорбції дієногесту, підвищення його біодоступності та вираженішу терапевтичну дію.

Порівняння Мітрени з таблетками дієногесту інших виробників продемонструвало, що Мітрену притаманний середній розмір кристалів дієногесту в межах 27 нм, що є відносно невеликим порівняно з іншими зразками (19-38 нм). Такий розмір кристалів Мітрени може сприяти кращій розчинності й абсорбції, оскільки малі кристали мають більшу площу поверхні відносно їхнього об'єму, що може покращити розчинність та біодоступність дієногесту. Своєю чергою, кристали лактози моногідрату в Мітрени мали розмір 30 нм, що є оптимальним для забезпечення стабільного вивільнення препарату. Важливо, що на відміну від деяких інших зразків Мітрен не містить тальку чи целюлози, які можуть вплинути на такі механічні властивості таблеток, як твердість і розчинність, погіршуючи в такий спосіб прогнозованість відповіді на лікування. Автори дослідження дійшли висновку, що однорідність кристалічних фаз і відсутність додаткових компонентів роблять Мітрен оптимальним для тривалого клінічного застосування, де надважливе значення мають висока стабільність і передбачуваність ефекту, а також мінімізація варіабельності відповіді на препарат («Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів», м. Харків, 2020).

Стабільна відповідь на лікування Мітреною зумовлює не лише усунення клінічних симптомів ендометріозу та покращення якості життя, а й зниження ризику побічних ефектів і поліпшення прихильності лікування, яка є ключовою для терапії хронічних захворювань.

Висновки

Мітрен («Фармліга», Іспанія) – надійний вибір для тривалого лікування ендометріозу, оскільки реалізує усі переваги дієногесту. Мікронізація часточок активної речовини в Мітрени до середнього розміру 27 нм забезпечує цьому препарату хороші показники розчинності та абсорбції, а також стабільну передбачувану відповідь на лікування. Прогнозованість терапевтичного ефекту є вагомою перевагою як для лікаря, так і для пацієнток, оскільки забезпечує мінімальну кількість побічних ефектів та довготривалий контроль над симптомами ендометріозу. Тривале лікування дієногестом (Мітреном; >15 міс) є ефективною та добре переносимою альтернативою або доповненням хірургічного втручання і має низку переваг над комбінованими гормональними контрацептивами. Безумовно, лікування має відповідати чинним рекомендаціям та індивідуально підбиратися для кожного окремого випадку (Murji A. et al., 2019).

Підготувала Лариса Стрільчук

Потенційні побічні ефекти протигрибкових препаратів, які застосовуються для лікування поверхневих грибкових інфекцій: аналіз американської системи FAERS

Поверхневі грибкові інфекції, як-от дерматомікози, оніхомікози, вульвовагінальний кандидоз (ВВК), є поширеною глобальною проблемою: щороку реєструють понад 1 млрд випадків, і велика кількість пацієнтів отримує топічні протигрибкові препарати, які зазвичай є першою лінією терапії в разі неускладненої інфекції. Попри загалом добру переносимість ці засоби, як і будь-які інші ліки, можуть спричинити побічні ефекти, зокрема й такі, що не зазначені в інструкціях.

Цінним інструментом для вивчення нових або рідкісних побічних ефектів, які не завжди виявляються під час клінічних випробувань, є система FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) – ключовий елемент фармаконагляду США, що допомагає контролювати безпеку ліків у реальному часі після їхнього виходу на ринок.

Є кілька прикладів, коли аналіз даних FAERS допоміг виявити нові побічні ефекти із суттєвими наслідками. Найвідомішим випадком є рофекоксиб, який у 2004 році відкликали з ринку після того, як аналіз FAERS разом із клінічними дослідженнями показали значне підвищення ризику серцево-судинних подій. На основі звітів FAERS було внесено зміни в інструкції із застосування розиглітазону (ризик розвитку серцевої недостатності й інфаркту міокарда), фторхінолонів (розриви сухожиль, периферична нейропатія), ліраглутиду (рак щитоподібної залози).

Як працює FAERS?

