



Доктор медичних наук, професор
Олена Усачова



**Ерсиніоз –
полісимптомна
хвороба
зі складною
діагностикою**

Читайте в рубриці
Інфекційні хвороби
на сторінці **25**



**IDWeek 2024:
результати
новітніх досліджень
у контексті
раціональної
антибіотикотерапії**

Читайте в рубриці
Антибіотикотерапія
на сторінці **14**

Доктор медичних наук, професор
Єлизавета Єгудіна



**Ревматологічні
аспекти болю
в кульшових
суглобах**

Читайте на сторінці **36**

ДЛЯ ВІЛЬНОГО ДИХАННЯ ВАШОГО ПАЦІЄНТА!

Респеро Миртол форте

дистилат суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта,
солодкого апельсину, мирту та лимона

Європейська настанова EPOS 2020
рекомендує Респеро Миртол Форте^{2,*}
у складі комплексної терапії гострого
поствірусного риносинуситу³

- ✓ очищує пазухи носа¹
- ✓ зменшує запалення²
- ✓ усуває інфекцію¹



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. Скорочена інформація про лікарський засіб Респеро Миртол Форте Р.П. UA/4948/01/02

Склад: діюча речовина: 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. Показання. У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситах). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів; тяжкі порушення функції печінки. Спосіб застосування та дози. Капсули приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води. Дорослим та дітям віком від 10 років при гострому запаленні: по 1 капсулі 3-4 рази на добу, при хронічному - по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Дітям віком від 6 до 10 років (за умови можливості самостійного ковтання капсул): по 1 капсулі 2 рази на добу. Побічні реакції. Рідко: больові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко: нудота, блювання, діарея. У поодиноких випадках: алергічні реакції.

Виробник – Г. Поль-Боскамп ГмбХ & Ко. КГ., Кілер Штрассе 11, 25551 Хохенлокшted, Німеччина. Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 88.

1. Інструкції для медичного застосування препарату Респеро Миртол Форте від 25.08.2020

2. Perić A, Soklić Košak T, Aleksić A, Kopacheva-Barsova G, Perić AV. Efficacy and Safety of Myrtol® Standardized in the Treatment of Acute and Chronic Rhinosinusitis: A Review of Literature. Erciyes Med J 2021; 43(1): 3–8.

3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1–464.

* вказаний в EPOS 2020 Миртол або Миртол стандартизований в Україні зареєстрований як Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте UA-RES-10-2024-V1-Print. Матеріал затверджено 01/11/2024



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

німесулід
Німесил[®]

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



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



**Апельсиновий
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТХ-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmExplorer" / "Фармастандарт" компанії "Proxima Research".
2. Kress HG, et al. *Curr Med Res Opin.* 2015;32(1):23-36.

* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

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

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

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

Код UA-NIM-03-2023-Y1-print. Дата затвердження 29.05.2023.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Фелзартамаб – моноклональне антитіло, яке може стати першим етіологічним способом лікування IgA-нефропатії

IgA-нефропатія (або хвороба Берже) – автоімунне захворювання нирок, причиною якого є імунні клітини, які експресують білок CD38 на своїй поверхні. Патологія – найпоширеніший у світі тип первинного гломерулонефриту; глобальна захворюваність становить 2,5/100 000 людей на рік. Вважається, що хвороба спричинена імунними комплексами, що містять IgA1, утвореними в крові, які зрештою осідають у клубочках – фільтраційному апараті нирок. Класичним проявом неагресивної форми (в 40-50% випадків) є епізодична гематурія з незначною протеїнурією.

Нещодавнє дослідження II фази показало, що фелзартамаб (моноклональне антитіло проти CD38) допомагає зменшити протеїнурію та підтримувати функцію нирок пацієнтів. Учені оцінили молекулярні механізми, що лежать в основі потенційної ефективності фелзартамабу щодо хвороби. Висновки були представлені на щорічній зустрічі Американського товариства нефрологів (ASN Kidney Week 2024) 23-27 жовтня в Сан-Дієго (штат Каліфорнія, США).

За сучасними уявленнями, клітини CD38 сприяють виникненню захворювання через секрецію галактозодефіцитного IgA1 (Gd-IgA1), а також антитіл проти Gd-IgA1, які згодом утворюють імунні комплекси, що осідають у нирках. Під час досліджень зразки від пацієнтів оцінювали на наявність імунних клітин, антитіл та імуноглобулінів (включно із Gd-IgA1). Аналізи показали, що фелзартамаб індукував швидке та тривале виснаження Gd-IgA1 і загальних антитіл IgA.

Пацієнти, котрі отримали 9 доз упродовж 6-місячного періоду лікування, підтримували зниження рівня Gd-IgA1 близько 9 міс без лікування. Крім того, загальне зниження IgA зберігалося щонайменше протягом 18 міс без лікування. «Ці дані покращують наше розуміння ролі клітин CD38, що секретують антитіла, в патогенезі IgA-нефропатії», – зазначила головна авторка дослідження Міллі Шах. «Шляхом прямого виснаження цих клітин фелзартамаб зменшує клітинні рушії захворювання та створює потенціал для тривалої клінічної користі без постійного дозування, водночас знижуючи навантаження на пацієнта та пропонуючи хорошу переносимість».

Джерело: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-late-breaker-and-new-data-presentations>.

Регенеративне лікування нового покоління рятує від повторних розривів сухожиль

Ротаторна, або обертальна, манжета плеча – сукупність м'язів, завдяки яким відбувається нормальний рух у плечовому суглобі. Розрив цієї анатомічної структури уражає приблизно кожну четверту людину віком >50 років; статистика свідчить, що навіть після операції майже 20% пацієнтів отримують повторну травму. Спеціалісти з Вищої школи медицини Столичного університету Осаки в Японії раніше повідомляли про позитивні результати застосування нетеплової плазми для відновлення кісток і сухожиль. Цього разу команда вчених використала плазму на ротаторних манжетах кроликів, щоб перевірити швидкість загоєння та міцність відновлення.

Плазма є сукупністю активних частинок, утворених дисоціацією молекул та іонізацією атомів шляхом застосування високої енергії до газу. Останні технологічні інновації дозволили генерувати плазму за кімнатної температури та за атмосферного тиску навколишнього середовища для створення т. зв. нетеплової плазми атмосферного тиску (NTAPP). Цей четвертий агрегатний стан прискорює ріст клітин при застосуванні в досить низьких дозах. Попередні експерименти показали потенційні переваги плазми в підтримці створення стовбурових клітин, а також в індукції остеогенної диференціації та формування здорових сполучних тканин.

Нове дослідження складалося із двох груп: контрольної та групи 5-хвилинного опромінення плазмою, де ротаторні манжети від'єднували, опромінювали, а потім зшивали. Різницю в гістологічній будові й механічній міцності порівнювали та досліджували з інтервалами в 2, 4 та 8 тиж. Висновки були

опубліковані в Journal of Shoulder and Elbow Surgery. Результати показали, що група плазмового опромінення мала структуру тканин, схожу на нормальне з'єднання сухожилля та кістки через 4 та 8 тиж. Також було виявлено, що утворилося більше кісткової тканини, ніж у контрольній групі. Під час біомеханічного тестування сила, необхідна для розриву ротаторної манжети, опроміненої плазмою, через 8 тиж була близькою до сили неушкодженої манжети.

Останній етап наукової розвідки – експерименти з людьми. «Якщо результати цього дослідження можна застосувати до чинної клінічної практики, наш метод, імовірно, зробить важливий внесок у надійніший «ремонт» ротаторної манжети, а також зменшить частоту повторних розривів», – заявив професор університету Хіроміцу Тойода. «Крім того, запровадивши цю технологію в спортивну медицину, очікується, що вона прискорить відновлення спортсменів і покращить їхні результати».

Джерело: [https://www.jshoulderelbow.org/article/S1058-2746\(24\)00640-2/abstract](https://www.jshoulderelbow.org/article/S1058-2746(24)00640-2/abstract).

Інноваційна хірургічна техніка втілює комбіновану трансплантацію обличчя та всього ока в реальність

На клінічному конгресі Американської колегії хірургів у Сан-Франциско (штат Каліфорнія, США) було представлено пояснення того, як хірургічна команда при Нью-Йоркському університеті виконала першу в світі комбіновану трансплантацію обличчя та цілого ока. Досягнення науковців демонструють доцільність такого методу. Під час операції трансплантували ліву очну ямку (включно із прилеглими кістками), а також ніс, ліву верхню та нижню повіки, ліву брову, верхню і нижню губи, а також сегменти черепа, щоки, носа й підборіддя. Операція, виконана у 2023 році, демонструє значний потенціал для майбутніх процедур трансплантації ока, а також демонструє важливий прогрес у васкуляризованій композитній алотрансплантації (VCA). Цей тип трансплантації є особливо складним, оскільки (на відміну від пересадки органів, які включають лише один тип тканини, наприклад нирки чи серця) VCA передбачає використання складної комбінації різних тканин – шкіри, м'язів, кровоносних судин, нервів та іноді кісток (як однієї структури).

Під керівництвом доктора медичних наук університету Едуардо Д. Родрігеца в операції брала участь багатопрофільна команда із >140 медичних працівників. Операція була виконана 46-річному військовому ветерану з Арканзасу Аарону Джеймсу, який отримав значні ушкодження обличчя та очей унаслідок електротравми. За словами дослідників, головна мета полягала в тому, щоб пересажене око залишалось життєздатним; застосовані інноваційні методи були вирішальними для досягнення цього результату. Команда зосередилася на оптимізації кровообігу, що є ключовим фактором довгострокового успіху такого непростого хірургічного втручання.

Основні досягнення цієї операції: зменшення ішемії (техніка шунтування скоротила час без кровообігу, захищаючи трансплантоване око), покращений кровоток (післяопераційні тести підтвердили інтенсивний рух крові до сітківки й інших критичних ділянок), а також хірургічна точність (індивідуальне скасування пацієнта забезпечило точне вирівнювання і зберегло складні структури ока та прилеглих тканин).

«Успішна трансплантація обличчя та цілого ока продемонструвала, що за правильної хірургічної техніки пересадка цілого ока можлива і може підтримувати життєздатність у довгостроковій перспективі», – зазначив доцент кафедри хірургії у Школі медицини Гроссмана при Нью-Йоркському університеті, доктор медичних наук Брюс Е. Гелб. «Пацієнту Аарону Джеймсу повідомили про таке: хоча відновлення зору не було метою, збереження здорового васкуляризованого ока є критичним проривом, який може суттєво вплинути на доцільність таких процедур у майбутньому».

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2823414>.

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі





Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



Відгук РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴ ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Широкий вибір доз та форм¹⁻³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



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

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД або 1 ампули Берлітiон® 600 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 №921 зі змінами від 18.10.2023 №1808 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 зі змінами від 18.10.2023 №1808 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ. 4. Ametov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003, 26:3.770-776.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Альфа-ліпоєва кислота для лікування діабетичної периферичної нейропатії: позиція експертів у 2024 році

Постійне збільшення тягаря цукрового діабету (ЦД) у всьому світі супроводжується поширенням його хронічних ускладнень, зокрема діабетичної нейропатії (ДН). Її найпоширенішою формою (75%) є дистальна симетрична полінейропатія, яку також називають діабетичною периферичною нейропатією (ДПН). ДПН уражає до 50% пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, а також щонайменше 10% осіб із переддіабетом.

У червні 2024 року в журналі *Frontiers of Endocrinology* опубліковано міждисциплінарний консенсус щодо ведення пацієнтів із ДПН. Група експертів із 4 різних спеціальностей (ендокринологія, неврологія, внутрішня медицина, фізична медицина та реабілітація) проаналізувала наявні рекомендації, а також дані доказової медицини; крім того, проведено зустріч для пошуку консенсусної думки щодо концептуальних, клінічних та терапевтичних аспектів ДПН.

Зокрема, були детально розглянуті основні принципи лікування ДПН:

- 1 оптимальне лікування ЦД (інтенсивний глікемічний контроль, модифікація способу життя та багатофакторне зменшення ризиків);
 - 2 патогенетично орієнтована фармакотерапія з особливим акцентом на альфа-ліпоєвій кислоті (АЛК);
 - 3 симптоматичне полегшення болю при больовій ДПН.
- Особливе місце в сучасній парадигмі лікування ДПН посідає АЛК, ліцензована як лікарський засіб у багатьох країнах. Її унікальні антиоксидантні ефекти, спрямовані на патогенез ДПН, були ретельно досліджені в регіонах, де широко використовується АЛК, як-от Німеччина, Східна Європа та Далекі Схід. Нижче узагальнена консенсусна позиція експертів щодо ролі АЛК у лікуванні ДПН.

АЛК як патогенетично спрямований і хворобомодифікувальний засіб при ДПН

У разі ЦД унаслідок інгібування ключових гліколітичних ферментів активуються хибні метаболічні шляхи (поліоловий, гексозаміновий, шлях протеїнази С тощо), задіяні в розвитку ДПН. Усі ці шляхи зумовлюють посилення клітинного окисного стресу, спричиненого утворенням реактивних сполук кисню (РСК), а також зниженням антиоксидантного захисту. Саме тому АЛК вважається перспективною першою лінією антиоксидантної терапії ДПН. АЛК модифікує перебіг хвороби завдяки її здатності запобігати ранньому розвитку та прогресуванню ДПН шляхом здійснення прямого (гальмування утворення РСК) і непрямого (збільшення ендогенного антиоксиданту глутатіону) антиоксидантного ефекту, що згодом проявляється в помітному клінічному покращенні (рис.). Крім того, АЛК може бути ефективним агентом, спрямованим на патогенез, із погляду мікросудинної гіпотези ДПН, оскільки потенційно здатна знижувати рівень гомоцистеїну. АЛК зменшує індукований гіпергормоналістичним стресом ендотеліальний ретикулум та окислення в ендотеліальних клітинах.

Клінічна ефективність: результати опорних досліджень та метааналізів

У дослідженні ALADIN II застосування АЛК (спочатку внутрішньовенно, а згодом перорально, впродовж 2 років) зумовило покращення функції рухових і сенсорних нервів (підвищення швидкості провідності) та полегшення симптомів нейропатії (Reljanovic M. et al., 1999). У дослідженні SYDNEY2 пероральне лікування 600 мг АЛК 1 р/день протягом 5 тиж поліпшило невропатичні симптоми (колючий/пекучий біль, парестезії, оніміння стоп уві сні) та неврологічний дефіцит при ДПН за шкалою оцінки симптомів, а також їхніх змін у разі нейропатії (NSC), шкалою оцінки порушень функцій за нейропатії (NIS) (Ziegler D. et al., 2006).

У метааналізі 3 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю пацієнтів із симптоматичною ДПН було показано, що режими терапії АЛК у дозі 600 мг перорально чи внутрішньовенно значно полегшують невропатичні симптоми (Mijnhout G.S. et al., 2012). Інший метааналіз 4 РКД (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN I за участю загалом 1258 пацієнтів) підтвердив, що 3 тижні терапії АЛК значно покращили загальну оцінку симптомів нейропатії (TSS; відносна різниця порівняно із плацебо – 24,1% зі значним впливом на біль, печіння й оніміння) та оцінку симптомів нейропатії у нижніх кінцівках (NIS-LL; відносна різниця порівняно із плацебо – 16,0% зі значним впливом на гомілковостопні рефлекси, відчуття уколу та дотику) (Ziegler D. et al., 2004).

За даними метааналізу 9 досліджень ДПН, пероральний прийом АЛК порівняно із плацебо сприяв покращенню оцінок NIS (м'язова слабкість, втрата рефлексів, відчуття тиску, дотику, вібрації, положення суглобів і рухів), NIS-LL (функція рухових нервів, рефлекси), NDS (ушкодження черепних нервів, сила м'язів, втрата рефлексів / відчуттів) на додату до полегшення симптомів нейропатії за TSS (Cassanego G. et al., 2022). Метааналіз у підгрупах виявив статистично значуще зменшення колючого

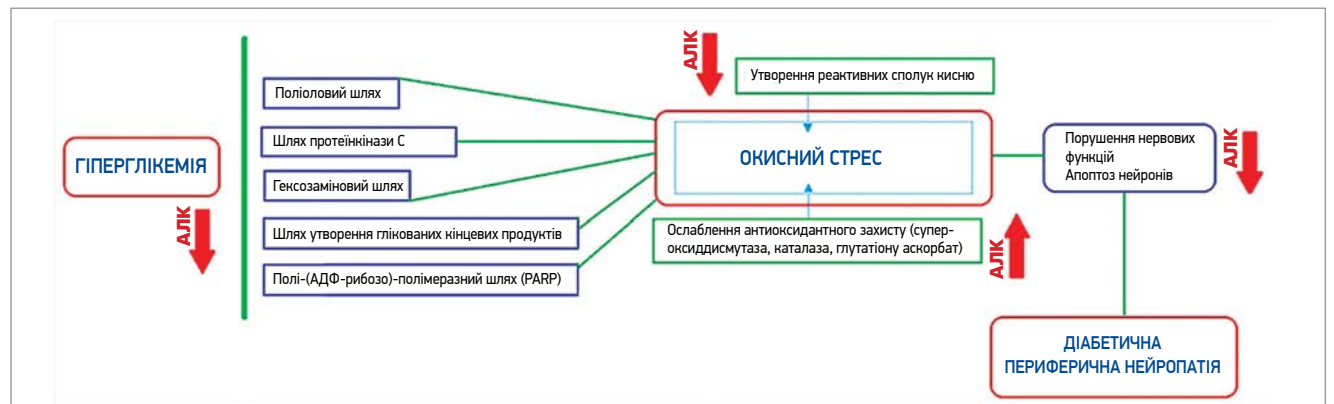


Рис. АЛК як агент, що модифікує захворювання: прямі та непрямі антиоксидантні ефекти щодо основних шляхів, залучених до патогенезу ДПН

болю, печіння, парестезії та оніміння в пацієнтів, які отримували АЛК, порівняно із плацебо. Отже, пероральне застосування АЛК було визнано оптимальним варіантом для лікування ДПН щодо покращення симптомів болю, моторики та функції нервів разом із відмінним профілем безпеки.

Довготривала терапія, досвід застосування АЛК у рутинній практиці

В дослідженні NATHAN I нейропатичний дефіцит покращився після 4 років лікування АЛК у пацієнтів із легкою або помірною (переважно безсимптомною) ДПН (Ziegler D. et al., 2011). За допомогою апостеріорного аналізу дослідження NATHAN I вдалося зрозуміти, який саме вплив мають різні початкові чинники на ефективність АЛК. Поліпшення та запобігання прогресуванню ДПН, за оцінками NIS-LL (Δ NIS-LL ≥ 2 бали), при застосуванні АЛК порівняно із плацебо впродовж 4 років було досягнуто переважно в чоловіків старшого віку з нижчим індексом маси тіла, нормальним артеріальним тиском, але вищим тягарем серцево-судинних захворювань в анамнезі, які отримували лікування інсуліном, мали більшу тривалість діабету та нейропатії, а також вищу стадію нейропатії (Ziegler D. et al., 2016). У висновках автори зазначили, що оптимальний контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань може сприяти підвищенню ефективності АЛК у пацієнтів із вищим тягарем захворювання. Також експерти пов'язують ефективність АЛК з інтенсивнішим лікуванням ЦД. Вважається, що поганий контроль глікемії зумовлює вищу частоту та гірший прогноз макро- і мікросудинних ускладнень діабету. Без досягнення глікемічного контролю неможливо запобігти ускладненням, а також сповільнити прогресування в будь-якого хворого. Жоден із засобів, що використовуються для лікування нейропатії, не може запобігти ускладненням, доки зберігається гліколіпотоксичність.

АЛК (особливо її внутрішньовенна форма) також є ефективним засобом для полегшення невропатичного болю; вона навіть може скорочувати використання анагетиків (наприклад, прегабаліну, дулоксетину й тапедантолу). В реальній когорті 443 діабетичних хворих із хронічною больовою нейропатією отримували АЛК у дозі 600 мг 1 р/добу перорально протягом середнього періоду (5 років). Довгострокова терапія виявилася безпечною та ефективним варіантом лікування амбулаторних пацієнтів із ДПН у Німеччині (Ruessmann H.J., 2009). Слід зауважити, що припинення прийому АЛК після 5 років лікування спричинило рецидив симптомів через 2 тиж. За переходу від тривалого прийому АЛК на центральні анагетиками, як-от габапентин, пацієнти спостерігали підвищення частоти побічних ефектів, що потребувало більше амбулаторних візитів, щоденних витрат на лікування. Ці результати свідчать про те, що лікування ДПН має бути тривалим і безперервним (навіть у періоди відсутності симптомів), а також потребує призначення препаратів із патогенетичними властивостями, як-от АЛК (Ruessmann H.J., 2009).

Ретроспективний аналіз національної бази даних в Угорщині виявив нижчу частоту серцево-судинної та цереброваскулярної захворюваності (гострий інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація щодо серцевої недостатності), а також онкологічних випадків, крім того, загальної смертності в пацієнтів із ДПН, котрі отримували патогенетично-орієнтовану АЛК, порівняно з тими, хто мав симптоматичну анагетичну фармакотерапію (Jermendy G. et al., 2023).

У метааналізі 24 РКД у пацієнтів із метаболічними захворюваннями було виявлено, що АЛК покращує гомеостаз глюкози (зниження рівня глюкози натще, інсуліну, індексу інсулінорезистентності НОМА-IR та глікованого гемоглобіну HbA_{1c}), а також ліпідний профіль (зниження тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності) (Akbari M. et al., 2018). Потенційні механізми, що лежать в основі здатності АЛК покращувати гомеостаз глюкози, продемонстровані в деяких експериментальних дослідженнях – здебільшого на основі АЛК-опосередкованого збільшення поглинання глюкози м'язами в тварин із ожирінням (Ghibu S. et al., 2009; Eason R.C. et al., 2002), стимуляції поглинання глюкози шляхом транслокації глюкозних транспортерів до плазматичної мембрани, збільшення фосфорилування тирозину субстрату рецептора інсуліну-1 (Konrad D. et al., 2001). Вплив АЛК на ДПН вважається більшим, якщо вона використовується як складова традиційного лікування ЦД 2 типу, тобто разом із метформіном, глімепіридом, інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера-2, аналогами ГПП-1.

Висновки

- АЛК є патогенетичною терапією першої лінії для лікування ДПН, що модифікує перебіг захворювання завдяки прямим та непрямим антиоксидантним ефектам.
- Ефективність АЛК при ДПН була послідовно продемонстрована в багатьох клінічних випробуваннях, дослідженнях в умовах реальної практики і метааналізах, які виявили покращення швидкості рухової та сенсорної нервової провідності, полегшення невропатичних симптомів.
- Об'єктивними індикаторами ефективності АЛК, окрім полегшення симптомів нейропатії, є вплив на різні неврологічні порушення (слабкість м'язів, втрата рефлексів, відчуття тиску, дотику, вібрації, положення суглобів і рухів).
- АЛК – корисне доповнення для покращення гомеостазу глюкози та ліпідного профілю при застосуванні разом із традиційним лікуванням ЦД 2 типу.
- Лікування ДПН має бути тривалим; навіть у періоди відсутності симптомів пацієнти потребують патогенетичної терапії, якою є АЛК. Доведена безпека й ефективність терапії з безперервним використанням АЛК упродовж 5 років.

Джерело: Atmaca A. et al. (2024). Expert opinion on screening, diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy: a multidisciplinary approach. *Front. Endocrinol.* 15: 1380929. doi: 10.3389/fendo.2024.1380929.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні АЛК (тіоктова кислота) європейського виробництва представлена, зокрема, лінійкою препаратів Берлітрон® від компанії «Берлін-Хемі». Берлітрон® має статус лікарського засобу, показаний для лікування парестезій при ДН. Препарат доступний у двох лікарських формах (обидві виробляються в Німеччині). Одна капсула Берлітрон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. Одна ампула Берлітрон® 300 ОД містить 12 мл концентрату для розчину для інфузій етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти, Берлітрон® 600 ОД – 24 мл розчину, який містить еквівалент 600 мг тіоктової кислоти. Такі дозування дозволяють підбирати оптимальний режим лікування для кожного пацієнта, а також проводити ступінчасту терапію. За інтенсивних парестезій рекомендується внутрішньовенне введення препарату в дозі від 12 (1 ампула 300 ОД) до 24 мл (2 ампули 300 ОД або 1 ампула 600 ОД) на добу. Таку терапію можна проводити в стаціонарі чи денній амбулаторії. Для подальшої терапії застосовують Берлітрон® 600 капсули в дозі 300-600 мг/добу.

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!



ЗМІСТ



АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

IDWeek 2024: результати новітніх досліджень
у контексті раціональної антибіотикотерапії

За матеріалами міжнародної наукової конференції IDWeek 2024

Н. Данеман, Ш.К. Гохіл 14-15

Де нові антибіотики? 16-17

Світ не бачив нового класу диво-ліків уже 40 років



ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Ведення пацієнтів із тривалим COVID-19

K.M. Antoniou, E. Vasarmidi, A.-M. Russell та ін. 18-19

Новий епідеміологічний сезон

вірусних респіраторних захворювань:
місце енісаміуму йодиду

Н.З. Позур 20-21

Ерсиніоз – полісимптомна хвороба
зі складною діагностикою

За матеріалами науково-практичної конференції

«Актуальні сезонні інфекційні хвороби. Ураження нервової системи»

O.B. Усачова 25

Інфекції дихальних шляхів:

чи важлива протизапальна терапія? 29

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Результати аналізу дослідження медичних даних
щодо ефективності застосування Лактоангіну
в комплексній терапії гострого фарингіту

Ю.В. Дєєва 26-27

АЛЕРГОЛОГІЯ

Фексофенадин:

25 років клінічного досвіду 23-24

Лікування алергічного ринокон'юнктивіту:
в пошуках ідеального АГП

І.В. Гогунська 30-31

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ревматологічні аспекти болю в кульшових суглобах

За матеріалами науково-практичної конференції

«Сучасні аспекти клінічної неврології»

Є.Д. Єгудіна 36-37

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
 - поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
 - електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1932 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1656 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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

E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

E-mail: podpiska@health-ua.com,www.health-ua.comwww.health-ua.comДоповнення до
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

Л.М. Стрільчук, д.м.н., доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Кардіометаболічне здоров'я: всеохоплювальна парадигма довголіття

Як дозволяють зрозуміти нові наукові публікації та рекомендації міжнародних фахових товариств, світова медична спільнота відмовляється від парадигми серцево-судинних захворювань (ССЗ) як переліку конкретних нозологій з певними алгоритмами лікування на користь парадигми кардіометаболічного здоров'я (КМЗ), отже, кардіометаболічних хвороб (КМХ). Це пояснюється тим, що за результатами численних доклінічних та клінічних випробувань остаточно з'ясовано, що ССЗ споріднені з такими метаболічними розладами, як цукровий діабет (ЦД), ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо (рис. 1).

До речі, останній термін нещодавно став застарілим: Американська асоціація вивчення хвороб печінки у червні цього року ввела нову номенклатуру гепатологічних захворювань, яка передбачає заміну терміна «неалкогольна жирова хвороба печінки» на «стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією» (AASLD, 2023).



Л.М. Стрільчук

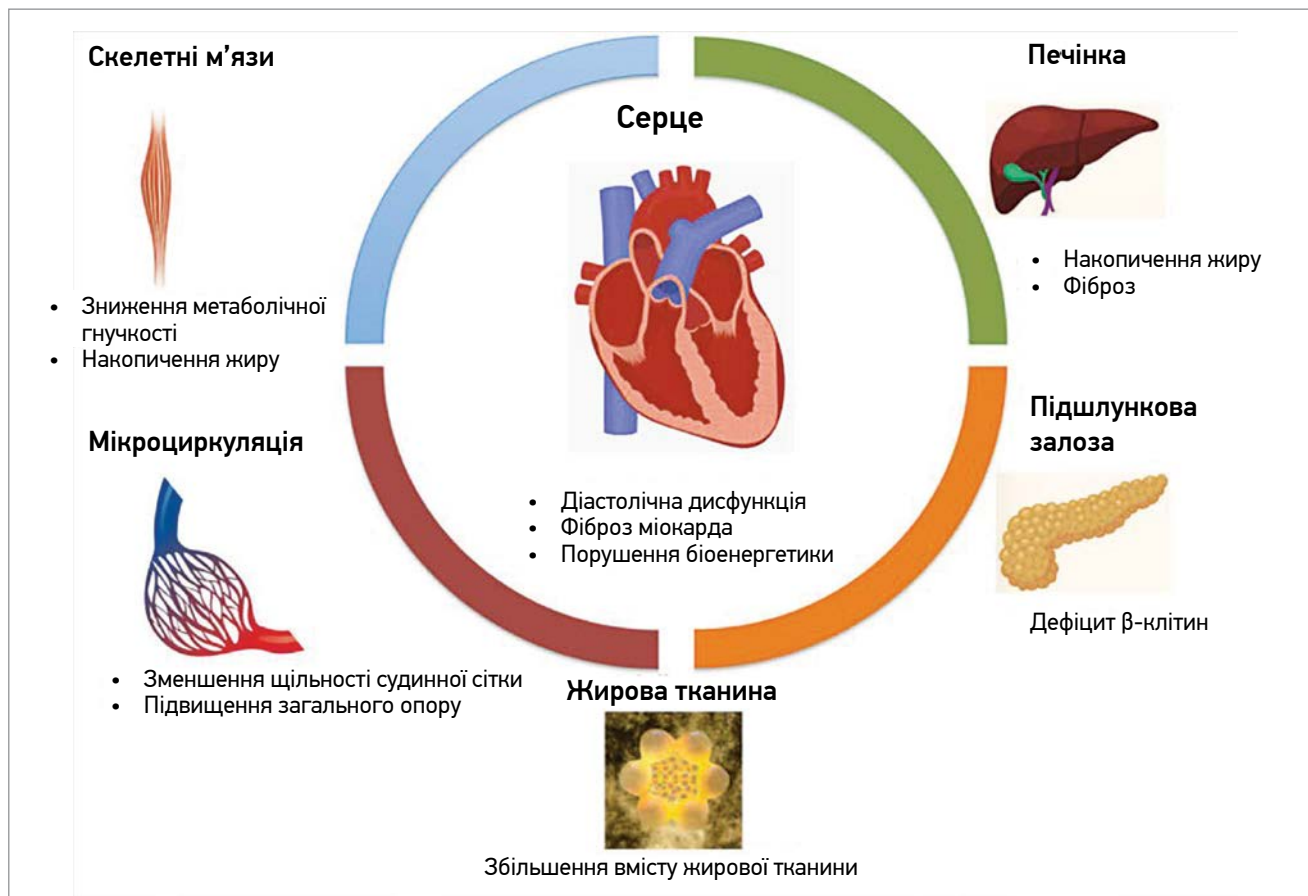


Рис. 1. Структурні та функціональні зміни при КМХ (Kumar V. et al., 2017)

Механізми спорідненості ССЗ із метаболічними хворобами містять такі спільні ланки патогенезу, як дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, хронічне низькоінтенсивне запалення. Так, дисліпідемія спостерігається в 2/3 осіб із ССЗ (Ferrannini G. et al., 2020). Нові класи препаратів продовжують розвивати межі між традиційно окремими спеціальностями – кардіологією та ендокринологією. Зокрема, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, розроблені для лікування ЦД 2 типу, довели свою здатність покращувати прогноз ССЗ (Reiter-Brennan C. et al., 2021).

Одна з переваг такого зсуву парадигм – зміщення акценту з лікування на профілактику й активну пропаганду здорового способу життя (Lloyd-Jones D.M. et al., 2010; Labarthe D.L. et al., 2016). Коли йдеться про КМЗ, розуміють, що підґрунтям стану серця є метаболічний фон організму; саме його слід монітувати та коригувати, якщо хочемо уникнути не лише серцево-судинних подій, а навіть і хронічних ССЗ. Отже, в парадигмі КМЗ не фокусують уваги на підвищених рівнях окремих лабораторно-інструментальних показників чи окремих ССЗ, а оцінюють стан здоров'я пацієнта комплексно, намагаючись

підтримувати всі ключові показники метаболічного фону в межах норми.

Наразі одночасно спостерігають дві протилежні тенденції: зменшується смертність від ССЗ завдяки багатокомпонентній терапії відповідно до рекомендацій; водночас погіршується загальне КМЗ світової популяції. За даними масштабного дослідження NHANES (National Health and Nutrition Study), у 2017-2018 рр. лише в 6,8% американських дорослих відзначалося оптимальне КМЗ (критеріями останнього були індекс маси тіла, показники ліпідів і глюкози, рівень артеріального тиску та анамнез ССЗ), що гірше за показники 1999-2000 рр. Найвираженішими несприятливими тенденціями виявилися зростання поширення ожиріння та погіршення контролю глюкози; натомість поширеність ССЗ залишилася сталою, а середньостатистичний ліпідний профіль навіть покращився. Цікаво, що стан КМЗ не залежав від рівня достатку людини, але був гіршим в осіб без вищої освіти (O'Hearn M. et al., 2022). Це обумовлює важливість урахування в лікуванні соціальних детермінант пацієнта. До речі, підсумковий документ саміту Американської асоціації серця щодо діабету та КМЗ підкреслює важливість роботи з людьми в усіх можливих соціальних спільнотах: «працюйте з людьми там, де вони живуть, працюють і поклоняються богу» (Sasson C. et al., 2018). Останній пункт є особливо важливим для України, де релігія відіграє вагомий роль у житті людей (насамперед це стосується осіб похилого віку – основних пацієнтів сімейного лікаря). Уявіть собі, що в невеликому карпатському селі, віддаленому від великих міст, про важливість щеплень від грипу чи своєчасних візитів до лікаря нагадує священник або що лікар проводить невелику зустріч-лекцію в дворі церкви одразу після недільної служби. Тож у високорелігійних громадах такі заходи змогли б суттєво популяризувати знання щодо КМЗ та інших медичних питань.

Ще один висновок вищезазначеного саміту полягає у тому, що необхідно працювати з молоддю (Sasson C. et al., 2018). Кардіоваскулярний ризик дорослого частково визначається пренатальними факторами та факторами раннього життя: масою тіла при народженні, наявністю / тривалістю грудного вигодовування, типом і часом упровадження прикорму (Drozdz D. et al., 2021), тому доцільно роз'яснювати засади КМЗ підліткам, які невдовзі перейдуть до групи молодих дорослих та потенційних батьків. Узагалі для кожної вікової групи існують свої найважливіші аспекти КМЗ і власні оптимальні умови їхньої пропаганди (рис. 2).

Хоча загально визначеного визначення КМЗ не існує, установлено таке: що кращим є стан КМЗ пацієнта, то меншим буде ризик надлишкової маси тіла / ожиріння, інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, гіпертригліцеридемії, артеріальної гіпертензії, наростання вмісту С-реактивного білка та розвитку ССЗ (Johnson M. et al., 2019). Так, в осіб, які мали середню та високу оцінку КМЗ, уже через 7,6 року спостереження спостерігалася на 40 та 58% відповідно менша смертність від усіх причин, ніж в осіб із низькою оцінкою. Стан КМЗ практично лінійно корелював зі смертністю від усіх причин і смертністю від ССЗ. Показники, які враховувалися під час оцінки КМЗ: якість сну, харчування, рівень фізичної активності, вживання нікотину, індекс маси тіла, показники ліпідів та глюкози, рівень артеріального тиску.



Рис. 2. Формування КМЗ на різних етапах життя (Lloyd-Lones D.M. et al., 2022)

Продовження на стор. 10.

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

Редакційна колегія

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

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами**Марія Арєф'єва**
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник

Дизайн/верстка:

Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова
Світлана БойкоРедакція **zu@health-ua.com**Відділ реклами та маркетингу **zoya@health-ua.com**..... **artemenko@health-ua.com**Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

Адреса для листування

04123, м. Київ, вул. Світицького, 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: жовтень 2024 р.

Замовлення № 1306952 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

КАРДІОЛОГІЯ

Кардіометаболічне здоров'я:

всеохоплювальна парадигма довголіття

Л.М. Стрільчук **8, 10-11**

Зміна парадигми лікування пацієнтів

високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику:

старт одразу з комбінації статин + езетиміб **12-13**

РЕВМАТОЛОГІЯ

Вплив фебуксостату на ліпідний профіль

пацієнтів із гіперурикемією:

нові дані рандомізованого дослідження PRIZE **35**

НЕВРОЛОГІЯ

Ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими

крововиливами: показники ефективності

та якості терапевтичних заходів **32-33**

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Альфа-ліпоєва кислота для лікування

діабетичної периферичної нейропатії:

позиція експертів у 2024 році **5**

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Інгібітори протонної помпи

в лікуванні кислотозалежних захворювань

За матеріалами науково-практичної конференції

«Допомога лікарю та пацієнту під час війни: практичний досвід»

О.О. Клеот **44**

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Застосування прогестагенів: міфи та реальність

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю

«Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи»

Г.І. Резніченко **39**Жіноче здоров'я • Дайджест **40**

Метаболічний синдром у менопаузі:

діалог гінеколога та гастроентеролога

За матеріалами науково-практичної конференції

«Метаболічний синдром. Еволюція свідомості»

В.В. Чернявський, О.Л. Громова **42-43**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини **3, 41**

Л.М. Стрільчук, д.м.н., доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Кардіометаболічне здоров'я: всеохоплювальна парадигма довголіття

Продовження. Початок на стор. 8.



Рис. 3. Комплексний підхід до лікування КМХ у рамках кардіометаболічної клініки

Автори встановили, що серед усіх цих показників найбільший вплив на смертність від усіх причин мали статус куріння, харчування, рівень фізичної активності (тобто ті показники, що коригуються переважно нефармакологічними методами, на відміну від дисліпідемії та гіперглікемії, які зазвичай лікують медикаментозно) (Sun J. et al., 2023). Незважаючи на це, метаболічні розлади в пацієнтів із ССЗ часто залишаються не діагностованими та не лікованими, збільшуючи серцево-судинну смертність.

С. Reiter-Brennan і співавт. (2021) відзначають, що в наявних системах медичної допомоги кардіометаболічні пацієнти не отримують оптимального лікування. Однією із причин цього, на думку цих авторів, є те, що у веденні хворого відсутній головний спеціаліст, який координує лікування, а кардіологи й ендокринологи лікують винятково «свої» патологічні стани, не приділяючи належної уваги зміні способу життя та психологічному консультуванню. В результаті цього пацієнти

кардіометаболічного профілю отримують фрагментарні втручання водночас із надмірною кількістю діагностичних обстежень, що збільшує витрати на лікування, а також підвищує ризик лікарських взаємодій.

Автори пропонують запровадити окрему лікарську спеціальність, спрямовану займатися кардіометаболічною медициною у формі амбулаторного прийому, а також навіть створити клініки кардіометаболічного профілю, персонал яких складатиметься зі спеціалізованих на КМХ лікарів і медсестер, дієтологів, діабетологів, психологів (рис. 3). Міждисциплінарний підхід до лікування КМХ здатен покращити прогноз пацієнтів, а також зменшити сумарні витрати на їхнє лікування (Reiter-Brennan C. et al., 2021).

Утім, наразі створення окремої лікарської спеціальності фахівця із КМХ в Україні, імовірно, не є доцільним, але така клініка чи хоча б кабінет КМЗ цілком можуть бути організовані на базі кожної поліклініки або лікарні. Із цією метою варто створити спеціальний навчальний курс щодо КМЗ, після проходження якого сімейні лікарі, терапевти, кардіологи розширили б межі свого підходу до пацієнтів і змогли б проводити лікувальні та профілактичні заходи набагато ефективніше. До речі, в запропонованій С. Reiter-Brennan і співавт. (2021) моделі кардіометаболічної клініки консультування щодо способу життя проводить медсестра, що цілком реально здійснити в умовах України після відповідного навчання медсестер.

Наріжним каменем досягнення і підтримки КМЗ є освіта пацієнтів. Безумовно, зараз усім доступні міжнародні рекомендації, викладені в мережі у вільному доступі, а також онлайн-перекладачі, які руйнують мовний бар'єр, але не варто цілковито покладатися на самоосвіту хворих, оскільки не кожен із них є достатньо мотивованим, аби самостійно шукати необхідні поради. Крім того, в сучасних умовах перевантаження інформацією пацієнт не завжди здатен виокремити дійсно правильні принципи від хибних, а також може потрапити на гачок недобросовісних реклам, які пропагують неефективні чи навіть небезпечні дієти, методи схуднення або способи припинення куріння. В ідеалі лікар у спеціально виділений для цього (й оплачуваний) робочий час мав би ознайомитися з наявними публікаціями щодо КМЗ, а також представити охочим невелику лекцію-презентацію стосовно здорового способу життя і харчування, здатних запобігти розвитку ССЗ. Доцільною була б і розробка лаконічних друкованих пам'яток щодо цього питання, оскільки серцеві хвороби дотепер оточені хмарою міфів, забобонів і упереджень, які складно розвіяти. Малоімовірно, що кожен медичний працівник (не кажучи про пацієнтів) правильно надасть відповіді на такі запитання: чи можна пити каву за артеріальної гіпертензії? Чи є гімалайська сіль менш шкідливою, ніж звичайна кухонна?

Щороку мільярди доларів витрачаються на лікування ССЗ, інсультів, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії та ожиріння, яким можна запобігти, запровадивши здоровий спосіб життя. Кардіоваскулярне старіння та атеросклеротичні процеси в організмі людини розпочинаються дуже рано, імовірно, ще у внутрішньоутробному періоді. Надалі людина протягом декад життя підлягає впливу факторів ризику, що завершується розвитком хвороб органів-мішеней. Натомість за оптимального метаболічного фону ризик розвитку ССЗ протягом життя є достовірно меншим (навіть з урахуванням більшої очікуваної тривалості життя). Отже, мінімізувати вплив кардіоваскулярних факторів ризику потрібно з народження і протягом усього життя.

Безумовно, неможливо уникнути вікового накопичення ушкоджень клітин на молекулярному рівні, що обумовлює кардіоваскулярне старіння із прогресивним погіршенням структури, функції серця і судин, наприклад, наростанням жорсткості артерій, міокарда. Однак слід нагадувати собі, що саме собою старіння не провокує ССЗ. Натомість постійний нездоровий спосіб життя (надмірна калорійність раціону, неправильне харчування, малорухливий спосіб життя, психологічні стреси, куріння) пришвидшує погіршення стану серцево-судинної системи, різко підвищуючи ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, серцевої недостатності, аневрзми аорти, хвороби периферійних артерій, судинної деменції, хронічних нефропатій. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що обмеження калорійності раціону з підтримкою належних співвідношень білків, жирів, вуглеводів, а також достатнього вмісту вітамінів, мікронутрієнтів дозволяє сповільнити

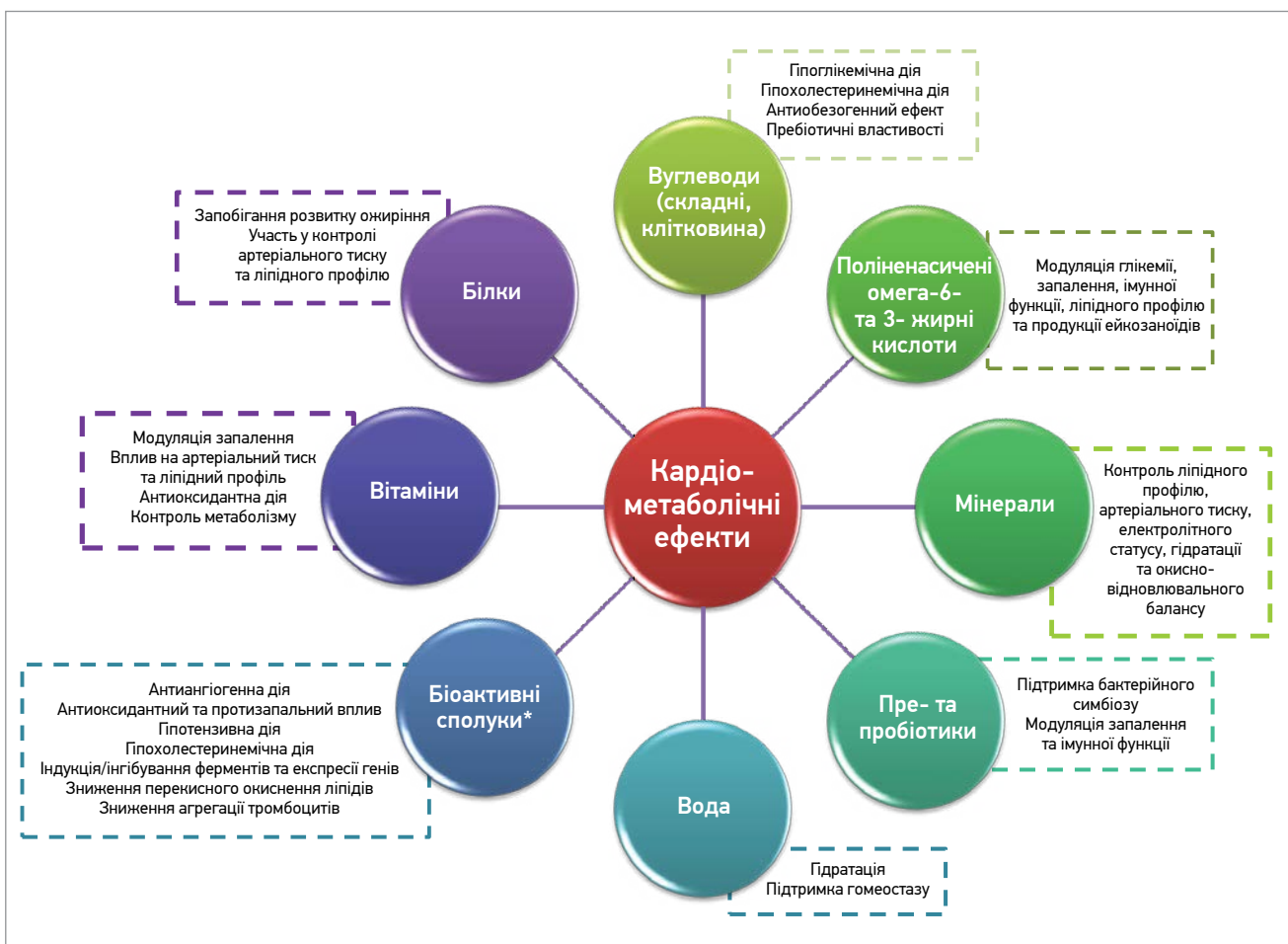


Рис. 4. Сприятливі кардіометаболічні ефекти основних нутрієнтів

Примітка: * каротиноїди, флавоноїди, ізофлавоноїди, поліфеноли, фітостероли, таніни тощо.

накопичення молекулярних змін, які сприяють кардіо-васкулярному старінню. Модифікацію харчування слід поєднувати з регулярними фізичними навантаженнями, зниженням стресу за допомогою технік осмисленості (mindfulness) та відмовою від куріння (Fontana L., 2018).

Нерідко і лікар, і пацієнт фокусуються винятково на фармакотерапії; натомість дієвий та безпечний метод лікування і профілактики ССЗ, як-от модифікація способу життя, залишається поза увагою обох учасників терапевтичного процесу. Модифікація способу життя передбачає не лише надану нашвидкоруч пораду їсти менше солі, а складання разом із пацієнтом продуманого раціону та плану фізичних навантажень з обов'язковим установленням досяжних вимірюваних цілей (наприклад, за масою тіла, його індексом, артеріальним тиском, результатом тесту із 6-хвилинною ходьбою тощо). Крім того, доцільним є ретельне консультування щодо шкідливих звичок, можливо, за участю психолога.

Що стосується харчування за КМХ, то опитування сімейних лікарів, проведене Н.С. Rathoni та співавт. (2023), продемонструвало, що лікарі не завжди звертають увагу на корекцію дієти пацієнта з надмірною масою тіла, а коли і надають поради щодо цього питання, то вони виявляються досить обмеженими. Автори наголошують на необхідності підвищення усвідомлення ожиріння як хвороби, яка потребує обов'язкового лікування, а також на тому, що хворому слід не лише повідомити про потребу в зменшенні сумарної калорійності раціону, а й пояснити, які саме продукти мають становити основу дієти.

Асоційований з цивілізаційним поступом перехід із рослинної їжі та нежирного м'яса на т. зв. західну дієту, збагачену обробленим м'ясом, рафінованими злаками (а також доданий цукор, натрій та насичені жири), несприятливо вплинув на здоров'я населення всього світу. Несприятливий патерн харчування погіршує КМЗ, оскільки створює в організмі мікросередовище, яке сприяє запуску прозапальних метаболічних каскадів. Для підтримки КМЗ раціон має складатися переважно з рослинної їжі та містити необхідну кількість омега-3 і омега-6 поліненасичених жирних кислот, інших біоактивних сполук (каротиноїдів, флавоноїдів, ізофлавонів, поліфенолів, фітостеролів, танінів тощо) (рис. 4). Формування правильних харчових звичок слід розпочинати ще в дитинстві (Johnson M. et al., 2019).