- ➔ **Збір даних.** Пацієнти, медичні працівники, фармацевтичні компанії через спеціальні онлайн-портали або форми можуть подавати звіти про побічні ефекти або проблеми, пов'язані з використанням ліків.
- ➔ **Аналіз.** Ці звіти потрапляють у базу даних FAERS, де експерти FDA аналізують їх на наявність нових або небезпечних побічних ефектів. Якщо спостерігаються незвичайна частота певних реакцій або серйозні небажані події, це може сигналізувати про проблему.
- ➔ **Реакція.** Якщо виявлено нові ризики або небезпеки, FDA може вживати заходів – приміром, вимагати оновлення інструкції із застосування препарату, запровадити попередження (black box warning) – «застереження в чорній рамці», обмежити використання ліків і навіть відкликати препарат з ринку.

Дослідження безпеки 4 імідазолів

Нещодавно в Scientific Reports – рецензованому науковому журналі з відкритим доступом, який видає Nature Portfolio, – було опубліковано статтю, присвячену потенційним небажаним подіям (НП) при застосуванні імідазолових протигрибкових препаратів для лікування ВВК (Zhou T. et al., 2024). Автори використали дані системи FAERS за період з 2004 по 2022 рік для клотримазолу, еконазолу, кетоконазолу та міконазолу. Для дата-майнінгу скористалися такими показниками, як ROR (report odds ratio, коефіцієнт імовірності повідомлення [про НП]) та PRR (proportion report ratio, коефіцієнт пропорційності повідомлення). Що вище ROR та PRR, то потужнішим є сигнал, що свідчить про сильніший статистичний зв'язок між препаратом і НП.

Формула для обчислення ROR виглядає так:

$$ROR = \frac{(A/B)}{(C/D)}$$

де:

A – кількість звітів про НП для конкретного препарату (Drug A + Reaction X),

B – кількість звітів про інші НП для цього ж препарату (Drug A + Not Reaction X),

C – кількість звітів про таку ж НП для інших препаратів (Not Drug A + Reaction X),

D – кількість звітів про інші НП для інших препаратів (Not Drug A + Not Reaction X).

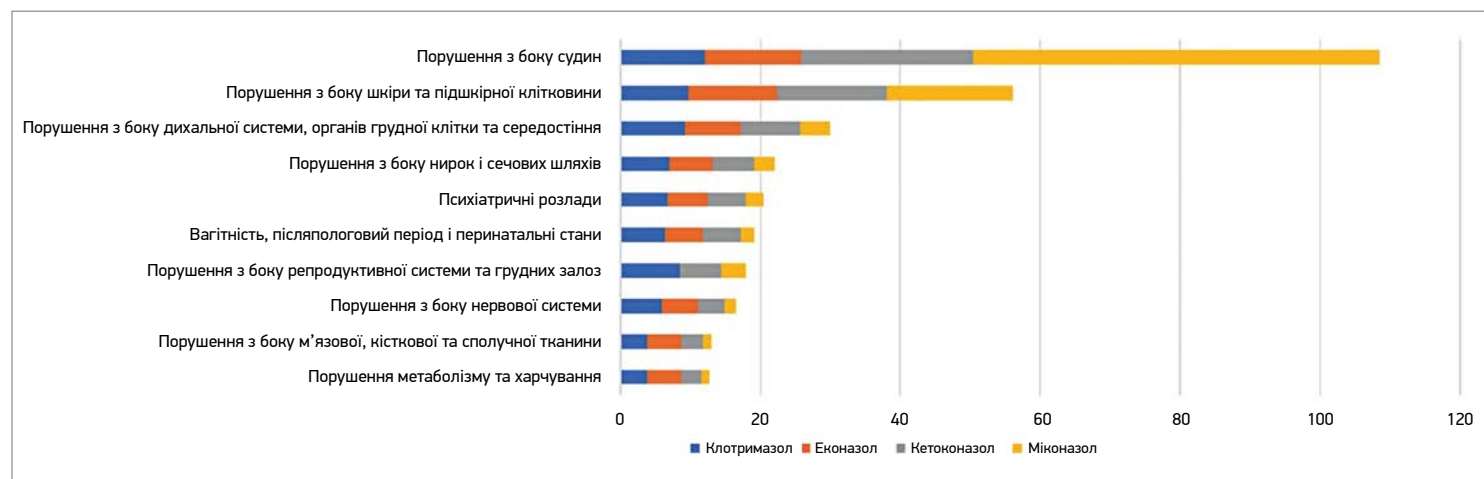


Рис. Розподіл сигналів небажаних подій відповідно до топ-10 класів SOC для досліджених препаратів

Скажімо, ROR 2,5 означає, що небажана подія X виникає в 2,5 рази частіше для препарату A, ніж для інших препаратів.