Урбанізація, значне поширення використання автомобільного транспорту, автоматизація більшості робочих процесів і збільшення користування комп'ютерною технікою зумовили те, що в світовій популяції збільшується поширеність малорухливого способу життя. Останній слід відрізнити від недостатнього

рівня фізичної активності. Термін «малорухливий спосіб життя» в прямому значенні передбачає проведення більшості періоду неспання в сидячому положенні, тобто можна виконувати рекомендовану кількість фізичної активності та все одно належати до категорії осіб, які ведуть малорухливий спосіб життя. Дослідження показують, що переривання перебування в сидячому положенні короткими інтервалами стояння або легкої фізичної активності (по 2-3 хв 1 р/20-30 хв) достовірно покращує метаболічний профіль, зменшує утомлюваність, а також навіть знижує показники смертності від усіх причин (Vincent G.E. et al., 2017). Про це варто повідомляти пацієнтам, які працюють в офісах або ведуть малорухливий спосіб життя з інших причин.

Лікарі часто зустрічаються з тим, що хворі, котрі мають значні фізичні навантаження під час роботи, з недовірою зустрічають пораду підвищувати фізичну активність. Може існувати й інша ситуація: знаючи про значні професійні фізичні навантаження, лікар не надає пацієнту поради проводити вільний час активно. Однак, на жаль, досвід показує, що втомлені від фізичної роботи пацієнти компенсують це абсолютно пасивним відпочинком (нерідко – в поєднанні зі шкідливими звичками та перевантаженням висококалорійною їжею). Результати польського дослідження продемонстрували, що в представників професій, асоційованих із високим фізичним навантаженням, незважаючи на більші витрати енергії, спостерігаються вищі показники індексу маси тіла й артеріального тиску, ніж у представників професій, котрі передбачають переважно інтелектуальну працю, а також безробітних осіб. Упровадження здорових патернів поведінки (насамперед збільшення рівня фізичних навантажень) покращувало індекс маси тіла, ліпідний профіль, рівень глюкози та сечової кислоти, зменшувало частоту виявлення метаболічного синдрому. Цікаво, що для витрат енергії, пов'язаних із виконанням професійних обов'язків, не існувало жодних асоціацій із КМЗ. Люди, які фізично працюють, також потребують фізичної активності у вільний час (Soltysik B.K. et al., 2019).

Отже, вже немає сумнівів, що надмірна калорійність раціону, незадовільний вибір продуктів харчування та низький рівень фізичної активності зумовлюють несприятливі зміни метаболізму глюкози, інсулінорезистентність, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію, які є визнаними кардіометаболічними факторами ризику (Gorodeski Baskin R. et al., 2023). Саме тому Американська асоціація серця запропонувала список 7 аспектів життя, котрі необхідно контролювати, до яких нещодавно додала 8-й – здоровий сон (рис. 5) (Lloyd-Lones D.M. et al., 2022).

Відповідно до цього списку
необхідними здоровими звичками є:

- 1) правильне харчування (на основі DASH-дієти чи середземноморської дієти, основними характеристиками яких є висока частка в раціоні фруктів, овочів, горіхів і бобових, цільнозернових продуктів, молочних продуктів із низьким вмістом жиру, а також низький рівень вживання натрію, червоного м'яса, м'ясних продуктів, підсолоджених напоїв);
- 2) достатня фізична активність (≥ 150 хв/тиж помірно інтенсивної фізичної активності чи ≥ 75 хв/тиж високоінтенсивної фізичної активності для дорослих; ≥ 420 хв/тиж фізичної активності для дітей віком >6 років);
- 3) уникнення куріння традиційних сигарет і застосування інших систем доставки нікотину, включаючи електронні сигарети, пристрої для вейпінгу, уникнення пасивного куріння;
- 4) належна тривалість сну (7-9 год/добу для дорослих, 10-16 год/добу для дітей віком <5 років, 9-12 год/добу для дітей віком 6-12 років, 8-10 год/добу для дітей віком 13-18 років);
- 5) підтримка нормального індексу маси тіла;
- 6) підтримка в межах норми ліпідного профілю – перевагу слід надавати контролю холестерину, який не належить до ліпопротеїнів високої щільності (non-HDL cholesterol);
- 7) підтримка в межах норми рівня глюкози – перевагу слід надавати контролю глікованого гемоглобіну;
- 8) підтримка в межах норми артеріального тиску (оптимальний показник становить $<120/80$ мм рт. ст.).

Варто було б збільшити тривалість візитів до сімейного лікаря, щоб під час кожного візиту лікар «проходив» із кожним пацієнтом вищезазначені 8 пунктів, визначаючи ті аспекти підтримки здоров'я, які потребують корекції. Такий контроль має проводитися незалежно від нозології, з якою звернувся пацієнт, окрім, звісно, гострих патологічних станів. Останні слід усунути, а після одужання варто запланувати контрольний візит, на якому й обговорити основні аспекти КМЗ.

Окрім візитів до лікаря, контроль за станом здоров'я можна підтримувати за допомогою відеоконференцій чи месенджерів. Один із важливих уроків, який людство отримало в еру COVID-19, – дистанційні втручання, спрямовані на покращення стану здоров'я, котрі можуть бути дієвими та долати такі обмеження, як віддаленість від центрів надання медичної допомоги чи недостатня кількість лікарів (Mahmoud A.M., 2023).



Рис. 5. Вісім ключових аспектів здоров'я

Висновки

- Під час спілкування з пацієнтом лікар повинен думати не про серцево-судинні хвороби, а про КМЗ, при кожній зустрічі контролюючи основні 8 його аспектів: харчування, фізичну активність, відмову від шкідливих звичок, сон, нормальний індекс маси тіла, належні показники ліпідного профілю та глікемії, рівень артеріального тиску.
- Під час консультації лікарям слід дещо змінити акценти, наголошуючи на важливості модифікації способу життя і ретельно пояснюючи, як саме слід провести цю модифікацію.
- Існує потреба в просуванні концепції КМЗ і серед пацієнтів, і серед лікарів (для останніх, імовірно, шляхом створення серії тренінгів або спеціалізованого курсу тематичного удосконалення щодо КМЗ у рамках безперервної освіти протягом життя).
- Парадигма КМЗ має упроваджуватися в усіх вікових групах: від школярів до осіб літнього віку.

Зміна парадигми лікування пацієнтів високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику: старт одразу з комбінації статин + езетиміб

Починаючи зі спільних рекомендацій Європейського товариства кардіології та Європейського товариства атеросклерозу з лікування дисліпідемій (2019), щодо контролю рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) застосовується концепція «що нижче, то краще», яка насамперед стосується пацієнтів високого та дуже високого ризику (Mach F. et al., 2019).

Наріжним каменем ліпідознижувальної терапії (ЛЗТ) були, є і залишаються статини, яким притаманна не лише здатність знижувати рівень ХС ЛПНЩ та об'єм атером, а й низка плейотропних ефектів: протизапальна дія, покращення ендотеліальної функції, стабілізація атеросклеротичних бляшок (Oesterle A. et al., 2017). Однак, за даними дослідження DA VINCI, серед пацієнтів, які потребували вторинної профілактики, лише менше половини отримували високоінтенсивний статин у форматі монотерапії; з них лише близько 20% досягали зазначених у рекомендаціях цільових показників. Однак езетиміб було додано до лікування лише у 9% пацієнтів (Ray K.K. et al., 2020; Revankar S. et al., 2024). Сумну статистику підтверджують й інші автори: відповідно до аналізу даних 1,3 млн хворих, які отримували монотерапію статинами, цільових показників ХС ЛПНЩ досягали лише $\approx 30\%$ (Allen J. et al., 2019).

Отже, більшість пацієнтів високого та дуже високого ризику не може досягти цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою монотерапії статинами, тому базовим правилом для таких осіб має стати комбінована ЛЗТ (Mach F. et al., 2019; Packard C.J. et al., 2021). Застосування комбінованої ЛЗТ у хворих найвищого ризику забезпечує значні клінічні переваги і є фармакоеконімічно доцільним (Annemans L. et al., 2018). Останнє підтвердили і нещодавно опубліковані результати дослідження JaZ, відповідно до яких негайний початок лікування статином та езетимібом при госпіталізації пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI) асоціювався з меншою частотою значущих кардіоваскулярних подій упродовж 2 років спостереження, отже, з меншими сумарними витратами на медичну допомогу (Haertel F. et al., 2024).

Слід зауважити, що покроковий підхід, запропонований у рекомендаціях Європейського товариства кардіології та Європейського товариства атеросклерозу з лікування дисліпідемій (2019), неминуче відтермінує досягнення цільових показників ліпідного профілю, оскільки передбачає значну кількість поетапних кроків. Цьому можна запобігти, одразу призначаючи комбіновану терапію високоінтенсивним статином та езетимібом пацієнтам екстремально високого і дуже високого ризику (рис. 1). Після 3 місяців комбінованої терапії доцільно оцінити відповідь хворого на лікування та (за потреби) додати третій пероральний або ін'єкційний засіб. Така тактика

дозволить зменшити кількість етапів ЛЗТ і збільшити частку пацієнтів, які досягнуть цільових показників. Дані досліджень підтверджують перевагу початку гіпохолестеринемічного лікування з комбінованої терапії, оскільки свідчать, що зв'язок між умістом ХС ЛПНЩ і кардіоваскулярними наслідками залежить не лише від величини зниження ХС ЛПНЩ, а й від його тривалості (Ray K.K. et al., 2024). Обсерваційні дослідження доводять, що стартове призначення комбінованої терапії дозволяє зменшити смертність, наприклад, у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) (Lewek J. et al., 2023).

Усе більше як окремих наукових колективів, так і фахових товариств погоджуються, що прийшов час змінити парадигму ЛЗТ, визнавши переваги стартової комбінованої терапії у пацієнтів найвищого ризику, а також максимально раннє запровадження нестатинних ліпідознижувальних препаратів (Revankar S. et al., 2024).

На цьогорічному конгресі Європейського товариства кардіології було представлено аналіз даних дослідження SWEDENEART (n=46 518), який доводить, що інтенсивне зниження рівня ХС ЛПНЩ одразу під час госпіталізації щодо ІМ через 1 рік забезпечує кращі клінічні

наслідки, ніж застосування покрокового підходу (рис. 2).

Так, у пацієнтів, яким упродовж 2 міс після госпіталізації вдалося знизити ХС неЛПВЩ на $>2,2$ ммоль/л, протягом року після ІМ спостерігався на 28% нижчий ризик значущих кардіоваскулярних подій. На думку авторів цього аналізу, не варто чекати контрольного візиту пацієнта, щоб додати езетиміб або інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинового типу (PCSK9). Натомість в осіб після ГКС, у пацієнтів з екстремально високим кардіоваскулярним ризиком і сімейною гіперхолестеринемією одразу слід розпочинати лікування з комбінації високоінтенсивного статину з езетимібом (Schubert J. et al., 2024).

Також під час проведення конгресу Європейського товариства кардіології (2024) відомий польський учений, член Міжнародної робочої групи експертів з ліпідології М. Vanach представив дані польського реєстру пацієнтів після ГКС, відповідно до яких негайне призначення комбінованої ЛЗТ забезпечувало достовірно меншу смертність від усіх причин упродовж 3 років спостереження порівняно з високоінтенсивною монотерапією статином. Значуща відмінність між групами лікування фіксувалася вже через 52 дні.

Переваги комбінованого гіпохолестеринемічного лікування виявило і дослідження SANTORINI (n=9559), яке включало пацієнтів із високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком із 14 європейських країн. Протягом 1 року спостереження ескалація ЛЗТ проводилася в $\frac{1}{3}$ пацієнтів. Серед осіб, які не отримували ЛЗТ на момент початку дослідження, монотерапія через 1 рік зумовила досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ у 27,5% хворих, а комбінована терапія – в 39,9%. Схожий результат було отримано для осіб, які отримували ліпідознижувальні препарати на початку дослідження: через 1 рік

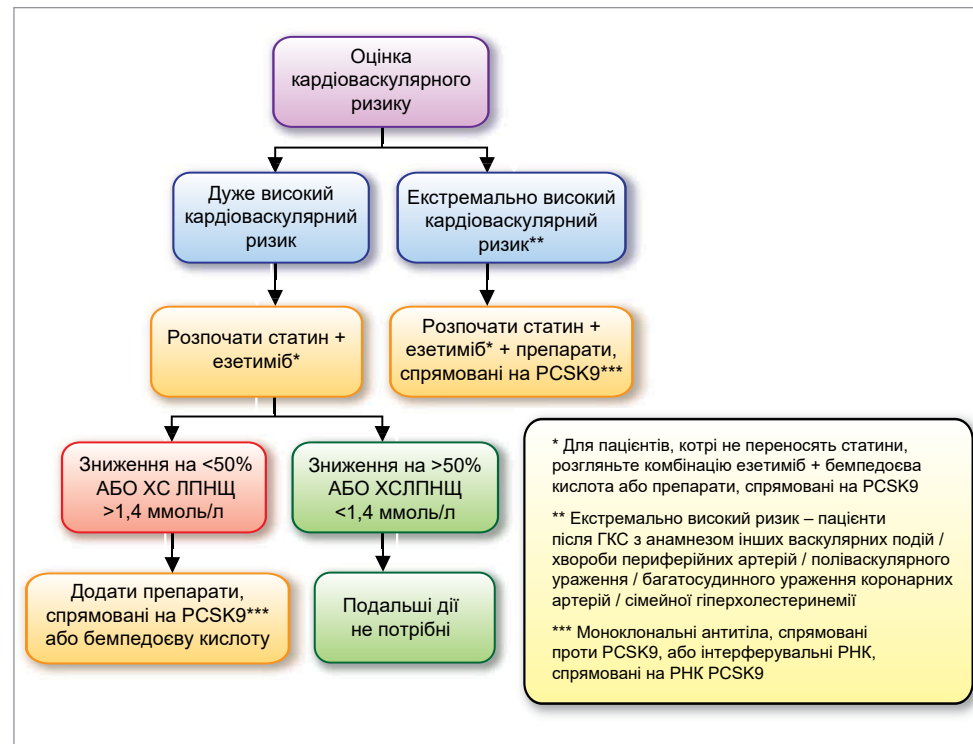


Рис. 1. Комбінована ЛЗТ як стратегія першої лінії для пацієнтів високого та дуже високого ризику (за Ray K.K. et al., 2021)

Примітка: PCSK9 – інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинового типу.

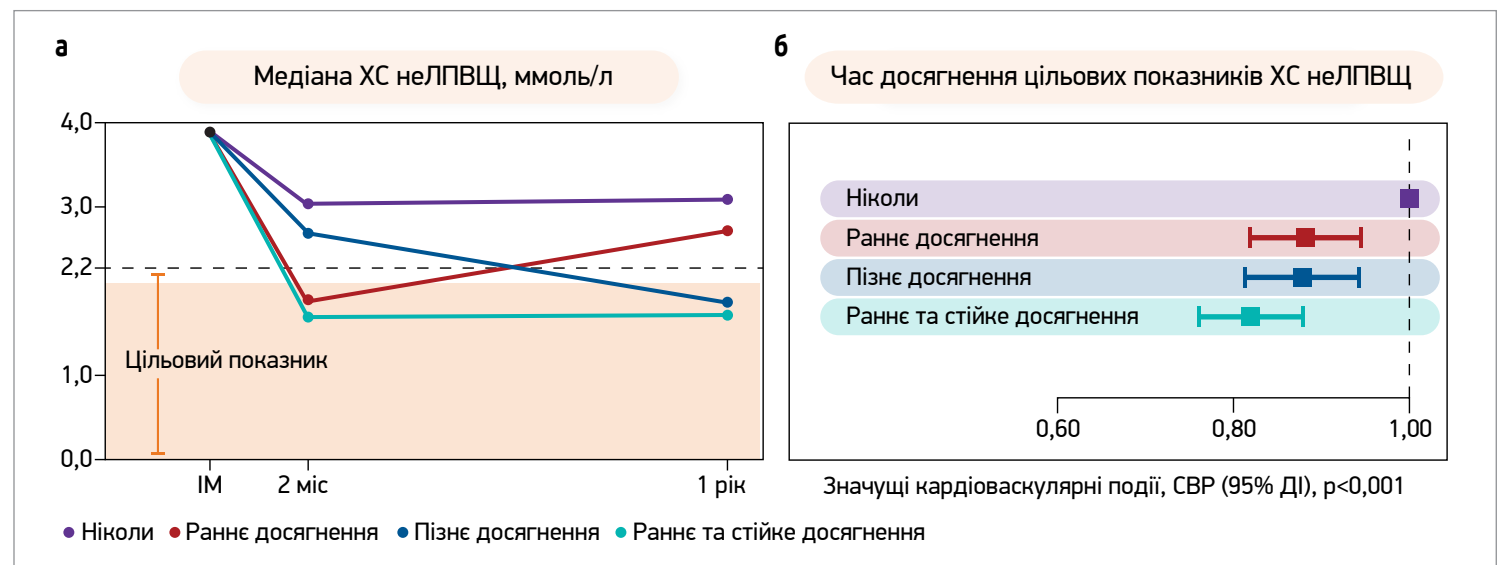


Рис. 2. Час досягнення цільових показників ХС неЛПВЩ і тривалість перебування в їхніх межах (а); відношення ризику значущих кардіоваскулярних подій (смерть від усіх причин, ІМ, ішемічний інсульт) (б)

Примітки: СВР – стандартизоване відношення ризику; ДІ – довірчий інтервал.

застосування монотерапія забезпечила цільові рівні ХС ЛПНЩ у 25,5% учасників, а комбінована терапія – в 39,4% (Ray K.K. et al., 2024).

До популяції осіб дуже високого ризику належать пацієнти з анамнезом декількох значущих, зумовлених атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, подій або однієї значущої події та декількох станів, асоційованих із високим ризиком (вік ≥ 65 років, гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія, сімейний анамнез черезшкірного втручання або аортокоронарного шунтування, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, куріння на цей момент, стійко підвищений уміст ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л, незважаючи на вживання максимальних переносимих доз статину та езетимібу, застійна серцева недостатність) (Grundy S.M. et al., 2018). Запропоновано також вважати пацієнтами дуже високого ризику осіб із умістом коронарного кальцію >300 одиниць Агатстона або вище 75-го перцентиля для відповідної демографічної категорії (Lloyd-Jones D.M. et al., 2022). У разі високих показників коронарного кальцію (навіть у пацієнтів проміжного ризику) доцільно рано призначати комбіновану терапію (Revankar S. et al., 2024).

Езетиміб, схвалений для ЛЗТ у 2002 р., у формі монотерапії здатен знижувати рівень ХС ЛПНЩ на 20%. Дослідження EXPLORER показало, що застосування комбінації розувастатину (40 мг) та езетимібу (10 мг) у пацієнтів дуже високого ризику вже через 6 тиж знижувало вміст ХС ЛПНЩ на 70%; натомість монотерапія розувастатином забезпечувала зниження лише на 57%. Оптимального рівня ХС ЛПНЩ досягли 80% групи комбінованого лікування та 35% групи монотерапії (Ballantyne C.M. et al., 2007). Переваги комбінованого лікування статином та езетимібом значно перевищують просте зниження ліпідних показників. Така комбінація спроможна знижувати кардіоваскулярну смертність у пацієнтів, госпіталізованих щодо ГКС, а також покращує переносимість лікування в осіб, які не толерують статинотерапію. Так, під час проведення дослідження I-ROSETTE виявлено, що комбінація езетимібу та 5 мг розувастатину забезпечує зіставний зі 20 мг розувастатину ліпідознижувальний ефект (-55 проти -51%) (Hong S. et al., 2018). Схожі дані отримано і в дослідженні RACING (Kim B.K. et al., 2022).

Дані щодо ефективності комбінованої терапії підтримують і результати інтраваскулярного ультразвукового дослідження, які демонструють здатність комбінованої терапії не лише зупинити прогресування атеросклерозу, а й зменшувати об'єм атероми значно потужніше, ніж монотерапія статином (78 проти 58%; $p=0,004$) (Tsujita K. et al., 2015). Цьогорічний метааналіз Y.-J. Zhang і співавт. продемонстрував, що комбінація статин + езетиміб знижує сумарний об'єм атером (отже, і загальний тягар атеросклерозу) потужніше, ніж монотерапія статинами.

Важливим контингентом для застосування комбінації статин + езетиміб є пацієнти з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом 2 типу. Незалежно від дози та типу застосовуваного статину систематичне додавання езетимібу дозволяє майже подвоїти кількість

пацієнтів, які досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ (Lavalle Cobo A. et al., 2024).

Нещодавно під час проведення обсерваційного дослідження виявлено, що стартове призначення комбінації статину та езетимібу дозволяє досягти достовірно нижчих показників смертності вже через 1 рік (5,9 проти 3,9%; $p=0,041$), а через 3 роки виразність ефекту виявилася ще потужнішою (10,2 проти 5,5%; $p=0,024$) (Lewek J. et al., 2023).

Незважаючи на те що дослідження однозначно доводять медичні та фармакоеконімічні переваги стартового застосування комбінованого лікування в осіб високого та дуже високого ризику, впровадження цієї стратегії у реальну клінічну практику й досі є незадовільним. Імовірно, це обумовлено т. зв. клінічною

інерцією – неспроможністю розпочати або інтенсифікувати лікування тоді, коли це потрібно.

Стартове застосування комбінації статин + езетиміб скорочує поетапний підхід до досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ на один крок, що значно прискорює отримання результату, отже, покращує кардіоваскулярні наслідки. Така стратегія є доцільною в пацієнтів високого та дуже високого ризику, які потребують не лише значного, а і якнайшвидшого зниження вмісту ХС ЛПНЩ. Ліпідознижувальні переваги комбінованої терапії реалізуються вже через 4-5 тиж (Kakara M. et al., 2014). Для подолання клінічної інерції слід підвищувати обізнаність лікарів-клініцистів із можливістю старту одразу з комбінації статин

+ езетиміб із метою пришвидшення досягнення цільових ліпідних показників і покращення прогнозу в пацієнтів найвищого ризику (Revankar S. et al., 2024).

В Україні розувастатин представлений, зокрема, європейським препаратом Розуліп® (фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) та комбінацією Розуліп® Плюс. Розуліп® наявний у дозах 10 та 20 мг, а Розуліп® Плюс передбачає комбінацію аналогічних доз із 10 мг езетимібу. З огляду на дані клінічних досліджень і новітні погляди на ЛЗТ у пацієнтів низького та середнього ризику доцільно застосування Розуліпу®, а у випадку високого і дуже високого ризику варто розпочати ЛЗТ одразу із Розуліпу® Плюс.

Підготувала Лариса Стрільчук



РОЗУЛІП® ПЛЮС*

розувастатин + езетиміб

КАПСУЛИ



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину

- 🍊 Розувастатин пригнічує синтез холестерину в печінці
- 🍎 Езетиміб пригнічує абсорбцію екзогенного холестерину в кишечнику

Рекомендована добова доза – 1 капсула, яку приймають незалежно від прийому їжі

1. European Heart Journal (2021) 42, 32273337, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності. ХС – холестерин. ТГ – тригліцериди.

РОЗУЛІП® ПЛЮС. Склад: діючі речовини: розувастатин, езетиміб. Лікарська форма. Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази в комбінації з іншими гіполіпідемічними засобами. Код АТХ С10В А06. 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг, або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу; для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином; заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація РОЗУЛІП® Плюс. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспорину; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін. Побічні реакції. Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін*. Р.П. № UA/16808/01/01, № UA/16807/01/01. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

* Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс +38 (044) 496 05 38.



IDWEEK 2024: результати новітніх досліджень у контексті раціональної антибіотикотерапії

IDWeek – це щорічна міжнародна наукова подія, котра об'єднує фахівців охорони здоров'я в галузі інфекційних хвороб, епідеміології та профілактики: представників Американського товариства інфекціоністів, Американського товариства епідеміології охорони здоров'я, Асоціації медицини ВІЛ, Товариства дитячих інфекціоністів і Товариства інфекціоністів-фармацевтів. Цьогоріч вона проходила 16-19 жовтня в сонячному Лос-Анджелесі (США). IDWeek є визнаною платформою для презентацій нових досліджень, присвячених науковим досягненням і практичним підходам до профілактики, діагностики, лікування й епідеміології інфекційних захворювань, включаючи ВІЛ-інфекцію. До вашої уваги огляд результатів кількох найцікавіших досліджень стосовно призначень і тривалості антибіотикотерапії в госпіталізованих пацієнтів, уперше представлених на IDWeek 2024.

7 проти 14 днів антибіотикотерапії в пацієнтів з інфекціями кровотоку: результати дослідження BALANCE



Нік Данеман, професор медицини в Університеті Торонто (Канада), у співавторстві з Робом Фаулером (канадська група дослідників) представили результати багатоцентрового міжнародного (7 країн) випробування BALANCE (Bacteraemia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness), рандомізованого контрольованого дослідження для оцінювання ефективності 7-денної антибіотикотерапії (короткого курсу) порівняно з 14-денною в пацієнтів з бактеріємією.

Вони зауважили, що такий показник, як тривалість застосування антибіотика, який призначається хворому, наразі є одним з наріжних каменів у контексті боротьби зі зростанням антибіотикорезистентності.

Адже занадто коротке лікування може призвести до клінічної невдачі, рецидиву та селекції резистентності в патогенних збудників. Водночас занадто тривале лікування може призвести до селекції резистентності в сторонніх мікроорганізмів, які не є мішенню для призначених антибіотиків; розвитку інфекції *Clostridium difficile*; виникнення побічних ефектів і пов'язаних із цим витрат.

Актуальність визначення оптимального терміну призначення антибіотикотерапії при інфекціях кровотоку (ІК) визначає той факт, що їхня частота становить 600 тис. випадків щорічно в Північній Америці, вони фіксуються в 15% пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) і входять до 7 основних причин смерті.

Оптимальна тривалість лікування ІК недостатньо вивчена. До початку випробування BALANCE з метою вивчення цього питання не проводилися рандомізовані контрольовані дослідження, а після старту BALANCE добре сплановані дослідження були зосереджені на грамнегативних збудниках і залучали переважно не критично хворих осіб.

Для відповіді на запитання «Чи коротша 7-денна антибіотикотерапія не поступається тривалішій 14-денній антибіотикотерапії за рівнем 90-денної смертності в госпіталізованих пацієнтів з ІК?» було оцінено результати лікування у 3608 хворих, залучених до фінального аналізу.

Учасниками дослідження BALANCE були пацієнти, які відповідали таким критеріям:

- перебування в лікарні на момент отримання позитивного результату посіву крові;
- позитивний результат посіву крові з наявною патогенною бактерією.



Рис. 1. Мапа розташування дослідницьких центрів

Критерії виключення були такі:

- пацієнт уже залучений у дослідження;
- тяжка імунокомпрометованість;
- протезований серцевий клапан;
- синдром, який доведено потребує тривалого лікування;
- виявлення *Staphylococcus aureus*;
- виявлення *Candida spp.* або інших грибів.

Пацієнти були розподілені на дві групи: група втручання – 7 календарних днів відповідної антибіотикотерапії та група порівняння – 14 календарних днів відповідної антибіотикотерапії. Первинним результатом вважали 90-денну смертність. Як вторинні результати оцінювали:

- смертність у лікарні й у ВІТ;
- тривалість перебування в лікарні й у ВІТ;
- тривалість штучної вентиляції легень і призначення вазопресорів;
- рецидив бактеріємії;
- кількість днів без антибіотиків;
- алергію на антибіотики та побічні реакції;
- розвиток інфекції *C. difficile*;
- інфікування/колонізація антибіотикорезистентними мікроорганізмами.

Характеристика пацієнтів

Середній вік пацієнтів, які увійшли до фінального аналізу, становив 70 (59-80) років, 53% були чоловічої статі. Частка хворих, які проходили лікування у ВІТ, становила 55%, у палатах відділення – 45%. Пацієнти з цукровим діабетом становили третину від усіх учасників дослідження, їх частка становила 31,8%; рак солідних органів мали 21,7% хворих, імуносупресію –

12,2%, ниркову недостатність – 11,8%. У переважній більшості учасників (75,4%) інфекція була позалікарняною. Джерелом інфекції найчастіше були сечові шляхи – 42,2%, далі йшли органи черевної порожнини / біліарний тракт – 18,8%, легені – 13%, судинний катетер – 6,3%, шкіра / м'які тканини – 5,2%, інше – 1,9%, у 12,6% хворих джерело інфекції не вдалося встановити.

Характеристика патогенів

Дослідники визначили топ-11 патогенних мікроорганізмів, які найчастіше висівалися у хворих з бактеріємією. Зокрема, частка *Escherichia coli* становила 43,8%, *Klebsiella spp.* – 15,3%, *Enterococcus spp.* – 6,9%, коагулазонегативного стафілокока – 4,8%, *Pseudomonas spp.* – 4,7%, *Streptococcus pneumoniae* – 4,5%, *Enterobacter spp.* – 4,4%, *Proteus spp.* – 3,7%, *Serratia spp.* – 2,4%, *Streptococcus pyogenes* – 2,1%, *Streptococcus agalactiae* – 2,1%.

Первинний результат: 90-денна смертність

Аналіз результатів показав, що смертність протягом 90 днів у групі пацієнтів 7-денної антибіотикотерапії становила 14,5%, у групі 14-денної – 16,1% з різницею ризиків -1,6% (95% довірчий інтервал від -4 до 0,8), що свідчить на користь коротшого лікування. Отримані результати також підтвердилися в додаткових аналізах і в різних підгрупах пацієнтів.

Нік Данеман зазначив: «Отже, можна чітко бачити, що 7 днів антибіотикотерапії не поступаються 14 дням для лікування ІК».

Вторинні результати

Численні вторинні результати дослідження також були схожими між двома групами порівняння. Автор дослідження виокремив три з них, які показали значне

поліпшення при скороченні тривалості антибіотикотерапії: тривалість перебування в лікарні, виписка з лікарні в період до 28 днів і відсутність прийому антибіотиків у період до 28 днів.

Підсумовуючи отримані результати, Нік Данеман сказав, що 7-денний курс антибіотикотерапії, на думку дослідників, має бути загальною стратегією лікування пацієнтів з ІК. Такий підхід не погіршить результатів, при цьому забезпечить значну економію коштів на ліках і, що набагато важливіше, вірогідно сприятиме зменшенню частоти побічних ефектів і резистентності до антибіотиків. Однак ці результати не поширюються на кілька груп пацієнтів з високим ризиком (у яких було виявлено *S. aureus* або грибові інфекції крові, наявний тяжкий імунodefіцит, протезовані серцеві клапани), які були виключені з дослідження.

Дослідження INSPIRE: інтелектуальні підказки в режимі реального часу для покращення емпіричного вибору антибіотиків у пацієнтів з інфекціями шкіри та м'яких тканин



Шруті К. Гохіл, доцентка кафедри інфекційних хвороб Медичної школи Каліфорнійського університету в Ірвіні (США), представила результати дослідження INSPIRE (INtelligent Stewardship Prompts to Improve Real-time Empiric Antibiotic Selection for Patients), у якому порівнювали рутинний метод вибору препарату для емпіричної антибіотикотерапії та метод з використанням комп'ютерних підказок.

У межах цього дослідження IDWeek було представлено один з кількох фрагментів INSPIRE, а саме дослідження в когорті хворих з інфекціями шкіри та м'яких тканин.

Чи можемо ми змінити підходи до емпіричного вибору антибіотиків у некритичних пацієнтів? Дослідниця зазначила, що тільки в США реєструється понад 2,8 млн антибіотикорезистентних інфекцій щорічно та що саме надмірне призначення антибіотиків є основною причиною цього явища. Зокрема, 40% антибіотиків, які призначаються в стаціонарах, мають занадто широкий спектр дії.

Поточна практика призначення антибіотикотерапії зазвичай передбачає таку послідовність: старт з антибіотика широкого спектра (зادля покриття можливих резистентних інфекцій) і надалі призначення антибіотика вузького спектра дії.

Нова практика передбачає протилежну тактику: старт з антибіотика вузького спектра з урахуванням даних про ризик резистентності, що дасть змогу уникнути використання антибіотиків широкого спектра. Відстрочка з призначенням останніх безпечна для переважної більшості випадків. Надалі препарат із широким спектром призначають за потреби.

➡ Нозології, за яких найчастіше призначаються антибіотики в лікарнях США (Gohil S.K. et al., 2024):

- пневмонія;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- абдомінальні інфекції;
- інфекції шкіри / м'яких тканин.

➡ До мультирезистентних патогенів, які викликають найбільше занепокоєння в лікарів, належать:

- метицилінорезистентний *S. aureus* (MRSA);
- *Pseudomonas spp.*;
- ентеробактерії, що продукують β-лактамази розширеного спектра дії (ESBL);
- ентерококи, стійкі до ванкоміцину (VRE);
- ентеробактерії, стійкі до карбапенемів (CRE).

Патоген	Чинники, що свідчать про абсолютний ризик $\geq 10\%$
VRE	Відсутність чинників, за якими можна прогнозувати ризик $\geq 10\%$
<i>Pseudomonas</i>	Наявність інфекції, спричиненої синьогнійною паличкою, в анамнезі
ESBL (не <i>Pseudomonas</i>)	Наявність в анамнезі ESBL, % ESBL як причинного фактора інфекцій шкіри та м'яких тканин у медичному закладі
ESBL (включно з <i>Pseudomonas</i>)	Наявність в анамнезі ESBL/ <i>Pseudomonas</i> , % ESBL як причинного фактора інфекцій шкіри та м'яких тканин у медичному закладі
CRE	Відсутність чинників, за якими можна прогнозувати ризик $\geq 10\%$

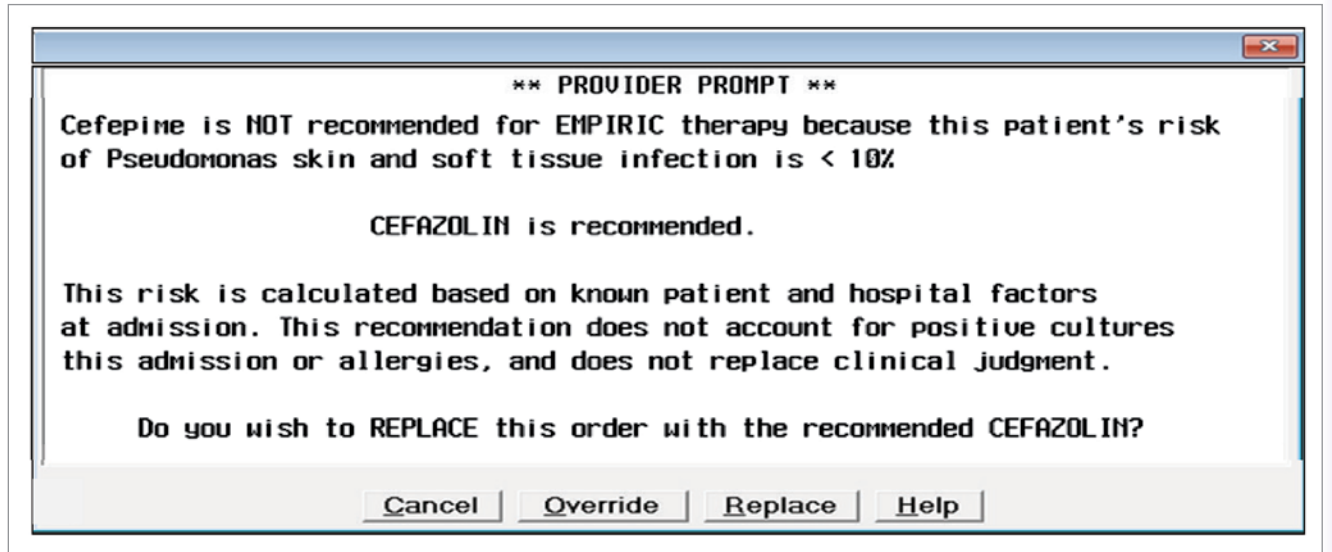


Рис. 2. Комп'ютерна підказка

У дослідженні за участю 60 725 пацієнтів з інфекціями шкіри та м'яких тканин у 92 лікарнях оцінювали стандартне емпіричне призначення антибіотика порівняно з призначенням антибіотикотерапії з урахуванням «комп'ютерних підказок» (CPOE) в разі обрання лікарем антибіотиків широкого спектра дії. Електронні підказки з оцінкою ризику для конкретного пацієнта та рекомендації щодо вибору протимікробних препаратів надавалися в режимі реального часу.

У випробуванні брали участь пацієнти дорослого віку з інфекціями шкіри та м'яких тканин, госпіталізовані у звичайні відділення (не ВІТ).

➡ Процес емпіричного призначення лікування з використанням CPOE полягав у такому. Коли лікар обирає антибіотик широкого спектра, на екрані активувалася підказка, згенерована на підставі оцінки абсолютного ризику мультирезистентної інфекції в цього пацієнта шляхом урахування всіх можливих складових:

- ризик, специфічний для пацієнта;
- ризик, специфічний для певного інфекційного синдрому;
- патогеноспецифічний ризик;
- ризик, специфічний для самої лікарні.

➡ Антибіотиками розширеного спектра дії вважали такі препарати:

- даптоміцин, лінезолід (активні стосовно VRE);
- азтреонам, цефепім, цефтазидим, піперацилін/тазобактам (антипсевдомонадні);
- ертапенем, імипенем, меропенем, цефтолозан/тазобактам (активні щодо ESBL).

Моделі для розрахунку ризику мультирезистентних збудників у пацієнтів з інфекціями шкіри та м'яких тканин у дослідженні INSPIRE були сформовані шляхом аналізу даних понад 195 тис. хворих з патологією за період 2017-2019 рр. з наступним розробленням алгоритму. Загалом було оцінено понад 60 змінних: демографічні показники, супутні хвороби, попереднє приймання антибіотиків, перебування в будинку престарілих, госпіталізація, лабораторні аналізи під час госпіталізації, попередні мультирезистентні інфекції.

Приклад: лікар призначає хворому з інфекцією шкіри / м'яких тканин цефепім. Комп'ютерна система

оцінює можливий ризик інфікування *Pseudomonas* для цього пацієнта. Якщо ризик оцінюється як високий ($\geq 10\%$), підказка не активується; в протилежному випадку система видає рекомендацію про недоцільність призначення цефепіму й натомість пропонує для цього пацієнта цефазолін (рис. 2).

Якщо лікар відхилив запропонований системою препарат, відбувається перехід на наступний етап (нове віконце), де лікар має вказати причину своїх дій: наявність алергії в пацієнта; необхідність переведення його у ВІТ, зумовлена тяжкістю перебігу інфекційного процесу; позитивний результат на наявність мультирезистентних збудників; нейтропенія тощо.

Результати

Використання комп'ютерних підказок порівняно з рутинним веденням було пов'язане зі значно меншим призначенням (на 28%) антибіотиків широкого спектра дії й антипсевдомонадних препаратів у пацієнтів з інфекціями шкіри та м'яких тканин, які проходили стаціонарне лікування.

Показники безпеки (кількість днів до переведення у ВІТ) і тривалість перебування в лікарні не відрізнялися між групами порівняння.

Слід зауважити, що в представлених раніше результатах дослідження INSPIRE в когорті пацієнтів з пневмонією було показано зменшення кількості днів використання антибіотиків широкого спектра на 28%, а при інфекціях сечовивідних шляхів – на 17% (Gohil S.K. et al., 2024).

Підбиваючи підсумки, Шруті К. Гохіл зазначила, що використання системи CPOE з можливістю отримання персоналізованих підказок у режимі реального часу може зменшити частоту призначення антибіотиків широкого спектра для емпіричної терапії. Переваги автоматизованого підходу дають змогу застосовувати цю опцію незалежно від можливих збоїв у роботі лікарні (погодні умови, COVID-19); ця система працює в масштабах усієї лікарні, в нічний час та у вихідні. Також важливим є те, що ризик, оцінений системою й задокументований в електронній картці пацієнта, може бути використаний при вирішенні медико-правових проблем у лікарів.

За матеріалами:

<https://www.jwatch.org/na58052/2024/10/23/idweek-2024-meeting-report-highlights-hospitalists>

Підготувала **Марія Ареф'єва**

Де нові антибіотики?

Світ не бачив нового класу диво-ліків уже 40 років

У найближчому майбутньому наявні антибіотики втрачатимуть ефективність, нових антибіотиків не буде, а потреба в них стане критичною.

Наразі відомо, що антибіотики – ліки, які ми приймаємо під час серйозної небезпеки для здоров'я, – дедалі частіше виявляються неефективними у знищенні патогенних мікроорганізмів. Тиха пандемія антимікробної резистентності (АМР) спричинена надмірним і неправильним використанням антибіотиків, через що збудники мутують і створюють захисні механізми проти цих препаратів. Найгірше те, що АМР забирає життя: за підрахунками, у 2019 році неефективність рятівних ліків призвела до смерті ≈5 млн людей. Але й це ще не все. Ми втрачаємо не лише наявний арсенал антибіотиків, а й потенціал для розробки нових ліків. Великі фармацевтичні компанії, які займаються дослідженнями та відкриттями, відмовляються від цієї лінії ліків. Отже, в подальші роки на нас чекає потрійна небезпека: по-перше, антибіотики, які ми знаємо сьогодні, ставатимуть дедалі менш ефективними; по-друге, нових антибіотиків не буде; і, по-третє, виникне критична потреба в доступі до цих ліків для всіх. Ця надзвичайна ситуація для охорони здоров'я, можливо, серйозніша за всі, які виникали раніше.

Після Другої світової війни почалося масове виробництво пеніциліну – першого антибіотика, відкритого в 1928 році, після чого світ швидко втрапив у залежність від «чудодійних» ліків. У подальші десятиліття було зроблено більше відкриттів, але вони припинилися до 1980-х років. Те, що відбувалося після, не було відкриттям нових класів протимікробних препаратів, а вдосконаленням тих самих класів ліків, до яких бактерії можуть легко виробити стійкість. Проблема ускладнюється тим, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) називає «пріоритетними патогенами». Це переважно грамнегативні бактерії зі складною будовою клітинної стінки, які спричиняють найнебезпечніші інфекції, зокрема пневмонію. ВООЗ додатково розподіляє їх на 3 групи пріоритетності: «критичну», «високу» та «середню». Нам необхідні нові класи антибіотиків для боротьби з пріоритетними патогенами; потрібно, щоб вони були доступними для людей у всьому світі, навіть для тих, хто не має можливості оплачувати високу вартість нових ліків. Натомість щорічний огляд ВООЗ протимікробних препаратів на різних стадіях розробки показує, що за останні 5 років лише 2 з 12 схвалених антибіотиків можна вважати новими; і з них лише 1 спрямований на критично пріоритетний патоген. Майбутнє ще похмуріше. Є лише 9 нових препаратів-кандидатів у III фазі клінічних випробувань, що передують їхньому затвердженню регуляторними органами; більшість із них не спрямовано на критично пріоритетні патогени.

Іронія в тому, що насправді проводиться досить багато досліджень нових антибіотиків. Доклінічний портфель містить >217 молекул. Однак вони розробляються не великими фармацевтичними компаніями, а в лабораторіях університетів і малих бізнесів. За даними ВООЗ, 80% нових ліків на доклінічній стадії розробки знаходяться на підприємствах із кількістю працівників <50 осіб. Але коли настає черга клінічних випробувань, витрати різко зростають, інновації втрачаються.

То чому ж великі фармацевтичні компанії не інвестують у дослідження та розробки або не переносять інновації від малого бізнесу на великі ринки? Чому вони виходять з бізнесу з виробництва антибіотиків у той самий час, коли отримують величезні прибутки за рахунок інших ліків? Причини як економічні, так і моральні. Фармацевтичні компанії виправдовуються високою вартістю розробки, ризиками тощо. Але справжня причина в тому, що набагато більше прибутків можна отримати від розробки лікування таких захворювань, як рак або діабет. Ще більше прибутку приносить розробка ліків від т. зв. орфанних хвороб – рідкісних захворювань, які можуть уражати лише кілька мільйонів людей, але для яких ліки життєво необхідні, а процес їхнього виготовлення – наукоємкий. Отже, моральний бік проблеми полягає у тому, що компанії виходять з украй

важливого виробництва антибіотиків, хоча отримують рекордні прибутки.

Ця відчайдушна ситуація потребує кардинальних рішень. Те, що сьогодні робиться урядами G7, щоб стимулювати компанії інвестувати в нові антибіотики, є важливим, але недостатнім. Цей клас лікарських засобів визначається двома вимогами. По-перше, їхнє використання має бути обмеженим, адже неправильне та надмірне застосування створює проблему АМР. Ці рятівні ліки необхідно буквально «консервувати», що означає обережне та обмежене використання, навіть якщо продажі приносять менше грошей. По-друге, антибіотики мають бути доступними, що також обмежує прибутки фармацевтичних фірм. Отже, настав час поглянути на антибіотики як на глобальне суспільне благо. Можливо, це означає запровадження нових податків – на прибуток фармацевтичних компаній – і створення умов, які б забезпечували використання продуктів наукових досліджень для загального блага. Зіткнувшись з такою загрозою, ми не маємо права схилити, навіть в ситуації, коли обвалюються цілі ринки.



Криза розробки

Більшість великих фармацевтичних компаній майже припинили дослідження та розробку нових антибіотиків. Швидке зростання резистентності до антимікробних препаратів означає, що старий арсенал скоро не працюватиме. Без ефективних антибіотиків глобальна охорона здоров'я втратить основу лікування, на якій вона стоїть.

Сьогодні нам просто неможливо уявити світ без цих диво-ліків, які зробили революцію в сучасній медицині відтоді, як Александер Флемінг відкрив пеніцилін. Антибіотики є важливою складовою лікування та профілактики різних захворювань і станів – від незначних травм до трансплантації органів. За оцінками вчених, запобігання смерті людей від бактеріальних інфекцій, антибіотики допомогли збільшити тривалість життя на 23 роки. Але плоди прогресу, досягнутого за останнє століття, нині майже вичерпано.

Повторний вплив антибіотиків через нераціональне використання спонукає одноклітинні патогени мутувати та розвинути різні захисні механізми. Деякі бактерії навіть пристосувалися вирощувати спеціальні насоси, щоб викачувати антибіотики зі своїх клітин. Зрештою з'явилися збудники, стійкі до кількох препаратів. Минулоріч медичний журнал *The Lancet* опублікував звіт про те, що

стійкість до антибіотиків зараз є основною причиною смерті в усьому світі. У 2019 році антибіотикорезистентність була пов'язана з 5 млн смертей, причому 1,3 млн були безпосередньо нею спричинені.

Тоді як бактерії стрімко нарощують резистентність, існує не так багато альтернатив антибіотикам, які не спрацьовують. «Ми бачимо бактерії, стійкі майже до всіх доступних на цей момент антибіотиків», – розповідає в інтерв'ю журналу *Down To Earth* Джорджія Суліс, доцентка Школи епідеміології та громадського здоров'я Університету Оттави, Канада, яка багато працювала над вивченням збудника туберкульозу. Бактерія, що спричиняє туберкульоз, є прикладом успішної еволюції механізмів стійкості до багатьох ліків, які використовуються для лікування цього захворювання. «Без рішень у недалекому майбутньому поширення мультирезистентних інфекцій зробить хірургічні втручання та інвазивні діагностичні процедури все більш ризикованими», – додає вона. Суліс особливо стурбована швидким зростанням резистентності грамнегативних бактерій, які мають складні клітинні стінки та спричиняють деякі з найкритичніших захворювань, включаючи пневмонію, інфекції крові, ранові інфекції та менінгіт. Багато грамнегативних бактерій є частиною списку пріоритетних патогенів ВООЗ 2017 року. Ці грамнегативні бактерії також виявляють стійкість до найсучасніших антибіотиків, які використовуються як останній засіб лікування. При цьому з 1980-х років не було впроваджено жодного нового класу антибіотиків проти грамнегативних збудників.

Золота ера

Після початку масового виробництва пеніциліну в 1940-х роках учені відкривали нові антибіотики майже щороку та групували їх у різні класи залежно від того, як вони вбивають бактерію чи зупиняють ріст збудника. Між 1950 та 1960 роками світ був наповнений новими класами антибіотиків – із 35 класів антибіотиків, доступних зараз, >20 були розроблені в цьому десятилітті, яке називають золотою ерою антибіотиків. Більшість із них досі використовуються. Але з 1980-х років не було розроблено жодного нового класу антибіотиків. У статті 2011 року в *British Journal of Pharmacology* йдеться про те, що розробка аналогів (антибіотиків, що належать до одного класу) спочатку встигала за появою нових штамів резистентних бактерій, але 10-20 років тому в цих перегонах почали перемагати збудники.