Загалом було знайдено 9985 сигналів НП, переважна більшість яких охоплювала 23 класи SOC (system organ class – клас відповідно до ураження органів і систем органів за термінологією медичного словника MedDRA). Сигнали SOC для 4 досліджуваних препаратів переважно включали порушення з боку судин, шкіри та підшкірної клітковини, дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння, нирок та сечових шляхів; вагітність, післяпологовий період і перинатальні стани; психіатричні розлади і т. ін.

У межах топ-10 класів SOC (рис.) для клотримазолу найпотужнішим сигналом (ROR 15,79) із найвищою частотою (40 випадків) була хронічна хвороба нирок, за якою йшли гостре ураження нирок (ROR 10,45) і ниркова недостатність (ROR 8,66).

Для еконазолу спостерігали інтенсивний сигнал щодо порушень із боку шкіри та підшкірної клітковини, передусім скарлатиноподібного висипу (ROR 47 496) та ураження нігтів (ROR 3423). Найчастішою НП (9 випадків) був спонтанний аборт (ROR 19,62).

Для кетоконазолу НП з найвищою частотою були хронічна хвороба нирок (ROR 11,64) та алопеція (ROR 7,88).

Міконазол переважно спричиняв порушення з боку репродуктивної системи і грудних залоз, шкіри та підшкірної клітковини. Найтяжчим НП був набряк вульви (ROR 1043), найчастішим – вульвовагінальне печіння (ROR 842).

У дослідженні також проаналізували позитивні сигнали, не зазначені в інструкціях із застосування препаратів. Було встановлено, що клотримазол спричиняв неврологічні НП, наприклад синдром поствірусної втоми (ROR 2282), та порушення з боку імунної системи, як-от ендокринна офтальмопатія (ROR 464). Еконазол зумовлював ураження нігтів (ROR 3423) і недостатність надниркових залоз (ROR 166), міконазол – підвищення рівнів кортизолу (ROR 625), пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ROR 1012) і появу антифосфоліпідних антитіл (ROR 428), кетоконазол – позитивну реакцію Яриша – Геркстеймера (ROR 543).

Автори визначають, що їхній аналіз має низку обмежень. По-перше, FAERS – це пасивна і спонтанна база даних НП, яка наповнюється добровільно. Деякі дослідження свідчать, що в цю базу потрапляє тільки 5% усіх серйозних НП. По-друге, виявлені НП могли бути пов'язані з основним захворюванням, спричиненим супутніми препаратами або іншими причинами. Зрештою для аналізу обрали лише 4 протигрибкові препарати – похідні імідазолу.

А як щодо сертаконазолу?

У США для лікування грибкових інфекцій шкіри, окрім досліджених імідазолів, застосовують сертаконазол – топічний протигрибковий препарат нового покоління. Ми провели пошук у системі FAERS за ключовими словами *sertaconazole* та *sertaconazole nitrate* за 19 років присутності на ринку (2004-2023 рр.). Протягом цього періоду в систему надійшло лише 69 повідомлень про НП (як порівняти з тисячами НП для 4 досліджених імідазолів), і переважна більшість цих НП були несерйозними (свербіж, почервоніння, відчуття печіння, сонливість і т. ін.). За такої малої кількості обчислювати ROR немає сенсу, оскільки результати будуть ненадійними. Утім, побічно це може свідчити про те, що сертаконазол насправді є безпечнішим протигрибковим препаратом.

Варто зазначити, що в США сертаконазол поки що застосовується не так широко, як 4 інші протигрибкові препарати, оскільки є рецептурним (приміром, клотримазол крем є безрецептурним), новішим і, відповідно, дорожчим. Крім того, сертаконазол на американському ринку представлений тільки у формі 2% крему (в Україні присутній сертаконазол 2% крем і сертаконазол 0,3 г овулі).