Зараз аналогів, які надходять на ринок, недостатньо, щоб зупинити хвилю стійкості до антибіотиків, особливо грамнегативних бактерій. У багатовідомчому дослідженні, опублікованому в 2022 році в журналі *Clinical Infectious Diseases*, стверджується, що 18 антибактеріальних препаратів було схвалено та введено на ринок у країнах G7 (7 найрозвинутіших економік світу) та 7 інших країнах із високим рівнем доходу в Європі між 2010 і 2019 роками. Це все варіанти вже наявних класів. Оскільки аналоги в межах одного класу мають схожий механізм дії, цільові бактерії з високою імовірністю швидко вироблять стійкість до них. Лише деякі з цих 18 антибіотиків спеціально розроблені проти грамнегативних збудників.

Замало нового

Майбутні варіанти антибіотиків також не обіцяють виходу із кризи. Науковці часто називають глобальний план розробки антибіотиків «сухим», «слабким» і навіть «анемічним» через недостатню кількість засобів, які знаходяться на стадії розробки. ВООЗ виокремлює 12 пріоритетних патогенів, проти яких украй необхідні нові антибіотики. Крім того, нікуди не зникла проблема стійкості збудника туберкульозу та *Clostridioides difficile* – патогена, який може спричинити смертельне ураження кишечника. Дані ВООЗ, оновлені наприкінці 2021 року, показують, що із 297 антибіотиків-кандидатів 217 перебувають на стадії доклінічної розробки (випробування на тваринах), 77 – у клінічних випробуваннях (які проходять у 3 фази) та лише 3 чекають на реєстрацію для виходу на ринок.

Уважніший погляд на 77 кандидатів ще більше затьмарює перспективи, оскільки 32 з них не є власне

антибіотиками, а діють в інший спосіб. До них належать бактеріофаги – віруси, які можуть знищувати бактерії, а також ферменти, отримані з фагів, здатні руйнувати клітинну стінку бактерій. Ці засоби можуть у кращому випадку використовуватися як доповнення до традиційних антибіотиків, а не як їхня заміна. Решта 45 молекул-кандидатів є традиційними антибіотиками, тобто пригнічують компоненти, необхідні для росту бактерій, або вбивають патоген. Із цих 45 кандидатів лише 28 спрямовані на пріоритетні патогени; із 2017 року їхня кількість майже не змінюється.

Александра Кемерон, старша експертка відділу АМР ВООЗ, визнає, що цього процесу недостатньо для боротьби зі зростанням АМР, і каже, що більшість нових антибактеріальних методів лікування, які розробляються в клінічній практиці, є похідними від наявних класів антибіотиків із хорошою ефективністю, але встановленими механізмами стійкості. Бути новим для антибіотика означає, що він належить до нового хімічного класу чи має новий спосіб дії або не виявляє перехресної резистентності з іншими класами антибіотиків. Кількість антибіотиків у розробці мізерна порівняно з ліками від інших захворювань. Для порівняння: за даними ВООЗ, на стадії активної клінічної розробки перебувають >10 000 лікарських засобів для лікування раку, 1800 – для лікування нейропсихіатричних захворювань і 1500 – для лікування ендокринних захворювань, захворювань крові та імунної системи.

Сценарій найближчого майбутнього

Щоб досягнути потенційний дефіцит нових антибіотиків у найближчому майбутньому, скажімо, через 2-4 роки, врахуємо, що в III фазі клінічних випробувань зараз перебувають лише 9 кандидатів. Із них жоден засіб не спрямований на *M. tuberculosis*, 1 – на *C. difficile* та 2 – на патогени критичного пріоритету за ВООЗ. Лише 1 кандидат (таніборбактам + цефепім, спрямований на найважливіші пріоритетні патогени) вважається інноваційним продуктом. Лише 1 препарат – солітроміцин (макролідний антибіотик) – з успіхом пройшов III фазу та перебуває на стадії попередньої реєстрації.

«Викликає тривогу те, що лише кілька препаратів (у розробці) спрямовані проти патогенів, які становлять найбільшу загрозу; з огляду на історичні дані, більшість із них, ймовірно, ніколи не досягнуть схвалення FDA (Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США)», – каже Девід Хьюн, директор проекту Pew Charitable Trusts Antibiotic Resistance Project, який відстежував клінічний розвиток у всьому світі в 2014-2020 роках.

Серед кандидатів на нетрадиційні антибіотики лише 5 перебувають у III фазі клінічних випробувань. 1 спрямований на критично пріоритетні патогени – *P. aeruginosa* та *Enterobacterales*, 2 активні проти *C. difficile*. Проти *M. tuberculosis* у розробці лише 1 продукт, який перебуває у I фазі. Ще 2 продукти – на етапі попередньої реєстрації. 1 з них активний проти інших пріоритетних патогенів ВООЗ, а інший – проти *C. difficile*.

Можливість виходу більшої кількості антибіотиків на ринок через успішні клінічні стадії залежить від потужності «конвеєра» доклінічної розробки. Із 217 кандидатів, які перебувають на цій стадії, лише 34 подали заявку на участь у клінічних випробуваннях. Це 17 традиційних і 17 нетрадиційних антибактеріальних продуктів – надто малочисельний пул з огляду на високий ризик невдач на доклінічному етапі.

«Що стосується антибіотиків у наявних класах, то в середньому лише 1 із кожних 15 препаратів, які перебувають на доклінічній розробці, досягне пацієнтів. Для нових класів антибіотиків цей показник ще менший – лише 1 із 30 кандидатів», – говорить Томас Куені, генеральний директор Міжнародної федерації фармацевтичних виробників та асоціацій.

Не зовсім нові

Нові антибіотики, створені у 2010-2019 роках, є варіантами наявних класів; найімовірніше, цільові бактерії вироблять стійкість проти них раніше.

Клас	Антибіотики
Цефалоспориноли	Cefiderocol; Ceftazidime/avibactam; Ceftolozane/tazobactam; Ceftaroline
Фторхінололи	Lasclufloxacin; Delafloxacin
Плевромутилін	Lefamulin
Карбапенеми	Imipenem-cilastatin/relebactam; Meropenem/vaborbactam
Тетрацикліни	Omadacycline; Sarecycline; Eravacycline
Аміноглікозиди	Plazomicin
Глікопептиди та ліпоглікопептиди	Oritavancin; Dalbavancin
Оксазолідинон	Tedizolid
Макроліди	Fidaxomicin
	Bezlotoxumab*

Примітки: ці антибактеріальні препарати вперше були схвалені FDA, Європейським агентством з лікарських засобів, Японським агентством із фармацевтичних препаратів і медичних пристроїв або Міністерством охорони здоров'я Канади в 2010-2019 роках; * безлотоксумаб є моноклональним антитілом і не підпадає під стандартні класи антибіотиків, установлені ВООЗ.

Джерело: Outterson K., Orubu E.S.F., Rex J. et al. Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010-2020. Clin Infect Dis. 2022 Apr 9; 74 (7): 1183-1190.

Заради прибутку

Високий ризик і низька віддача – так виправдовує «велика фарма» припинення дослідження антибіотиків. Але це суперечить величезним прибуткам, які вона отримує від інших ліків.

За оцінками галузевих аналітиків, щоб виявити антибіотик-кандидат і запустити його в комерційне виробництво, потрібно 10-15 років і 1-1,5 млрд дол. США. Оскільки нові молекули стає все складніше знайти, вартість розробки зростає. Крім того, антибіотики зазвичай недорогі, щоб бути доступними, а також продаються в менших обсягах, адже тривалість терапії (крім випадків туберкульозу) часто становить не більше 2 тиж. Для порівняння: лікування хронічних захворювань, як-от діабет, гіпертонія і рак, триває від кількох місяців до десятиліть.

Звичайно, все це обмежує прибутки компаній, які базуються на традиційній ринковій моделі масових продажів. «Через загрозу появи резистентності нові антибіотики «тримають на полиці», не продають і використовують лише в крайньому випадку», – говорить Томас Куені, генеральний директор Міжнародної федерації фармацевтичних виробників та асоціацій. Це означає, що розробники антибіотиків не можуть продавати їх у великих кількостях щонайменше протягом перших кількох років, що може бути найкращим часом для відшкодування величезних витрат

на розробку. До того моменту, коли новий антибіотик стане першою або другою лінією терапії, для оригінального розробника існує ризик втрати доходів через появу недорогих генериків після припинення дії патентного захисту. Крім того, неможливо передбачити, коли та скільки антибіотиків буде потрібно через спорадичний характер інфекцій і спалахів. Дослідження 2022 року під керівництвом Кевіна Ауттерсона, виконавчого директора глобального некомерційного партнерства з підтримки антибактеріальних досліджень Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator, підкреслює, що в США загальний річний обсяг продажів 17 із 18 нових антибіотиків, випущених у період між 2010 і 2019 роками, становив ≈715 млн дол. Це зіставно із прибутком від продажів лише 1 нового онкологічного продукту за той самий період.

Великий вихід

«Непривабливі комерційні перспективи розробки антибіотиків призвели до того, що багато великих фармацевтичних компаній залишили цю сферу діяльності», – констатує Леслі Огілві, тимчасовий керівник Секретаріату Глобального науково-дослідного центру АМР, партнерства країн, неурядових організацій-донорів і міжурядових організацій. Обвал ринку антибіотиків також виштовхнув венчурних капіталістів у прибутковіші сфери. «Я б не сказав, що велика фармацевтика поступово виходить із простору розробки антибіотиків. Вони фактично вже залишили цей напрям. GSK (GlaxoSmithKline, Велика Британія) та Roche (Hoffmann-La Roche, Швейцарія) – єдині 2 великі фармацевтичні компанії з антибактеріальними препаратами, які знаходяться на стадії клінічної розробки, проти пріоритетних патогенів», – каже Крістін Ардал, старший науковий співробітник Норвезького інституту громадського здоров'я.

При підготовці цього матеріалу в редакції *Down To Earth* оцінили портфелі 15 високоприбуткових глобальних фармацевтичних і біофармацевтичних компаній, використовуючи інформацію, доступну на їхніх вебсайтах, щоб зрозуміти поточний сценарій. Результати приголомшливі. З 1007 молекул у розробці в цих компаніях лише 13 є антибактеріальними кандидатами. Це лише 1,3% від загальної кількості кандидатів. Антибіотики розробляють 4 з 15 компаній – уже згадані GSK, Roche, а також американські Pfizer і AbbVie – причому GSK розробляє 8 із них. Натомість 411 кандидатів (40,8%) призначені для онкології та розробляються 13 компаніями. Майже всі компанії розробляють продукти для імунології, лікування алергії, запалення або респіраторних захворювань, що становить 14,9% від загального обсягу продукції. Загалом 8,3% продукції призначено для таких галузей медицини, як кардіологія, метаболічні розлади або захворювання нирок.

Разом у 2022 році дохід цих 15 компаній після конвертації з різних валют (відповідно до курсу конвертації на 31 грудня 2022 року) склав ≈711 млрд дол. США, а загальні інвестиції у дослідження та розробки становили ≈124 млрд дол. Це ≈17,5% від загальної суми надходжень. Деякі фірми, як-от Sanofi, GSK, Pfizer і Johnson & Johnson, зосереджуються на розробці вакцин проти бактеріальних інфекцій, на частку яких разом припадає лише 2% від загального обсягу продукції.

Погляд на плани великих фармацевтичних компаній дає зрозуміти, що вони припиняють дослідження антибіотиків і зосереджуються на інших сферах. AstraZeneca, фармацевтична компанія зі штаб-квартирою у Великій Британії з доходом у 44,4 млрд дол. США, має максимальну кількість продуктів (170) у своєму клінічному портфелі. З них більше половини (95) зосереджено на онкології. Є 15 продуктів, спрямованих на рідкісні захворювання. Але немає жодної антибактеріальної молекули чи вакцини. У 2016 році AstraZeneca продала Pfizer права на останні стадії розробки своїх антибіотиків на більшості ринків за межами США.

У 2022 році компанія Roche, яка має 104 продукти в плані розробки, інвестувала 14 млрд швейцарських франків (1 швейцарський франк = 1,13 дол. США) у дослідження та розробки. З 51 продуктом, присвяченим онкології та гематології, ця сфера діяльності компанії охоплює 49% від загальної кількості молекул. У 2013 році компанія Roche уклала угоду щодо ліцензії на експериментальний антибіотик зі швейцарською компанією Polyphor, але припинила співпрацю в 2015 році.

Bristol-Myers Squibb із США має план розробки 91 молекули, 50% якого займає онкологія. Фірма припинила розробку антибіотиків на початку 2000-х років.

Далі буде.

Основні загрози

У 2017 році ВООЗ визначила 12 патогенів, які є стійкими до антибіотиків і потребують вивчення

ПРІОРИТЕТНІСТЬ 1. КРИТИЧНА

Мультирезистентні бактерії, які становлять особливу загрозу в лікарнях і серед пацієнтів, догляд за якими потребує таких пристроїв, як апарати штучної вентиляції легень і катетери крові

- *Acinetobacter baumannii*, стійкі до карбапенему
- *Pseudomonas aeruginosa*, стійкі до карбапенему
- *Enterobacteriaceae*, стійкі до карбапенему, та ті, що продукують бета-лактамази розширеного спектра дії

ПРІОРИТЕТНІСТЬ 2. ВИСОКА

Інші бактерії, які стають дедалі стійкішими до ліків і спричиняють поширеніші захворювання

- *Enterococcus faecium*, стійкий до ванкоміцину до карбапенему
- *Staphylococcus aureus*, резистентний до метициліну, стійкий до ванкоміцину
- *Helicobacter pylori*, стійкий до кларитроміцину
- *Campylobacter spp.*, резистентний до фторхінолонів
- Сальмонели, резистентні до фторхінолонів
- *Neisseria gonorrhoeae*, стійка до цефалоспоринолів та фторхінолонів

ПРІОРИТЕТНІСТЬ 3. СЕРЕДНЯ

Інші дедалі стійкіші до ліків бактерії, які спричиняють поширеніші захворювання

- *Streptococcus pneumoniae*, нечутливий до пеніциліну
- *Haemophilus influenzae*, резистентна до ампіциліну
- *Shigella spp.*, резистентні до фторхінолонів

Ведення пацієнтів із тривалим COVID-19

Звіт Європейського респіраторного товариства

Унаслідок пандемії коронавірусного захворювання 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) станом на травень 2022 року було інфіковано більш як 300 млн світової популяції, що призвело до смерті понад 6 млн пацієнтів, і ці показники з часом зростають. Природний перебіг COVID-19 і його віддалені (у тому числі несприятливі) наслідки для здоров'я та вплив на пов'язану зі здоров'ям якість життя (ЯЖ) до кінця не вивчені. Тривале спостереження за пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2, має надважливе значення. З'являється все більше доказів і досліджень, які допомагають зрозуміти причини, механізми та ризики наслідків затяжного COVID-19.

У багатьох пацієнтів після COVID-19 відновлюється початковий стан здоров'я, але частка тих, хто переніс захворювання, страждає від стійких симптомів. Це є проблемою для пацієнтів і викликом для лікарів. Довготривалі наслідки, які виникають приблизно у 10% інфікованих, мають різний ступінь тяжкості і часто зачіпають багато органів. Основні симптоми тривалого перебігу захворювання – це задишка, втома, порушення сну, субфебрильна температура тіла, депресія, тривога, а також серцеві, легеневі та ниркові розлади. Нині немає затвердженої номенклатури щодо визначення тривалих наслідків COVID-19. Запропонованим формулюванням бракує чітких критеріїв визначення та стратифікації пацієнтів із цим станом.

Методи

Робоча група у складі 12 експертів із респіраторної медицини, легеневої фізіології, радіології та аналізу результатів опрацювали 16 клінічно значущих тем, що мали відношення до подальшого спостереження в разі COVID-19, з яких обрали 8 найважливіших:

1. Чи є особливості гострого перебігу захворювання, що дають можливість передбачити тривалі наслідки?
2. Які стратегії спостереження стосуються тромбоемболічних подій?
3. Які стратегії спостереження стосуються легеневої фізіології?
4. Які стратегії спостереження стосуються рентгенологічних досліджень?
5. Які стратегії спостереження стосуються інфекційного контролю?
6. Які стратегії спостереження стосуються когнітивних, психологічних наслідків і якості життя?
7. Які стратегії спостереження стосуються інвалідності?
8. Які стратегії спостереження стосуються подальшого догляду вдома (телемедицина/телереабілітація)?

Усі питання розглядали відповідно до правил Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society, ERS) для звітів, що базуються на систематичному пошуку літератури без повного систематичного огляду та метааналізу, тому цей документ не містить рекомендацій для клінічної практики. Систематичний пошук відбувався в базах даних MEDLINE та Cochrane CENTRAL до 26 березня 2021 року, розглядали англійські статті на тему 1-6-місячних наслідків COVID-19 у госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів. Клінічні випадки та серії випадків до уваги не брали. Попередні результати звіту обговорювали на віртуальній зустрічі й переглядали, доки не було досягнуто консенсусу та схвалення підсумкового звіту всіма співавторами. Звіт ґрунтується на доказах, клінічному досвіді учасників робочої групи, систематичному пошуку літератури та критичній дискусії експертів. У звіті узагальнено відповідну літературу і поточну практику та вказано, де учасники робочої групи погоджуються з опублікованими рекомендаціями. Рисунок ілюструє поточну практику учасників робочої групи.

Клінічне питання 1. Чи існують особливості гострого перебігу COVID-19, що дають можливість передбачити тривалі наслідки?

Узагальнений підсумок

Вік і тяжкість COVID-19 (оцінена за такими критеріями: оксигенація та режим штучної вентиляції легень, ГРДС та рентгенологічні дані), а також деякі біологічні параметри (D-димер, кількість Т-клітин, ЛДГ та ІЛ-6) виявилися найкращими предикторами порушення дифузійної здатності легень і формування легеневого фіброзу. І навпаки, пов'язана зі статтю, віком або кількістю симптомів тяжкість COVID-19 протягом першого тижня захворювання не була асоційована з тривалим збереженням симптомів. Ці дані базуються на кількох невеликих дослідженнях і потребують підтвердження в більших випробуваннях.

Клінічне питання 2. Які стратегії спостереження стосуються тромбоемболічних подій?

Узагальнений підсумок

Наразі незрозуміло, чи призводять притаманні тяжкій формі COVID-19 легенева тромбоемболія та запальна легенева мікроангіопатія до таких наслідків, як хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ) або легенева артеріальна гіпертензія. Пацієнтам зі стійкою задишкою під час фізичного навантаження через 3-6 міс після виписки без ознак затемнень

паренхіми легень на КТВР досліджують ФЗД. У разі нормальних об'ємів легень і нормальної або зниженої DLCO відповідно до затверджених настанов показані ехокардіографія та КТ із контрастним підсиленням для виявлення значного ураження легеневої судини. Якщо за допомогою КТ із контрастним підсиленням не вдалося виключити ХТЕЛГ, пропонують дослідження легеневої перфузії за допомогою ОФЕКТ або ДЕКТ, щоб виключити ураження судин навіть за відсутності емболії легеневої артерії під час гострого захворювання. Як зазначено в попередніх настановах ERS/ATS (Американське торакальне товариство, American Thoracic Society) – якщо є ознаки значної ЛГ, треба розглянути направлення пацієнтів до спеціалізованого центру ЛГ.

Клінічне питання 3. Які стратегії спостереження стосуються фізіології легень?

Узагальнений підсумок

Згідно з доступною на сьогодні літературою дослідження ФЗД проводять у середньому через 3 міс після початку

COVID-19. Визначення ФЗД передбачає щонайменше дослідження статичних легеневої об'ємів, а в ідеалі – вимірювання ЗЕЛ, швидкості потоку видиху та оцінку DLCO і вважається корисним для оцінки віддаленого впливу на легеневу функцію з боку більшості дослідників. Потрібно узгодити між численними центрами такі питання:

- представлення результатів;
- критерії для встановлення відхилення від норми;
- критерії включення пацієнтів;
- проспективне дослідження легеневої функції.

Згідно з усіма дослідженнями висока поширеність порушень легеневого газообміну є основною ознакою розладів ФЗД у пацієнтів із COVID-19. Більшість учасників робочої групи надають скореговані за гемоглобіном результати DLCO, і разом з АО та K_{CO} це допомагає спеціалістам виявити причини, що зумовлюють зміни легеневого газообміну. Велике міжнародне багаточентрове дослідження з одночасним визначенням DLNO та DLCO могло б надати більше корисної інформації.

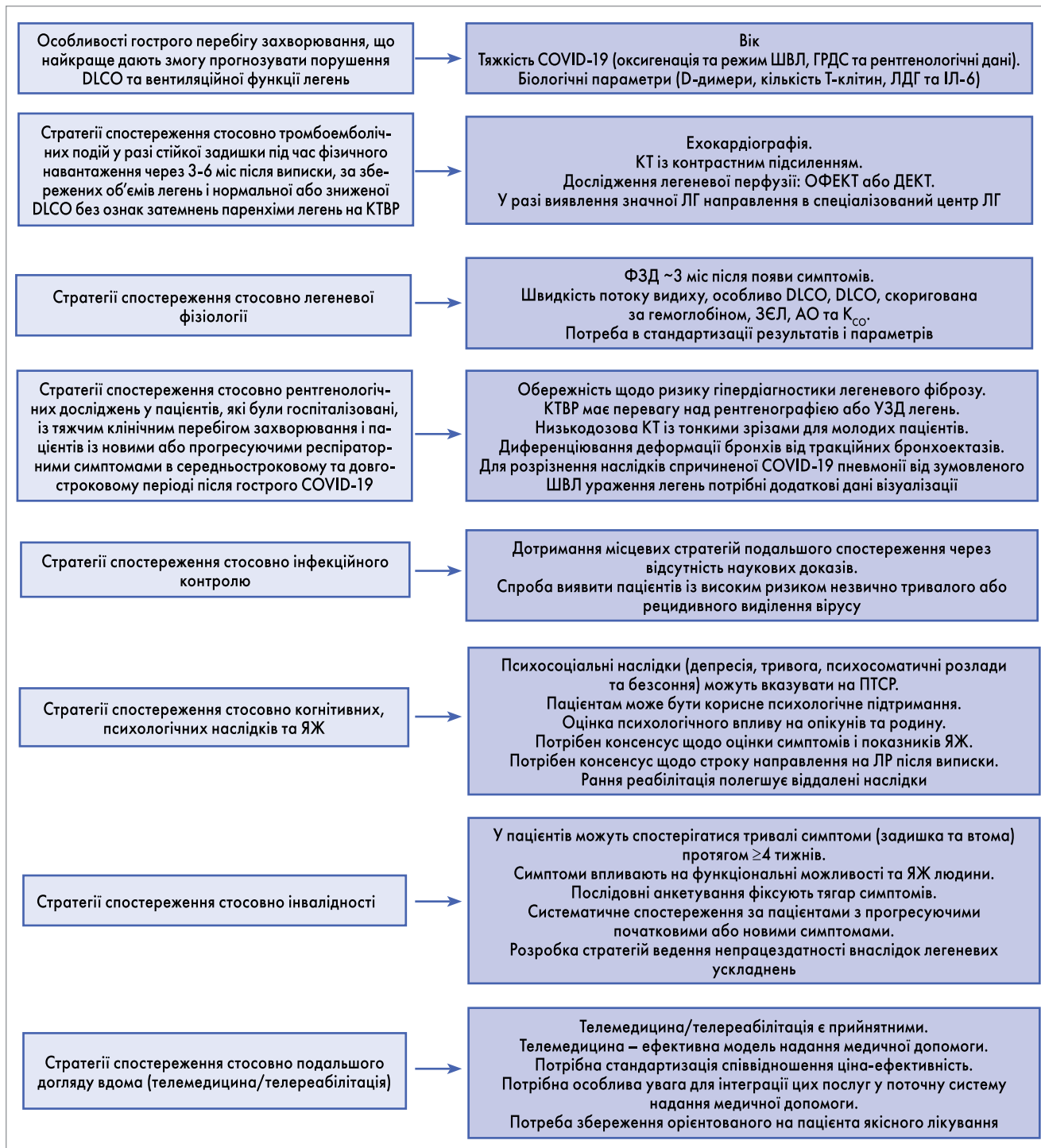


Рис. Поточна практика учасників робочої групи щодо ведення пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19, протягом 1-6 міс після гострої інфекції COVID-19 (на основі 8 клінічних пріоритетів і питань)

Рисунок описує досвід лікування пацієнтів із COVID-19 учасниками робочої групи та не є рекомендацією для клінічної практики: DLCO – дифузійна здатність легень для оксиду вуглецю; ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром; ЛДГ – лактатдегідрогеназа; ІЛ – інтерлейкін; КТВР – комп'ютерна томографія (високої роздільної здатності); ОФЕКТ – одnofотонна емісійна КТ; ДЕКТ – двоенергетична КТ; ЛГ – легенева гіпертензія; ФЗД – функція зовнішнього дихання; ЗЕЛ – загальна ємність легень; АО – альвеолярний об'єм; K_{CO} – коефіцієнт переносу оксиду вуглецю легеневою; ПТСР – пост-травматичний стресовий розлад; ЛР – легенева реабілітація, ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Клінічне питання 4. Які стратегії спостереження стосуються рентгенологічних досліджень?