Щодо потенційно кращої безпеки сертаконазолу, то вона може пояснюватися особливостями молекули та вищою клінічною ефективністю. Так, на відміну від 4 досліджених препаратів, які є похідними імідазолу, сертаконазол є одночасно похідним імідазолу та бензотіофену.

За фунгістатичний ефект відповідає азольне кільце, яке порушує синтез ергостеролу – одного з основних компонентів клітинної мембрани грибів. Зменшення вмісту цієї сполуки в клітинній мембрані порушує її плинність і проникність.

Фунгіцидна дія сертаконазолу зумовлена бензотіофеном, структурно схожим на триптофан. Убудовуючись у клітинну мембрану гриба замість молекул триптофану, бензотіофен підвищує її проникність, що спричиняє втрату внутрішньоклітинної АТФ, руйнування цитоскелета та лізис клітинних органел. Цей механізм також перешкоджає утворенню гіф, запобігаючи їхній інвазії до тканин господаря. До того ж завдяки високій ліпофільності бензотіофену сертаконазол тривалий проміжок часу (близько 72 годин) утримується шкірою і не потрапляє до системної циркуляції.

Крім фунгістатичної та фунгіцидної дії, сертаконазол чинить протизапальний ефект (шляхом активації сигнального шляху р38-ЦОГ-2-PGE2), а також забезпечує протисвербіжний вплив (завдяки індукції простагландину D2, який гальмує вивільнення гістаміну).

Подвійна протигрибкова дія та додаткові ефекти, імовірно, пояснюють вищу терапевтичну ефективність сертаконазолу порівняно з іншими часто застосовуваними протигрибковими препаратами (Palacin C., 2001), що, своєю чергою, дозволяє уникнути рецидивів і повторних курсів лікування, а отже, зменшує експозицію препарату та, відповідно, покращує безпеку.

Практичні висновки

- 1 Система FAERS – цінний інструмент для виявлення нових або рідкісних побічних ефектів у реальній клінічній практиці, які не завжди спостерігаються під час контрольованих досліджень.
- 2 Аналіз FAERS показав, що під час лікування ВВК клотримазол переважно асоціюється з нефротоксичністю, еконазол – з ураженнями шкіри та репродуктивною токсичністю, кетоконазол – із нефротоксичністю й проблемами зі шкірою, міконазол – із порушеннями з боку репродуктивної системи і грудних залоз, шкіри та підшкірної клітковини. Ці результати подекуди узгоджуються з даними, отриманими в попередніх дослідженнях.
- 3 За допомогою аналізу FAERS виявлені численні НП, які потенційно можуть асоціюватися із застосуванням 4 імідазолових похідних, але відсутні в актуальних інструкціях.
- 4 У системі FAERS міститься дуже мала кількість НП для сертаконазолу (у формі 2% крему), що може побічно свідчити про його відносну безпеку. Цей результат слід інтерпретувати з обережністю через менший розмір вибірки та меншу тривалість присутності молекули на ринку.
- 5 Потенційно краща безпека сертаконазолу може пояснюватися особливостями структури молекули та вищою терапевтичною ефективністю.

Результати дослідження T. Zhou та співавт. підкреслюють важливість рідкісних, але тяжких побічних ефектів препаратів, які використовуються в лікуванні поверхневих грибкових інфекцій. Хоча загальна частота НП може бути низькою, їхнє клінічне значення заслуговує на ретельний розгляд, особливо у вразливих категорій пацієнтів, як-от жінки репродуктивного віку, вагітні та пацієнти з нирковою дисфункцією.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко



Mejor fármaco 1993

EUROPEAN
PHARMACOPOEIA
1st Spanish Medication



ЗАЛАЇН

Сертаконазол



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

ЛІКУЙ ГРИБОК СУЧАСНО

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

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

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

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



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. Психоаналептики 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 нікотинової 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 °С) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. 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, тривожності, страху, 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 адренонегативної дії. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. Категорія відпуску. За рецептом.

* Певна 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



OlainFarm