Узагальнений підсумок

Незрозуміло, чи фіброзоподібні зміни на КТ є незворотними (наприклад, унаслідок ГРДС), чи повільно регресуючими інфільтраціями, вторинними щодо організуючої пневмонії, що також супроводжуються легкими деформаціями, які імітують справжній фіброз. Ризик надмірного виявлення легеневого фіброзу під час контрольних КТ-досліджень вбачається частішим за наявності деформації бронхів у ділянках з ознаками організуючої пневмонії. Учасники робочої групи не називають таку деформацію бронхів тракційними бронхоекстазами, які, за визначенням, є встановленою КТ-ознакою незворотного фіброзу легень. Тому більшість учасників робочої групи обережні щодо встановлення діагнозу фіброзу, особливо під час ранньої контрольної КТ, де зміни паренхіми спостерігаються часто і більш схильні до розрішення. Ураховуючи високу частку осіб, в яких розвивається ГРДС або які перебувають на ШВЛ, розвиток фіброзу легень спричинює занепокоєння. Потрібні додаткові дані візуалізації, щоб чітко відрізнити наслідки вірусної пневмонії від спричиненого ШВЛ ураження легень. Очікується видання керівництва з рекомендаціями, коли та як треба направляти пацієнтів на рентгенологічне дослідження. Учасники робочої групи розглядають можливість подальшого візуалізаційного спостереження за пацієнтами, які або були госпіталізовані, і/або з тяжким клінічним перебігом захворювання, або які мають нові чи прогресуючі респіраторні симптоми в середньостроковому та довгостроковому періоді після гострої COVID-19. Є рекомендації повторювати КТ у пацієнтів зі стійкими симптомами через 12 тиж після виписки для доповнення клінічної оцінки.

КТ є найбільш використовуваним методом візуалізації для спостереження за пацієнтами, які перенесли спричинену COVID-19 пневмонію. Безсумнівно, дрібні залишкові зміни, такі як симптом «матового скла», найкраще відображаються за допомогою КТ, а не рентгенографії органів грудної клітки чи УЗД легень. Оскільки на це захворювання страждає значна частка молодих пацієнтів, яким може знадобитися повторне обстеження, варто підкреслити, що учасники робочої групи використовують протокол низькодозової КТ із тонкими зрізами.

Клінічне питання 5. Які стратегії спостереження стосуються інфекційного контролю?

Узагальнений підсумок

Більшість учасників робочої групи після гострого перебігу COVID-19 у конкретних підгрупах пацієнтів за індивідуальним рішенням проводять повторне ПЛР-тестування, ураховуючи відсутність наукових доказів і загально визнаних стратегій подальшого спостереження для інфекційного контролю в разі COVID-19. Пацієнтам з імунодефіцитом, гематологічним, онкологічним хворим, а також пацієнтам із некомпетентними Т- або В-клітинами доцільно призначити повторне тестування з індивідуальною частотою (наприклад, раз на тиждень) у зв'язку із затяжним статусом високого ризику або рецидивним виділенням вірусу.

Клінічне питання 6. Які стратегії спостереження стосуються когнітивних, психологічних наслідків та якості життя?

Узагальнений підсумок

Між показниками ЯЖ пацієнтів, що перебували в загальних палатах та у відділенні інтенсивної терапії, спостерігають незначні відмінності. Потрібне більш поглиблене дослідження у великих когортах зі включенням тяжких пацієнтів із відділень реанімації. Є потреба в зменшенні частоти та уникненні ПТСР. Довгострокові психосоціальні наслідки (наприклад, депресія, тривога, психосоматичні розлади та безсоння) та виявлення симптомів, що свідчать про ПТСР, потребують негайного клінічного спостереження згідно з відповідними настановами. Рання реабілітація допомагає зменшити прояви ПТСР і полегшити його віддалені наслідки. На сьогодні легенева реабілітація базується на досвіді інших хронічних респіраторних захворювань. Потрібні подальші дослідження та консенсус щодо ЛР. Також потрібний консенсус щодо вибору кінцевих точок для мінімізації клінічного тягаря та стандартизації досліджень.

Не можна ігнорувати психосоціальні аспекти, особливо увагу треба приділяти навантаженню на опікунів, підтриманню сім'ї, а також впливу рецидивів і перехресних інфекцій.

Пов'язана зі здоров'ям ЯЖ охоплює вплив симптомів і внесок захворювання у можливий розвиток інвалідності. Подальше обговорення пов'язаних з інвалідністю симптомів наведено в клінічному питанні 7.

Клінічне питання 7. Які стратегії спостереження стосуються інвалідності?

Узагальнений підсумок

Спостереження за хворими на COVID-19 свідчать, що пацієнти, які одужують після гострої фази, можуть мати тривалі симптоми протягом ≥ 4 тиж, які зумовлюють втрату працездатності зі зниженням функціональних можливостей та обмеженням повсякденної діяльності. Це впливає на деякі, якщо не на всі, аспекти пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ. Більшість учасників робочої групи систематично спостерігають за перехворілими на COVID-19 пацієнтами з прогресуючими початковими або новими симптомами, що пов'язані з інвалідизацією. Зниження переносимості фізичних навантажень, слабкість або обмеження рухливості потребують допомоги в повсякденній

діяльності (годування, одягання, купання, туалет, водіння, прибирання та покупка продуктів тощо) і допомагають клініцистам розробити відповідні стратегії ведення непрацездатності внаслідок легеневих ускладнень. Програми реабілітації, у тому числі фізичні вправи, можуть зменшити довготривалу втрату працездатності. Клініки з ведення тривалого COVID пропонують єдине вікно для оцінки та моніторингу інвалідності. На часі проспективні когортні дослідження для визначення найефективніших втручань.

Клінічне питання 8. Які стратегії спостереження стосуються подальшого догляду на дому (телемедицина/телереабілітація)?

Узагальнений підсумок

Дистанційний прийом у телемедицині часто можна порівняти з традиційним особистим прийомом у лікаря. Незважаючи на те що телемедицина і телереабілітація є прийнятними, їхні стандарти ще незрозумілі, зокрема співвідношення витрат і ефективності. Телемедицина була ефективним способом надання медичної допомоги під час пандемії та може впроваджуватися і далі. Потрібно приділити особливу увагу інтеграції цих послуг у поточну систему надання медичної допомоги, зберігаючи орієнтовану на пацієнта якісну допомогу. На часі подальші високоякісні дослідження для успішного впровадження цих підходів.

Обговорення

Очевидно, що тривалий COVID-19 є глобальною проблемою охорони здоров'я із серйозними наслідками для захворілих. Особливо це впливає на емоційне благополуччя та ЯЖ. Міжнародний консорціум з оцінки результатів у сфері охорони здоров'я нещодавно опублікував Стандартизований мінімальний перелік станів для клінічної допомоги пацієнтам із COVID-19. Перелік містить п'ять категорій:

1. Функціональний статус і ЯЖ.
2. Психічне функціонування.
3. Соціальне функціонування.
4. Клінічні результати.
5. Симптоми.

Хоча ці результати можуть потребувати певного корегування для супутніх захворювань, підходів до лікування та демографічних даних, консенсусні рекомендації допомагають скерувати клінічні послуги та надати можливість порівняти дані клінічних результатів, орієнтованих на пацієнта.

Активне лікування та стратегії запобігання постійним симптомам і потенційним довгостроковим ускладненням продовжують досліджувати, оскільки формується більш повне розуміння наслідків COVID-19. У жовтні 2021 року були оприлюднені результати багатоголового довгострокового дослідження дослудих, виписаних після госпіталізації з клінічним діагнозом COVID-19 у Великій Британії (Post-hospitalisation COVID-19 study, PHOSP-COVID). У ході дослідження було встановлено, що серйозні психічні та фізичні порушення не залежать від ступеня гострого ураження легень і можуть бути пов'язані з персистуючим системним запаленням. Дослідники запропонували проактивний підхід і цілісну клінічну допомогу, яка є стратифікованою та персоналізованою для поліпшення психічного, фізичного й когнітивного здоров'я. Через 6 міс після виписки захворюваність була більшою серед жінок, осіб середнього віку та тих, хто мав дві або більше коморбідності й тяжчу гостру хворобу. Ураховуючи мультисистемний характер спричиненої COVID-19 патології, оптимальним є міждисциплінарний підхід. В усьому світі з'являються численні багатопрофільні post-COVID-19 центри з клінічними програмами, розробленими для задоволення потреб пацієнтів із патологією внаслідок COVID-19. Там надають допомогу хворим, що були раніше госпіталізовані з приводу COVID-19, лікувалися амбулаторно, але страждають від стійких респіраторних симптомів після COVID-19 або попередньо мали захворювання легень, перебіг яких ускладнився через COVID-19.

Схоже, що тривалий COVID-19 має перехрест з ускладненнями гострого COVID-19, тому його важко визначити. Подальші докази та дослідження міждисциплінарних груп мають вирішальне значення для розуміння причин, механізмів, ризиків і наслідків тривалого COVID-19. Кінцевою метою є розробка профілактичних заходів, методів реабілітації та стратегій клінічного лікування. Варто розробити спрямовані на лікування тривалого COVID-19 персоналізовані втручання в багатопрофільних post-COVID-19 центрах, що передбачають дозоване фізичне навантаження, фізіотерапію, безперервне спостереження та когнітивно-поведінкову терапію. Увага до статі та віку, а також скринінг усіх пацієнтів щодо низьких симптомів фізичного і психічного здоров'я, зокрема тривоги та когнітивних розладів незалежно від тяжкості COVID-19, будуть потрібні для цілеспрямованої допомоги на індивідуальному рівні та у групах пацієнтів із подібним статусом.

Попередні звіти підтверджують доцільність і безпеку спеціальних програм телереабілітації для осіб, що перенесли спричинену COVID-19 пневмонію, із явним поліпшенням переносимості фізичних навантажень і зменшенням задишки.

З клінічної точки зору, лікарі мають знати про симптоми, ознаки та біомаркери, виявлені у перехворілих на COVID-19 пацієнтів, щоб швидко оцінити, визначити та зупинити тривале прогресування COVID-19, а також мінімізувати ризик хронічних наслідків. Було б корисним виявлення можливих біомаркерів або лабораторних тестів, подібних до тих, що доступні для гострої інфекції або гіперзапального синдрому. Дані про

те, що через 6 міс після первинного зараження COVID-19 майже третина хворих матиме патологію легень, є сумнівними. Чи має місце в такій високій частці пацієнтів клінічно значуще інтерстиціальне захворювання легень, чи ми маємо інтерпретувати ці результати з більшим скептицизмом? Постійний моніторинг і регулярне подальше спостереження дадуть лікарям можливість оцінити клінічно значущі легеневі наслідки, своєчасно виявляти тривалі прояви COVID-19 та поліпшувати лікування.

Цей звіт ERS мав на меті описати докази з восьми клінічних питань щодо тривалих наслідків COVID-19. Систематичний пошук було завершено в березні 2021 року. Дані, що відповідають критеріям включення, але опубліковані після кінцевої дати, не були опрацьовані. Мета цього документа полягала в тому, щоб надати короткий перший огляд виявлених клінічних питань, щоб допомогти клініцистам розглянути важливі аспекти подальшого спостереження за пацієнтами з COVID-19. Це твердження найперше стосується дихальної системи. З огляду на обсяг публікацій, пов'язаних із COVID-19, ми плануємо оновити цю заяву та додатково надати рекомендації для клінічної практики.

Рекомендації щодо подальших досліджень

Дослідження наслідків COVID-19 є глобальним пріоритетом: національні інститути охорони здоров'я США інвестують 1,15 млрд доларів США, а у Великій Британії інвестується 38,5 млн фунтів стерлінгів. Фактори ризику та характер симптомів, пов'язаних із довгостроковими наслідками, залишаються такими, що важко визначити. Важливо, що співпраця клінічних досліджень ERS із проблем COVID-19 (European respiratory Network for Data-sharing in COVID-19, END-COVID) має на меті об'єднати національні довгострокові ініціативи щодо COVID-19 в Європі. END-COVID має намір вивчити віддалені наслідки COVID-19 у тих, хто потребував госпіталізації – як у тих, хто попередньо мав захворювання легень, так і в тих, у кого раніше не було легеневих і супутніх захворювань.

Пріоритетним завданням є виявлення передумов виникнення тривалих наслідків після SARS-CoV-2-інфекції. Проводять деякі дослідження для виявлення осіб із найбільшим ризиком, але наявність внутрішніх, зовнішніх (біологічних, психологічних і соціальних), а також пов'язаних із госпіталізацією та лікуванням чинників потребує глибшого дослідження. Терміново потрібні дослідження впливу фізичних/біологічних і функціональних соматичних механізмів на прояви тривалого COVID-19. Гістопатологічне фенотипування та генотипування є вирішальними для глибшого розуміння патогенезу та відмінностей імунологічної відповіді й тканинної регенерації.

Великі багатоголово дослідження оцінюватимуть віддалені наслідки легеневої фізіології та візуалізації разом із факторами пацієнта, зокрема інвалідністю та ЯЖ. Потрібні додаткові дані, щоб визначити вплив вакцин проти COVID-19 на тих, у кого діагностовано тривалий COVID-19.

Висновки

- Вік і тяжкість на початку захворювання, можливо, пов'язані з віддаленими наслідками COVID-19, але не обов'язково ведуть до збереження симптомів, тому потрібні подальші дослідження.

- Для пацієнтів зі стійкою задишкою під час фізичного навантаження через 3-6 міс після виписки, що не пояснюється результатами КТ або ФЗД, на думку більшості учасників робочої групи, показані ехокардіографія та КТ із контрастуванням для виявлення ураження легеневих судин.

- Корисним інструментом для оцінки віддаленого впливу COVID-19 на функцію легень є ФЗД, а саме дослідження статичних легеневих об'ємів, швидкості потоку видиху та DLCO.

Пацієнтам зі стійкими симптомами рекомендовано провести контрольну КТ через 12 тиж після виписки як доповнення до клініко-функціонального обстеження. Учасники робочої групи обережні під час інтерпретації виявлених на КТ-змін, беручи до уваги ризик гіпердіагностики легеневого фіброзу.

Більшість учасників робочої групи проводять повторне ПЛР-тестування після гострого перебігу COVID-19 в окремих підгрупах пацієнтів за індивідуальним рішенням, ураховуючи відсутність наукових доказів.

Учасники робочої групи не ігнорують довгострокові психологічні та психосоціальні наслідки інфекційних захворювань, і більшість з учасників проводять оцінку симптомів та ЯЖ пацієнтів. Існує потреба в консенсусі щодо легеневої реабілітації, яка допомагає зменшити ПТСР і полегшити довгострокові наслідки.

Згідно з поточними даними, пацієнти, які одужують після гострої фази, можуть мати тривалі симптоми, що впливають на функціональну працездатність і повсякденну діяльність. Більшість учасників робочої групи оцінюють і систематично спостерігають за хворими на COVID-19, в яких симптоми не пройшли, з'явилися або прогресують.

Телемедицина та телереабілітація є прийнятними, а телемедицина була ефективною під час пандемії. Інтеграція цих послуг у поточні системи надання медичної допомоги має зберегти орієнтовану на пацієнта якісну допомогу.

Antoniou K.M. et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. Eur Respir J. 2022;60:2102174. DOI: 10.1183/13993003.02174-2021.

Переклала з англ. наукова співробітниця ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), к.м.н. **Світлана Опімах**



Н.З. Позур

Н.З. Позур, к.м.н., доцент кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини ПВ Івано-Франківського національного медичного університету

Новий епідеміологічний сезон вірусних респіраторних захворювань: місце енісаміуму йодиду

З початком нового епідеміологічного сезону грипу, гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та публікації перших вітчизняних епідеміологічних даних, які свідчать про зростання захворюваності на ГРВІ на 22,6% порівняно з аналогічним періодом минулого епідемічного сезону [17], знову актуальним стало питання ефективної та безпечної протівірусної терапії. Згідно із прогнозами Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), протягом 2024-2025 рр. очікується переважна циркуляція штамів вірусів грипу типу А (H3N2, H1N1) та типу В на тлі фонового розповсюдження вірусу SARS-CoV-2, який набув властивостей звичайного респіраторного збудника, здатного провокувати сезонні респіраторні захворювання [2]. Імовірність інфікування іншими етіологічними агентами ГРВІ, котрі за своєю будовою є РНК- і ДНК-вмісними респіраторними вірусами, потребує використання протівірусних препаратів, ефективних щодо різних збудників ГРВІ [1, 4].

Клінічні ознаки продромального періоду та перші симптоми початку захворювання не дозволяють ідентифікувати етіологію збудника без проведення лабораторного підтвердження, тому ідеальний протівірусний засіб має впливати на віруси грипу А та В, SARS-CoV-2, а також на ще декілька менш розповсюджених респіраторних вірусів (респіраторно-синцитіальний вірус, рино- й аденовіруси, віруси парагрипу, бокавірус тощо). Згідно із сучасними рекомендаціями, найоптимальнішими препаратами для фармакотерапії грипу є балоксавір – новий протівірусний препарат, що впливає на кеп-залежну ендонуклеазу, інгібує транскрипцію геному вірусу грипу та інгібітори нейрамінідази (інгаляційний ланінамівір, занамівір, пероральний озельтамівір, внутрішньовенний перамівір) [3], тоді як перші кроки в лікуванні COVID-19 у кисненезалежних пацієнтів рекомендується робити із застосуванням нірматрелвіру/ритонавіру, ремдесивіру, молнупіравіру [5, 12]. Через низку нюансів не всі сучасні міжнародні рекомендації можуть бути застосовані в практичній діяльності лікарів первинної ланки, адже деякі засоби відсутні чи не зареєстровані на вітчизняному фармацевтичному ринку (молнупіравір, інгаляційний ланінамівір, занамівір), а інші не призначені для амбулаторного застосування (ремдесивір, внутрішньовенний перамівір) або мають досить високу вартість (балоксавір, комбінація нірматрелвіру/ритонавіру). Але надзвичайно важливою характеристикою кожного із цих препаратів є вузький терапевтичний спектр, що значно обмежує їхню ефективність проти інших респіраторних вірусів. У сучасних настановах передбачено швидкий початок протівірусної терапії (бажано протягом 1-2 діб після появи клінічної симптоматики) [5]. Зазвичай на цьому етапі хворий з ознаками ГРВІ, який звернувся по медичну допомогу, ще не має результатів лабораторного обстеження щодо етіології захворювання, тому терапію ГРВІ рекомендують розпочинати із призначення протівірусних препаратів широкого спектра дії, активних проти вірусу грипу, SARS-CoV-2 та інших респіраторних вірусів [18]. Найвідомішим протівірусним засобом із широким спектром протівірусної дії щодо респіраторних патогенів є енісаміум йодид, відомий під ТМ Амізон.

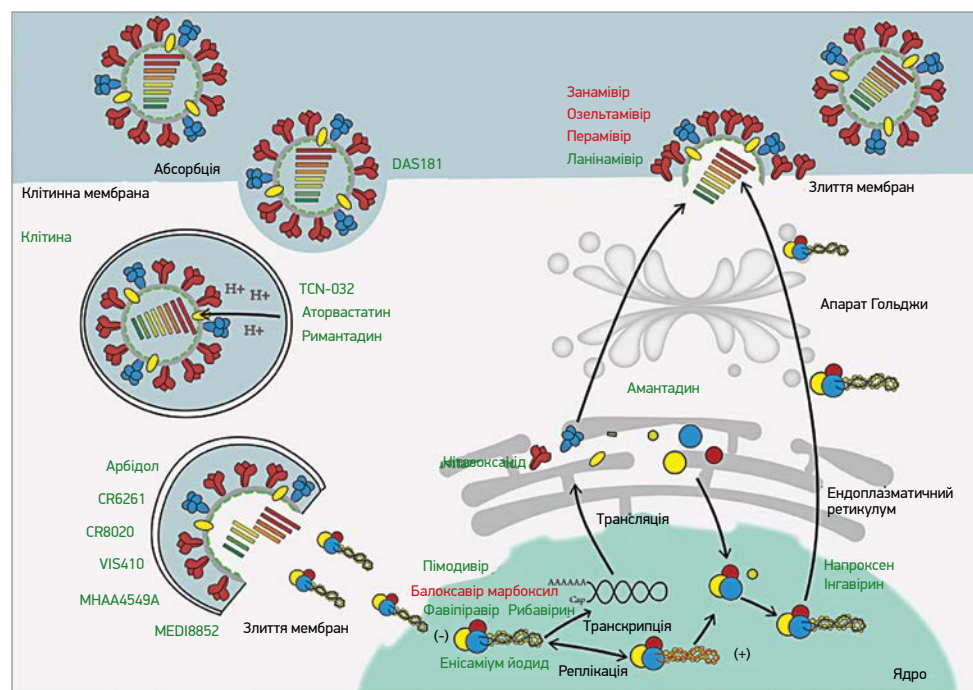


Рис. Життєвий цикл вірусу грипу та механізм дії сучасних протівірусних засобів [10]

Вірус грипу зв'язується із клітинами людини та інкапсулює вірусні частинки в ендосомах шляхом ендцитозу. Всередині клітини вірусна РНК транскрибується, копіюється та транслюється РНК-полімеразою. Біля поверхні клітинної мембрани відбувається гідроліз сілової кислоти за допомогою нейрамінідази, вивільнюються зрілі віруси-нащадки.

Енісаміум йодид: основні властивості

Метаболізм енісаміуму йодиду – низькомолекулярної сполуки з періодом напіввиведення 6,0-7,34 год – відбувається в печінці, де утворюється його основний метаболіт, який характеризується найбільшою протівірусною активністю та відомий під назвою VR 17-04 [19]. Переважна частка метаболітів енісаміуму елімінується із сечею, незначний відсоток – із калом [19].

Аналіз біодоступності енісаміуму йодиду *in vitro*, проведений на підставі дослідження таких найважливіших характеристик препарату, як розчинність й абсорбція, продемонстрував високу розчинність засобу в 4 буферних розчинах із рН 1,2-7,5 – вона становила ≈ 60 мг/мл за 25 °С, при підвищенні температури до 37 °С – зростала до 130-150 мг/мл [7]. Низька проникність поряд із високою абсорбцією дозволила віднести енісаміум йодид до III класу біофармацевтичної класифікаційної системи [7]. Вчені припустили, що хороша біодоступність енісаміуму йодиду – запорука високої ефективності перорального прийому препарату внаслідок активного всмоктування в тонкому кишечнику [7].

Спектр протівірусної дії: дані експериментальних досліджень

Механізм протівірусної дії енісаміуму йодиду полягає в пригніченні синтезу РНК-залежної РНК-полімерази та подальшій експресії вірусних білків SARS-CoV-2 [13] і вірусу грипу (рис.) [4]. Дослідженню протівірусного впливу VR 17-04 (найбільш фармакологічно активного метаболіту енісаміуму), присвячена переважна більшість експериментальних випробувань.

VR 17-04 чинить дію проти вірусу грипу в лінії клітин NHBE [4], причому він є надзвичайно активним проти декількох підтипів вірусу грипу А, включаючи сезонний H1N1, пандемічний H1N1 2009 року, сезонний H3N2, зоонозний H5N1 та H7N9, стійкий до інгібіторів нейрамінідази варіант H275Y NA, а також вірусу грипу В [1]. Появу такого протівірусного ефекту констатували під час застосування концентрацій VR 17-04 у 23-64 рази нижчі за цитотоксичний рівень, що опосередковано демонструє його безпеку для організму людини [1]. Вчені підкреслили ще один важливий факт: обробка культури клітин NHBE, інфікованої вірусом А (H1N1), енісаміумом протягом 4 год після інокуляції вірусу забезпечувала зниження титрів респіраторного патогена на ≥ 100 разів, що розцінено як свідчення терапевтичного

впливу препарату на початкові стадії реплікації вірусу грипу [1]. Ще в одному експериментальному дослідженні зроблено висновок щодо здатності енісаміуму інгібувати реплікацію вірусу грипу А (H1N1) на підставі майже повного пригнічення експресії вірусного М-гена, що розцінили як доказ інгібування синтезу вірусної РНК [4]. Ця сама група авторів аналізувала ефективність інтраназального введення енісаміуму тхорам, інфікованим вірусом грипу А (H3N2). Рівень протівірусних титрів у змивах із носа тхорів, які отримували енісаміум, був значно нижчим за такий у контрольних тварин, котрим порожнину носа обробляли стерильним фізіологічним розчином; протівірусна дія енісаміуму не поступалася такій озельтамівіру [4].

Моделювання процесів докінгу та молекулярної динаміки доводить здатність VR 17-04 зворотно зв'язуватися з відкритими основами цитозину чи аденіну, запобігаючи включенню двох важливих нуклеотидів (гуанозин-5-трифосфат, уридинтрифосфат) до ланцюга РНК, що синтезується [6]. В такий спосіб було доведено здатність енісаміуму інгібувати синтез РНК SARS-CoV-2 *in vitro*. За допомогою низки експериментальних досліджень доведено інгібування синтезу РНК SARS-CoV-2 на тлі введення VR 17-04 в такі культури тканин, як клітини бронхіального епітелію NHBE [4, 6], а також у клітини Caco-2, котрі мають основні властивості ентероцитів тонкого кишечника [6]. Отримані дані свідчать, що енісаміум йодид пригнічує утворення віріонів SARS-CoV-2 як у дихальному, так і в шлунково-кишковому тракті. Деякі вчені порівнюють протівірусну ефективність VR 17-04 щодо SARS-CoV-2 з такою нуклеотидного аналога ремдесивіру, а також підкреслюють перевагу енісаміуму над ремдесивіром за рахунок меншого ризику негативного токсичного впливу на клітинні процеси [13].

Широку протівірусну активність енісаміуму спостерігали в лінії клітин карциноми легень людини A549: введення цього засобу забезпечувало зменшення активності вірусу парагрипу в 2,3 раза, а також зниження репродукції аденовірусів 5-го та 6-го типів, вірусів Коксаки В3 і В4 [14]. Припускають, що протівірусний потенціал енісаміуму буде схожим у всіх респіраторних вірусів, які мають механізм реплікації, схожий на SARS-CoV-2,

а унікальний механізм дії стане запорукою зниження селективного тиску на респіраторні віруси, що сприятиме зменшенню швидкості появи генетичних змін у вірусній структурі, а також запобігатиме появи нових резистентних штамів вірусів. «За даними експериментальних досліджень *in vitro*, енісаміум йодид можна розглядати як протівірусний препарат широкого спектра дії проти респіраторних вірусів людини», – констатували вчені [14].

Протизапальна та протинабрякова дії

Крім прямої протівірусної дії, енісаміуму йодиду притаманна протизапальна активність. Дослідження властивостей та життєздатності стимульованих периферійних мононуклеарних клітин, отриманих від здорових донорів і згодом оброблених розчинами енісаміуму йодиду різноманітної концентрації (10-100 мкмоль/л), підтвердило наявність у препарату достовірної протизапальної активності [9]. Застосування мінімальної концентрації засобу (10 мкмоль/л) забезпечувало зниження експресії таких прозапальних цитокінів, як циклооксигеназа (ЦОГ)-1, ЦОГ-2, транскрипційний ядерний фактор-кВ (NF-кВ), трансформувальний фактор росту (TGF)1 β , інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, у середньому на 48% ($p < 0,05$). Використання енісаміуму йодиду в такій концентрації також сприяло стимуляції синтезу протизапального цитокіну ІЛ-10 мононуклеарами в 1,2 рази ($p < 0,05$). Збільшення концентрації енісаміуму йодиду в 5 разів супроводжувалося інгібуванням зазначених цитокінів на 43% ($p < 0,05$); у концентрації 100 мкмоль/л

енісаміум йодид забезпечував зменшення вмісту ЦОГ-2, TGF1 β , ІЛ-1, ІЛ-6 у середньому на 47% ($p < 0,05$). Додатковий внесок до протизапальної дії енісаміуму йодиду робить його антиоксидантна та антирадикальна активність. Відсутність впливу енісаміуму йодиду в будь-якій концентрації (10-100 мкмоль/л) на життєздатність периферійних мононуклеарних клітин свідчить про його безпечність для клітин імунної системи, а також про доцільність застосування з метою пригнічення запальної реакції при ГРВІ [9].

Імуномодулювальний вплив

Призначення енісаміуму хворим на ГРВІ супроводжувалося достовірним зростанням сироваткових рівнів α - і γ -інтерферонів в останній день лікування порівняно з контролем ($p < 0,001$) та збереженням зазначеного ефекту протягом >2 міс [11]. Зазначений інтерферогенний вплив енісаміуму вважають додатковою перевагою препарату та трактують як імуномодулювальний ефект [11].

Клінічна ефективність енісаміуму йодиду: доказова база

Ефективність енісаміуму продемонстрована в декількох клінічних дослідженнях. В одному з них взяли участь хворі на ГРВІ в епідеміологічному сезоні 2018-2019 рр., яким призначали енісаміум разом із симптоматичною терапією, інші отримували лише симптоматичне лікування. Призначення енісаміуму сприяло достовірному

зменшенню загальної тяжкості проявів ГРВІ (медіана 4,33; міжквартильний діапазон (МКД) 3,67-5,83) порівняно з контрольною групою (медіана 6,00; МКД 4,67-7,25; $p < 0,001$). Тривалість системних і місцевих проявів ГРВІ була достовірно меншою в групі енісаміуму порівняно з контролем ($p = 0,002$ та $p = 0,019$ відповідно). Призначення додаткової терапії потребували лише 2,9% пацієнтів із групи енісаміуму та 11,9% хворих контрольної групи. Ефективність терапії плацебо вважали відмінною лише 25,8% пацієнтів, тоді як найвищу оцінку енісаміуму надали 62,7% хворих. На думку як пацієнтів ($p < 0,001$), так і лікарів ($p < 0,002$), переносимість енісаміуму перевищувала таку плацебо [11].

В рамках рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (РКД), проведеного вітчизняними вченими,

аналізували ефективність енісаміуму ($n=142$) при середньотяжкому перебігу COVID-19 порівняно із плацебо ($n=143$) [8]. Установлено, що ранній початок прийому енісаміуму (протягом 4 днів від появи симптомів COVID-19; $n=33$) сприяє зменшенню медіани часу до покращення загального стану на відміну від плацебо (8 та 13 днів відповідно; $p=0,005$). Медіана часу до покращення стану пацієнтів, котрі розпочинали прийом енісаміуму протягом 10 днів від появи ознак захворювання, також була достовірно меншою, ніж у групі плацебо (10 та 12 днів відповідно; $p=0,002$) [8]. Крім ефективності, автори довели безпеку енісаміуму: пацієнти добре перенесли його прийом, частота виникнення небажаних явищ за його застосування була мінімальною та статистично не відрізнялася від такої у групі плацебо [8].

Висновки

Енісаміум йодид (ТМ Амізон), вітчизняний протівірусний препарат, має широку протівірусну активність щодо провідних респіраторних патогенів (віруси грипу А та В, SARS-CoV-2), а також інших збудників ГРВІ. Енісаміум йодид, відомий під торговою назвою Амізон®, Амізон® Макс, схвалений в 11 країнах для лікування грипу, в Україні – ще для терапії середньотяжкого COVID-19. Призначення енісаміуму йодиду (Амізон® Макс) сприяє інгібуванню синтезу РНК-залежної РНК-полімерази вірусу грипу, SARS-CoV-2 та інших респіраторних вірусів, що супроводжується зниженням вірусного навантаження, швидким покращенням стану пацієнтів, зниженням ризику розвитку ускладнень. Високий профіль безпеки, хороша переносимість препарату дозволяють рекомендувати його дітям із 6-річного віку, дорослим і пацієнтам літнього віку. Енісаміум йодид можна застосовувати для лікування грипу, ГРВІ та COVID-19 в епідеміологічному сезоні 2024-2025 рр.

Список літератури знаходиться в редакції.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



О.А. Голубовська, доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ)*

– Значна кількість фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень енісаміуму йодиду (торгова назва Амізон®, Амізон® Макс, Амізончик®) проведена в сертифікованих закордонних лабораторіях. Завдяки ретельним дослідженням відкрито прямий інгібувальний ефект енісаміуму йодиду на вірусну РНК-полімеразу, який здійснюється його активним метаболітом VR 17-04, а також ідентифіковано активний транспортер ОСТ 1 енісаміуму йодиду в бронхоепітеліальні клітини, що встилають дихальний тракт людини та є вхідними воротами для респіраторних інфекцій. Токсикологічними дослідженнями **доведено безпеку препарату, адже 96,4% йодиду після прийому енісаміуму виводиться протягом перших декількох днів, а достовірне пригнічення функції тиреоцитів унаслідок захоплення щитоподібною залозою неорганічного йодиду є зворотним і транзиторним.** Завдяки підтвердженій протівірусній активності проти грипу, ГРВІ та високому профілю безпеки Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) присвоїла енісаміуму йодиду новий АТС-код – J05AX17 (**Antivirals for Systemic Use – протівірусні препарати для системного застосування**), який імплементовано в індексі АТС/DDD.

Амізон® Макс – препарат етіотропної дії щодо SARS-CoV-2, що підтверджують результати вітчизняного багатоцентрового ($n=14$) дослідження, в якому енісаміум призначали хворим із середньотяжким перебігом COVID-19 ($n=592$). Цьогоріч дані, отримані в зазначеному РКД, опубліковані в міжнародному авторитетному журналі *Advances in Respiratory Medicine*. Як базисну терапію пацієнтам призначали Амізон® Макс (1 капсула 4 р/добу) чи плацебо протягом повних 7 днів (168 год). Доведено, що Амізон® Макс достовірно пришвидшує покращення стану хворих на COVID-19 на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ (порівняно із плацебо). На 15-ту добу дослідження в групі плацебо виписали 85,7% пацієнтів, у групі Амізон® Макс – 94,4% хворих. Енісаміум сприяв достовірному зменшенню вираженості кашлю порівняно із плацебо на 3-й, 4-й та 5-й день лікування. У групі Амізон® Макс не зафіксовано жодного летального випадку, всі хворі видужали впродовж 21 дня, тоді як у групі плацебо зафіксували 3 летальні випадки. Енісаміум не впливав на показники ліпідограми, печінкові функціональні проби, вміст електролітів і рівень вільних гормонів щитоподібною залози.

Слід наголосити, що це дослідження проведено відповідно до принципів доказової медицини, має найвищий рівень доказовості (клас 1А) та ступінь репрезентативності, відповідає принципам GCP, що засвідчив міжнародний аудит. Отже, Амізон® Макс є першим та єдиним вітчизняним протівірусним засобом, який пройшов повноцінне клінічне дослідження при COVID-19, а також довів свою ефективність.

* За матеріалами доповіді «Особливості поточного сезону респіраторних інфекцій. Тактика ведення хворих», представлені професором О.А. Голубовською в рамках науково-практичної конференції «Актуальні сезонні інфекційні хвороби. Ураження нервової системи» (10 вересня 2024 року).

Амізон®

оригінальний протівірусний засіб з прямою протівірусною дією¹

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

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

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

1. Амізон® Макс є протівірусним засобом, який діє на віруси грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9) та типу В, респіраторно-синцитіальний вірус, штам альфа-коронавірусу NL-63 та штамів бета-коронавірусу SARS-Cov-2 *in vitro*.
2. Амізон® Макс є протівірусним засобом, який діє на віруси грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9) та типу В, респіраторно-синцитіальний вірус, штам альфа-коронавірусу NL-63 та штамів бета-коронавірусу SARS-Cov-2 *in vitro*.
3. Амізон® Макс є протівірусним засобом, який діє на віруси грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9) та типу В, респіраторно-синцитіальний вірус, штам альфа-коронавірусу NL-63 та штамів бета-коронавірусу SARS-Cov-2 *in vitro*.

Інформація про лікарський засіб, для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

ТИГОФАСТ®

Фексофенадин таблетки 120 мг, 180 мг № 30



Ваш захисник від алергії

Інформація про лікарський засіб Тигофаст.

Р.П. МОЗ України UA 2730/01/01; UA 2730/01/02 наказ №636 від 01.10.2015, діють до 01.10.2020.

Склад: діюча речовина: фексофенадину гідрохлорид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фексофенадину гідрохлориду 120 мг або 180 мг; Фармакотерапевтична група. Антигістамінні препарати для системного застосування. Код АТХ R06A X26. Показання. Тигофаст-120: симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту. Тигофаст-180: симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту, хронічної кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції. Головний біль, сонливість, запаморочення, нудота, діарея, спазми в епігастрії, підвищена втомлюваність, задишка, безсоння, підвищена дратівливість та порушення сну або незвичайні сновидіння. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Фламінго Фармасьютикалс Лтд. Е-28, Опп. Фаєр Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН – 410208, Індія. Маркетуюча компанія. «Ананта Медікеар Лтд.». Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

Література: 1. Boaz Amichai MD, Marcelo H. Grunwald MD and Lesley Brenner BS. Fexofenadine Hydrochloride - A New Anti-Histaminic Drug // IMAJ.- Vol 3.- March 2001. 2. Робоча група по вивченню антигістамінних засобів нових поколінь (CONGA-Consensus Group on New Generation Antihistamines). Holgate ST, Canonica GW, 2003. 3. Tatsuya Isomura et al., Central Nervous System Effects of the Second-Generation Antihistamines Marketed in Japan – Review of Inter-Drug Differences Using the Proportional Impairment Ratio, 2014. 4. Finn AF Jr1, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria // J Allergy Clin Immunol. 1999 Nov;104(5):1071-8. 5. Інструкція з медичного застосування Тигофасту.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Тигофаст®. Дана інформація про лікарський засіб надана відповідно до ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників та публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено.

За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «Евітас», вул. Іскринська, 37, м. Харків, Україна, 61001, тел.: + 38 (057) 766 07 44

Фексофенадин: 25 років клінічного досвіду

Поширеність алергічного риніту (АР) у XXI ст. продовжує зростати в усьому світі та становить 35% у країнах Америки і Європи. Вплив алергії на якість життя може перевершувати навіть вплив захворювань, що сприймаються як серйозніші, як-от діабет або гіпертонія [1]. Основою симптоматичного лікування АР на сьогодні вважають антигістамінні препарати (АГП). Ідеальний АГП має добре переноситися, бути простим у застосуванні, забезпечувати швидке полегшення симптомів алергії без седативного ефекту. Фексофенадин – це неседативний АГП II покоління з високою специфічністю до H₁-рецепторів і сприятливим профілем безпеки, що вже чверть століття є надійним інструментом контролю симптомів алергії у дорослих і дітей.

Механізм дії та фармакокінетика

Гістамін є медіатором алергії, що взаємодіє із трьома визначеними типами рецепторів, але рецептор першого типу H₁ відповідає за більшість алергічних реакцій. Рецептор H₁ існує у рівновазі в активній і неактивній формі. Стабілізація неактивної форми змщує рівновагу в бік неактивного стану, зменшуючи в такий спосіб кількість активних рецепторів, з якими може зв'язуватися ендogenous гістамін. Фексофенадин – зворотний агоніст, який чинить антигістамінну дію шляхом зв'язування з неактивною формою H₁-рецептора. Було виявлено, що фексофенадин займає >90% рецепторів H₁ менш ніж за 1 год, а час перебування в стані зв'язування з рецептором H₁ людини є у >100 разів вищим, ніж у дифенгідраміну, з дуже швидкою кінетикою зв'язування [2].

Вплив фексофенадину на ранню відповідь на назальну провокацію алергеном було показано на різних моделях. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому двобічному перехресному дослідженні 20 суб'єктів із сезонним АР (САР) поза сезоном алергії отримували фексофенадин у дозі 180 мг 1 р/день протягом тижня, після чого їм вводили алергени назальним шляхом [3]. Фексофенадин пригнічував симптоми, спричинені алергенами, включаючи закладеність носа та підвищену проникність судин, але не пригнічував вивільнення гістаміну і триптази. Попереднє лікування фексофенадином зменшувало чхання, нежить, закладеність носа, свербіж у носі/горлі, свербіж/сльозоточивість очей і постназальне затікання. Це дослідження є яскравим прикладом того, як працює упереджувальне лікування, підтверджуючи концепцію застосування АГП заздалегідь (до появи симптомів сезонної алергії) [4]. Також ці спостереження узгоджуються з гіпотезою про те, що часткове зменшення закладеності носа, яке спостерігається при застосуванні фексофенадину, є результатом як блокади H₁, так і його додаткових протизапальних ефектів [3].

В іншому дослідженні для оцінки ефектів фексофенадину використано тканинну модель – повністю диференційований первинний носовий епітелій людини, культивованій на межі повітряно-рідинного середовища [5]. Попередня обробка назальної тканини фексофенадином знижувала біомаркери гістамін-індукованої відповіді (рецептори H₁, інтерлейкіни IL-6 та IL-8) порівняно зі станом без попередньої обробки. Цей результат підтвердив, що фексофенадин має подвійний механізм дії, оскільки він пригнічував базальну активність H₁-рецепторів і виявився ефективнішим у зниженні рівня біомаркерів, пов'язаних із реакцією на гістамін, при застосуванні до та під час провокації гістаміном, ніж при використанні лише під час провокації гістаміном. Ефект був дозозалежним щодо рівня експресії H₁-рецептора, що корелює зі зворотною агоністичною активністю фексофенадину.

Ефекти поза рецепторами гістаміну

На додаток до антагонізму до рецепторів H₁ фексофенадин зменшує продукування лейкотрієнів LTC₄, LTD₄, LTE₄,

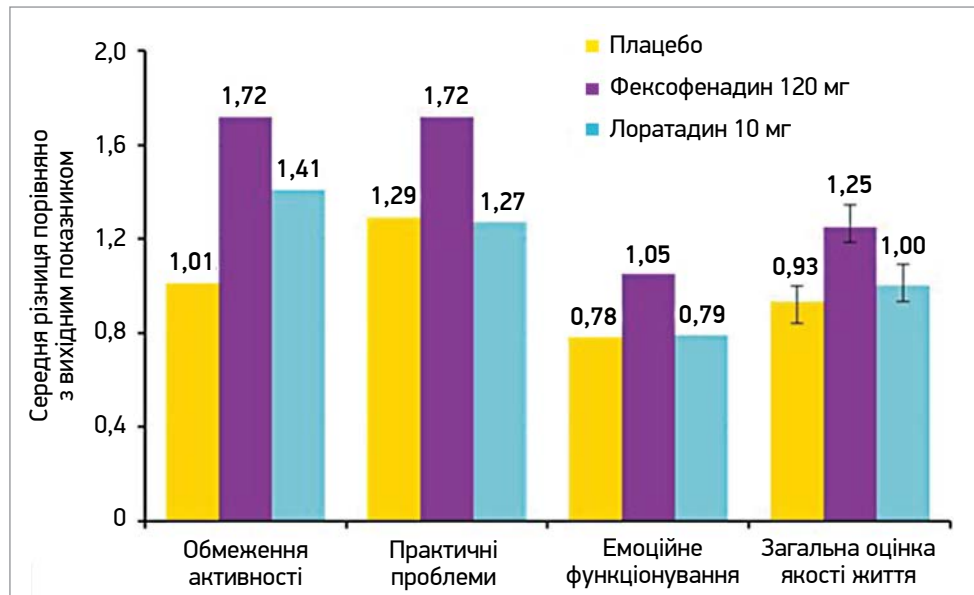


Рис. 1. Середня зміна від початкового рівня до візиту 4 для індивідуальних і загальних показників якості життя в групах прийому фексофенадину 120 мг 1 р/добу, лоратадину 10 мг 1 р/добу та плацебо (n=509) (адаптовано за van Cauwenberge P. et al., 2008) [9]

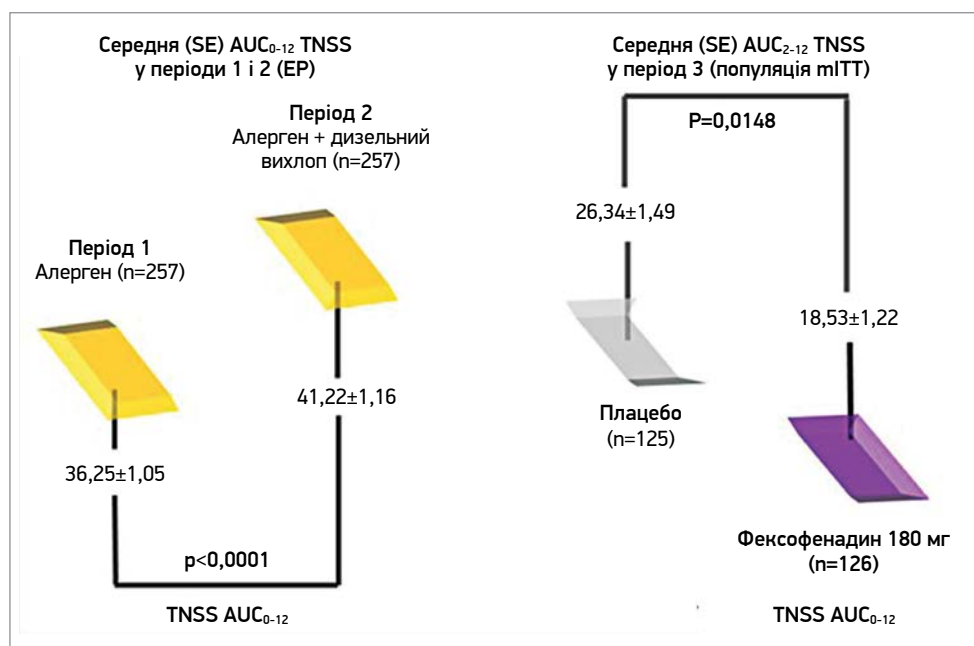


Рис. 2. Середня загальна оцінка назальних симптомів у дослідженні ефективності фексофенадину проти симптомів АР, посиленних забруднювачами повітря (адаптовано за Ellis A.K. et al., 2021) [11]

Примітки: AUC – площа під кривою «оцінка TNSS – час» від 0 до 12 год для періодів 1 і 2; від 2 до 12 год для періоду 3; EP – оцінювана популяція; mITT – модифікована популяція пацієнтів, відібраних за наміром лікування; SE – стандартна помилка; TNSS – загальна оцінка назальних симптомів.

простагландинів PGE₂ і PGF_{2a}, пригнічує циклооксигеназу 2, утворення тромбоксану (ймовірно, через циклооксигеназу 2), обмежує генерацію індукційної синтази оксиду азоту (iNOS), а також генерацію молекул адгезії ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, RANTES, I-TAC, MDC, TARC, металопротеїназ MMP-2, MMP-9 і триптази [6].

Імуногістохімічне дослідження шкіри без уражень у пацієнтів з активною хронічною ідіопатичною кропив'ячкою (ХК), які отримували фексофенадин у дозі 180 мг 1 р/добу протягом 4 тиж, показало швидке та стійке полегшення симптомів порівняно із плацебо. Здебільшого фексофенадин значно знижував експресію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) і молекули адгезії ендотеліальних клітин (ELAM-1) на ендотеліальних клітинах (p<0,05), а також знижував експресію триптази та деяких молекул адгезії у хворих на кропив'янку [7].

Клінічна ефективність при АР

У низці рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) фексофенадин продемонстрував ефективність і хорошу переносимість при лікуванні симптомів АР у дорослих і дітей.

Метааналіз 8 подвійних сліпих плацебо-контрольованих РКД виявив значний сприятливий вплив фексофенадину на загальну кількість назальних симптомів та окремі назальні симптоми (порівняно із плацебо). В пацієнтів із САР спостерігався статистично значущий сприятливий вплив фексофенадину (порівняно із плацебо) на чхання, свербіж у носі, закладеність носа та ринорею (p=0,0006). Не було виявлено істотних відмінностей у повідомленнях про побічні ефекти між групами застосування фексофенадину та плацебо [8].

Фексофенадин покращує якість життя у хворих на АР, що продемонстровано в РКД

за участю 688 пацієнтів. Фексофенадин у дозі 120 мг 1 р/добу значно перевершував лоратадин у дозі 10 мг 1 р/добу (p<0,03) і плацебо (p<0,005) у покращенні якості життя (рис. 1). Фексофенадин і лоратадин значно знижували середню 24-годинну рефлексивну та миттєву загальну оцінку симптомів (TSS) порівняно із плацебо. Однак фексофенадин виявився значно кращим, ніж лоратадин, у покращенні 24-годинних рефлексивних оцінок свербіжу, слезотечі, почервоніння очей, а також щодо полегшення закладеності носа (p<0,05 для обох порівнянь) [9].

Крім того, як показано в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (n=845), фексофенадин у дозі 120 і 180 мг значно зменшує порушення працездатності та активності, пов'язані з САР, порівняно із плацебо [10].

Фексофенадин зменшує симптоми САР, що посилюються забруднювачами повітря

Забруднення навколишнього середовища та зміни клімату чинять значний негативний вплив на здоров'я пацієнтів з АР. Епідеміологічні дослідження та клінічні дані демонструють несприятливі імунологічні ефекти після спільного впливу аероалергену та забруднювача. Клінічні дослідження за участю людей, що вивчали вплив специфічних забруднювачів і алергенів, показали, що забруднення може загострювати алергічні захворювання дихальних шляхів, посилювати реакцію органів.

Одноцентрове послідовне подвійне сліпе рандомізоване дослідження III фази було проведено в умовах впливу штучного середовища для оцінки ефективності фексофенадину 180 мг у зменшенні симптомів АР, посиленних забруднювачами повітря [11]. Дослідження проводили в 3 періоди: 1 – пацієнтів піддавали впливу лише пилку амброзії; 2 – пилку амброзії + частинки дизельного вихлопу; 3 – пилку амброзії + частинки дизельного вихлопу + одноразова доза фексофенадину 180 мг або плацебо. Результати показали, що забруднювач повітря значно посилює симптоми САР, а фексофенадин значно полегшує назальні симптоми, посилені забрудненням (рис. 2).

Швидкість полегшення симптомів

У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні [12] визначали час до початку клінічно важливого полегшення симптомів АР у 146 пацієнтів, чутливих до амброзії, після лікування фексофенадином або плацебо. Фексофенадин продемонстрував полегшення симптомів через 60 хв у 82-85% пацієнтів порівняно із плацебо (p=0,018).

Тривалість відповіді

В багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [13] за участю 821 пацієнта із САР фексофенадин у дозах 120 і 180 мг перевершував плацебо щодо зменшення загальної кількості симптомів. Ефективність зберігалася протягом усього інтервалу дозування тривалістю 24 год. Схожі результати спостерігалися і в інших РКД.

Ефективність у дітей із САР

Діти віком 6-11 років (n=935) отримували фексофенадин по 30 мг 2 р/добу чи плацебо протягом 14 днів у багатоцентровому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні [14]. Показники симптомів були значно покращені за допомогою фексофенадину. Всі 12-годинні показники індивідуальних

Продовження на стор. 24.

Фексофенадин: 25 років клінічного досвіду

Продовження. Початок на стор. 23.

симптомів, включаючи закладеність носа, були значно знижені порівняно із плацебо: чхання ($p \leq 0,0001$); ринорея ($p = 0,0005$); свербіж у носі, піднебінні, горлі та/або вухах ($p \leq 0,0001$); свербіж, слезотеча, почервоніння очей ($p \leq 0,0001$); закладеність носа ($p = 0,0079$).

Під час об'єднаного аналізу 3 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень у педіатричних пацієнтів (віком 6-11 років) із САР виявлено, що індивідуальні носові та очні симптоми значно полегшилися при застосуванні фексофенадину порівняно із плацебо. Середня зміна від початкового рівня в середньому 12-годинному рефлексивному загальному балі симптомів становила 1,14 для плацебо та 1,75 для фексофенадину в дозі 30 мг 2 р/день. Безпека фексофенадину була задовільною та схожою на плацебо; сонливість реєстрували в 0,4% пацієнтів групи плацебо та в 0,1% хворих, які отримували фексофенадин [15].

Порівняльні дослідження

Під час проведення рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази в паралельних групах за участю 756 японських пацієнтів із цілорічним АР (ЦАР) не виявлено суттєвої різниці між біластимом 20 мг 1 р/добу та фексофенадином 60 мг 2 р/добу за первинною кінцевою точкою (загальна оцінка назальних симптомів від початкового рівня до 2-го тиж) [16].

При проведенні багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами порівнювали ефективність і безпеку фексофенадину (120 і 180 мг 1 р/добу), а також цетиризину (10 мг 1 р/добу) в 722 хворих із САР. Не було відмінностей в ефективності між двома дозами фексофенадину або між будь-якою дозою фексофенадину та цетиризину [13].

Фексофенадин покращує симптоми закладеності носа ефективніше, ніж лоратадин. В огляді, який включав дослідження назального провокування та клінічні випробування, оцінювали вплив АГП II покоління (дезлоратадину, фексофенадину та левоцетиризину) на закладеність носа. За даними чотирьох досліджень, фексофенадин продемонстрував значно нижчі показники закладеності носа порівняно із плацебо ($p < 0,05$) [17].

Фексофенадин при хронічній кропив'янці

ХІК – це переважно гістамінопосередковане захворювання, що чинить значний негативний вплив на якість життя пацієнтів. Міжнародні товариства алергологів однастайно рекомендують неседативні АГП II покоління як засоби першої лінії для лікування ХІК [18, 19].

Фексофенадин – раціональний вибір для лікування кропив'янки в дорослих і дітей (за даними численних РКД). Подвійне сліпе плацебо-контрольоване 4-тижневе дослідження за участю 255 пацієнтів із ХІК віком ≥ 12 років, які отримували фексофенадин у дозі 180 мг 1 р/день, показало значне покращення якості життя, про що свідчило зменшення свербіжів та кількості пухирів (порівняно із плацебо) (рис. 3, 4). У групі плацебо 37% пацієнтів повідомили про щонайменше одну побічну подію порівняно із 31% у групі фексофенадину [20].

У багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні було встановлено, що зменшення середньої загальної кількості симптомів свербіжів та пухирів за добу залежить від дози і є статистично значущим ($p = 0,0041$) порівняно із плацебо для рекомендованої дози фексофенадину 180 мг [21].

Огляд H_1 -АГП II покоління в пацієнтів із хронічною кропив'янкою виявив, що пацієнти, які отримували фексофенадин, відчували менше погіршення продуктивності праці, загального порушення роботи та порушення активності, ніж ті, хто застосовував

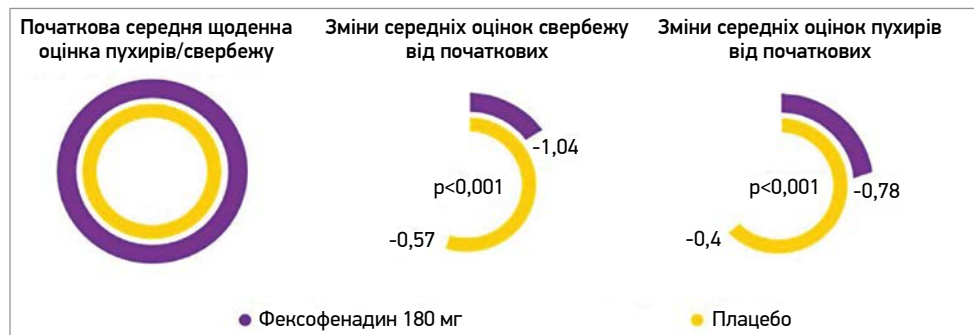


Рис. 3. Зменшення симптомів свербіжів та кількості пухирів у результаті лікування кропив'янки фексофенадином

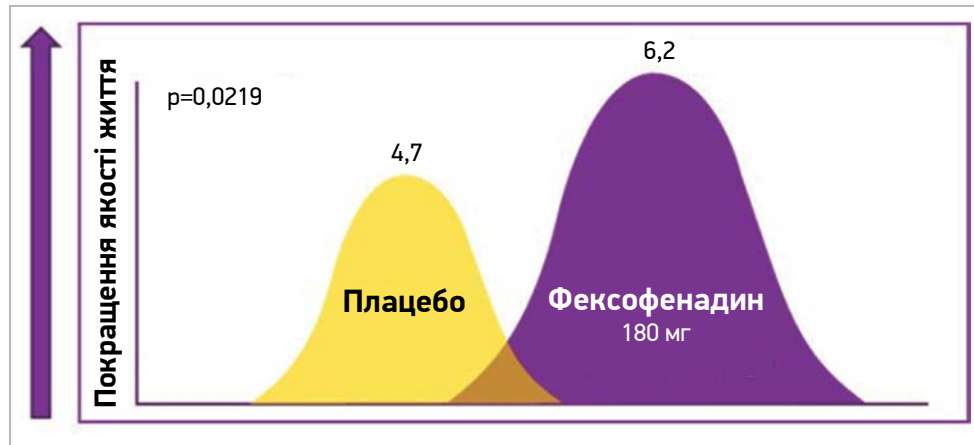


Рис. 4. Покращення якості життя при лікуванні фексофенадином у пацієнтів із ХІК

плацебо, згідно з анкету Work Productivity and Activity Impairment (WPAI). У всіх досліджених дозах не було відмінностей у побічних ефектах між групами фексофенадину та плацебо. Загалом існує достатньо доказів того, що фексофенадин добре переноситься та є ефективним при хронічній кропив'янці, що спричинило надання наполегливих рекомендацій експертними товариствами щодо його використання за цим показанням [22].

Безпека та переносимість

Фексофенадин має сприятливий профіль безпеки завдяки широкому терапевтичному діапазону. Мінімально ефективною є концентрація в плазмі 15 нг/мл, що відповідає дозі 40 мг/добу ($\frac{1}{2}$ від рекомендованої дози). Встановлена безпека за рівноважних концентрацій у плазмі до 4677 нг/мл (без побічних явищ із боку центральної нервової системи (ЦНС) у разі об'єктивної оцінки), що відповідає втричі вищій дозі від рекомендованої (360 мг/добу – поза інструкцією), і без суб'єктивних повідомлень про седативний ефект за дози 690 мг 2 р/день (12-разове перевищення рекомендованої дози – поза інструкцією) [23, 24].

Під час проведення метааналізу 8 рандомізованих подвійних сліпих клінічних випробувань, що включав загалом 3532 учасників, оцінювали ефективність фексофенадину за наявності АР, використовуючи побічні явища, TSS та інші оцінки окремих симптомів як клінічні кінцеві точки [25]. Аналіз безпеки не продемонстрував істотної різниці в повідомлених побічних ефектах між групами активного лікування та плацебо ($p = 0,75$).

За результатами 5 рандомізованих багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень встановлено безпеку та переносимість фексофенадину в дітей віком від 6 міс до 2 років, 2-5 та 6-11 років. Спостерігалася мінімальна різниця в частоті виникнення сонливості між групами лікування фексофенадином у дозі 15 і 30 мг (порівняно із плацебо) в усіх оцінюваних вікових групах. Аналогічно не спостерігалася жодної різниці між групами дослідження при дозуванні препаратів 2 р/день [26-28].

З огляду на значну клінічну базу даних встановлено, що фексофенадин не чинив суттєвого впливу на інтервал QT кардіограми навіть у дозах, які в 10 разів перевищують ефективну при лікуванні АР. Тривалі дослідження також показали відсутність статистично значущого збільшення QTc порівняно із плацебо [29, 30].

дослідженні за участю 18 здорових добровольців (віком 20-55 років) виявило, що хлорфенірамін збільшив затримку до настання сну та фази сну зі швидкими рухами очима (REM) ($p \leq 0,05$ для обох показників), а також зменшив тривалість REM-фази сну ($p \leq 0,01$). Наступного ранку учасники спостерігали зниження продуктивності (залишкові ефекти) в групі хлорфеніраміну, але цього не спостерігалось в групі фексофенадину. Крім того, хлорфенірамін погіршував розподіл уваги ($p < 0,001$), пильність ($p < 0,05$), оперативну пам'ять ($p < 0,0001$) і сенсорно-моторну продуктивність ($p < 0,01$), а також зменшував затримку до настання денного сну ($p < 0,0001$), чого не спостерігалось в групі фексофенадину [33].

У рандомізованому тристоронньому перехресному подвійному сліпому дослідженні 15 добровольців оцінювали ефекти фексофенадину в дозі 360 мг, прометазину 30 мг або плацебо під час іспиту на водіння. Фексофенадин не впливав на час реакції та поріг злиття в мерехтіння (CFF) у дозі 360 мг порівняно із плацебо. Якщо екстраполювати ці дані на реальну життєву ситуацію в автомобілі, який рухається зі швидкістю 112 км/год, вплив прометазину на реакцію водія змусить автомобіль проїхати ще 3 м до натискання педалі гальма. Час реакції вибору був значно вищим ($p < 0,05$) при застосуванні прометазину порівняно із фексофенадином. У високій дозі 360 мг фексофенадин не впливає на час реакції та поріг CFF порівняно із плацебо [34].

Найвищі вимоги до безпеки АГП постають перед професією льотчика. В подвійному сліпому триперіодному перехресному дослідженні загалом 74 здорові представники льотної персоналу військово-морських сил отримували фексофенадин 180 мг, цетиризин 10 мг або плацебо. Не спостерігалось істотних відмінностей між фексофенадином і плацебо для будь-яких вимірювань швидкості реакції в умовах нормобаричної гіпоксії. Кількість помилок була значно вищою в групі цетиризину порівняно із плацебо (95% довірчий інтервал від 0,0467 до 0,3846; $p = 0,0127$) протягом 60-хвилинного аеромедичного тесту пильності в умовах нормобаричної гіпоксії. Фексофенадин порівняно із плацебо та цетиризином не спричиняв жодного підвищення ризику порушень когнітивних навичок, важливих для пілотування [35].

У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було показано схожу ефективність фексофенадину 120 або 180 мг порівняно із цетиризином 10 мг у симптоматичних пацієнтів із САР. У групі фексофенадину спостерігалася схожа частота сонливості/втоми порівняно із плацебо (по 4% у кожній групі); натомість вища комбінована частота сонливості/втоми спостерігалася в групі цетиризину (9%). Побічні ефекти, пов'язані з досліджуваними препаратами, виявилися схожими в групах лікування (23-25%) [36].

Відсутність седативного ефекту та впливу на реакцію

Фексофенадин класифікується як АГП, який не проникає до мозку, на основі досліджень зайнятості H_1 -рецепторів головного мозку. В огляді АГП для лікування АР автори дійшли висновку, що молекули, котрі не проникають до ЦНС, як-от фексофенадин, слід розглядати як терапію першої лінії [31]. Фексофенадин позбавлений седативного ефекту, не зумовлює сонливості, як було продемонстровано в низці РКД із використанням об'єктивних тестів.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному клінічному дослідженні суб'єктивну сонливість і психомоторну працездатність вимірювали в 20 здорових добровольців після прийому фексофенадину в дозі 120 мг або цетиризину в дозі 20 мг. Вищу зайнятість H_1 -рецепторів у мозку спостерігали при застосуванні цетиризину порівняно із фексофенадином і плацебо. У психомоторних тестах фексофенадин істотно не відрізнявся від плацебо, тоді як цетиризин продемонстрував тенденцію до посилення сонливості порівняно із фексофенадином і плацебо [32].

Порівняння ефектів хлорфеніраміну 6 мг, фексофенадину 120 мг і плацебо в подвійному сліпому тристоронньому перехресному

Висновки

- Фексофенадин – це неседативний АГП із вираженою ефективністю та сприятливим профілем безпеки для лікування АР і кропив'янки, що зумовлює покращення якості життя пацієнтів.
- Висока селективність фексофенадину щодо периферичних H_1 -рецепторів і відсутність взаємодії з мускариновими рецепторами можуть мати потенційну перевагу порівняно з іншими АГП II покоління. Його ефективність не обмежується лише високою спорідненістю до рецепторів H_1 , але також може бути пов'язана із протизапальними властивостями.
- Фексофенадин як неседативний АГП II покоління є засобом першої лінії лікування АР і кропив'янки згідно із сучасними експертними настановами. Дані численних РКД за участю дорослих і дітей показали, що фексофенадин відповідає усім критеріям оптимальної терапії алергічних захворювань.
- Нездатність долати гематоенцефалічний бар'єр і висока селективність до периферичних H_1 -рецепторів можуть пояснити той факт, що навіть у дуже високих дозах поза інструкцією фексофенадин не спричиняє седативності та не погіршує керування транспортом.

За матеріалами: Naclerio R.M., Ansoategui I.J., Canonica G.W., Rouadi P., Zhang L., Murrieta-Aguttes M. Twenty-five years: The fexofenadine clinical experience. *World Allergy Organ J.* 2024 Aug 20; 17 (9): 100950. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100950.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

Єрсиніоз — полісимптомна хвороба зі складною діагностикою

За матеріалами науково-практичної конференції
«Актуальні сезонні інфекційні хвороби. Ураження нервової системи»



О.В. Усачова

Проблема діагностики єрсиніозу – гострої кишкової інфекції, що спричиняється патогенною для людини *Yersinia enterocolitica*, – залишається актуальною для всіх ланок охорони здоров'я. Різноманітність клінічних варіантів єрсиніозу зумовлюють труднощі в розпізнаванні цієї хвороби й неабияку частоту діагностичних помилок. Єрсиніоз має подібну клінічну картину з гострим гепатитом, ревматизмом, апендицитом, хворобою Крона, гострим гастроентероколітом та іншими патологіями. Крім того, доведено етіологічну роль єрсинії у розвитку вторинно-осередкових форм захворювань, пов'язаних з ураженням серцево-судинної та нервової систем, опорно-рухового апарату, а також шлунково-кишкового тракту й сечових шляхів. На науково-практичній конференції «Актуальні сезонні інфекційні хвороби. Ураження нервової системи», яка відбулася в онлайн-форматі 10 вересня, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктор медичних наук, професор Олена Віталіївна Усачова представила доповідь «У фокусі єрсиніоз – полісимптомна хвороба зі складною діагностикою», в якій висвітлила ключові питання діагностики та проявів поширених форм єрсиніозу на підставі результатів клінічного дослідження.

Єрсиніоз – гостра антропоознозна кишкова інфекція, що супроводжується токсико-алергічними реакціями з особливістю клінічного перебігу у вигляді полісистемності ураження. До основних труднощів під час діагностики єрсиніозу відносять:

- ▶ різноманітність клінічних проявів;
- ▶ відсутність патогномонічних симптомів;
- ▶ проблеми лабораторної діагностики;
- ▶ несприятливі наслідки перенесеної єрсиніозної інфекції (схильність до хронізації процесу, формування імунопатологічних процесів з автоімунним компонентом).

За офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України, захворюваність на єрсиніоз коливається в межах 0,12-0,56 на 100 тисяч населення. Більшість випадків єрсиніозної інфекції не діагностується чи реєструється під іншими діагнозами. Результати серологічного обстеження хворих Запорізької області протягом 2011-2014 років з різною патологією шляхом аглютинації з єрсиніозним діагностиком засвідчили наявність серологічних маркерів, які підтверджують захворюваність на рівні від 53 до 128 пацієнтів на рік. Натомість в Україні 2023 року офіційно зареєстровано лише 108 випадків єрсиніозної інфекції. Встановлення природи гострої кишкової інфекції можливе лише завдяки проведенню комплексного клініко-лабораторного обстеження із застосуванням специфічних методів діагностики. Проте, зважаючи на неоднозначність результатів обстежень і тривалість хвороби, діагностика єрсиніозної інфекції набуває особливого значення для багатьох категорій клініцистів.

Для того щоб оптимізувати напрями діагностики єрсиніозу, було проведено клінічне дослідження щодо визначення сучасних клініко-серологічних особливостей кишкового єрсиніозу в дітей, які проживають у Запорізькій області. Опрацьовано результати серологічного обстеження 125 позитивних на *Y. enterocolitica* дітей. Цей спектр досліджень становив перший етап випробування. На другому етапі було проаналізовано клініко-лабораторні дані з історії хвороби 31 пацієнта дитячих інфекційних відділень лікарень Запорізької області, в яких було підтверджено єрсиніоз.

Методи діагностики єрсиніозу включали бактеріологічне дослідження калу та виявлення в сироватці крові специфічних антитіл (діагностикуми кишково-єрсиніозні – антиген О3 та О9).

За віковим складом серед серопозитивних хворих домінували пацієнти віком від 7 років, у яких з огляду на вікові особливості харчування частіше створюються можливості реалізації механізму передачі *Y. enterocolitica*. Напруженість імунітету при єрсиніозі в переважній більшості випадків є незначною та має певні особливості, які доповідачка представила у вигляді таблиці.

Вікова група	Низькі титри антитіл (1:100-1:200)	Середні титри антитіл (1:400-1:800)	Високі титри антитіл (1:600 і вище)
1-3 роки	5	2	0
4-6 років	9	3	8**
7-14 років	25	16	13*
15-17 років	19	12	13*
Разом	58 (46,4%)*	33 (26,4%)	34 (27,2%)

Примітки: * p<0,05 щодо загальної групи за критерієм χ^2 ; ** p<0,05 щодо першої вікової групи за критерієм χ^2 .

Щодо проведеного ретроспективного аналізу історії хвороби 31 дитини з єрсиніозом виявлено, що попередньо ці діти не завжди отримували стаціонарну допомогу зі встановленим діагнозом єрсиніоз на догоспітальному етапі. Тільки третина дітей мали підозру на єрсиніоз. Іще третина пацієнтів перебували в хірургічному відділенні з попереднім діагнозом гострого апендициту. Цікавим є той факт, що жодна дитина перших 3 років життя не мала первинного діагнозу гострого апендициту, тоді як з віком частота цього діагнозу зростала, що пов'язано з підвищенням частоти симптому абдомінального болю. Діти раннього віку демонстрували прояви ентероколіту та з приводу його затяжного перебігу були обстежені щодо єрсиніозу. А от дітям старшого віку (>10 років) частіше встановлювали попередній діагноз єрсиніозу, що пов'язано з наявністю системних проявів хвороби в цієї категорії пацієнтів.

Єрсиніоз як попередній діагноз був обраний за наявності в пацієнтів високої та тривалої температурної реакції в поєднанні з диспепсичним синдромом, болем у животі, катаральними симптомами й артралгією. Найвищі температурні показники мали пацієнти, в яких єрсиніозна інфекція проявлялася геморагічним васкулітом. Пацієнти зі встановленим діагнозом єрсиніозу на момент надходження до стаціонару мали фебрильну лихоманку, яка поступово наростала та тривала понад 13 днів. Тривала та стійка температурна реакція була основною причиною встановлення єрсиніозної інфекції. Пацієнти залежно від попереднього діагнозу мали різні характеристики диспепсичного синдрому. У групі пацієнтів з болем у животі, які мали попередній діагноз гострого апендициту, домінуючим симптомом було блювання, що мало тривалий і частий характер (4-5 разів на добу).

Підставою для встановлення попереднього діагнозу гострої кишкової інфекції була діарея, котра мала частий характер (6-7 разів на добу), розвивалася й посилювалася до 2-3-ї доби із загальною тривалістю 7-8 днів. Серед другорядних симптомів, які відзначалися в пацієнтів протягом проведення клінічного дослідження, були ураження суглобів, лейкоцитоз, підвищення

аланінамінотрансферази. Реакція лейкоцитарної формули передбачає відповідь на численні інфекційні та запальні процеси, але лейкоцитоз було зафіксовано лише в 14 пацієнтів із загальної групи (45,2%). Натомість гепатоцитолітичний синдром зафіксовано в кожній третій дитини (32,3%) загальної групи та в кожного пацієнта з попереднім діагнозом геморагічного васкуліту й у половини пацієнтів з підозрою на апендицит і гостру кишкову інфекцію.

Остаточний розподіл клінічних форм єрсиніозу представлений таким чином:

- ◆ кишкова форма – 42%;
- ◆ абдомінальна форма – 26%;
- ◆ септична форма – 16%;
- ◆ шкірно-суглобова форма – 6%;
- ◆ суглобова форма – 10%.

Висновки

Кишковий єрсиніоз є відносно рідкісною інфекційною патологією, водночас більшість випадків не діагностується чи реєструється під іншими діагнозами. Проблеми діагностики єрсиніозу зумовлені як відсутністю специфічних клінічних проявів хвороби, так і низькою імуногенністю збудника. Варто зауважити, що підозра на єрсиніоз передбачає необхідність проведення серологічного дослідження щонайменше дворазово з інтервалом 10-14 днів. Кожен випадок тривалого підвищення температури має розглядатися як імовірний випадок єрсиніозу за наявності затяжного диспепсичного синдрому, болю в животі, артралгії та висипки на тілі. У таких випадках до переліку діагностичного пошуку треба включити єрсиніоз із проведенням специфічних бактеріологічних і серологічних тестів.

Знання ознак єрсиніозної інфекції дає змогу побудувати чіткий алгоритм обстеження пацієнта шляхом зіставлення симптомів клінічно подібних хвороб і в стислий термін установити точний діагноз. Зважаючи на внутрішньоклітинний характер паразитування та досить високу ймовірність незавершеного фагоцитозу з боку імунних клітин, збудник єрсиніозу може довго персистувати в лімфатичних вузлах та інших лімфоїдних органах, а також у клітинах крові, спричиняючи повторні хвилі захворювання або перехід його в хронічну форму. На підставі даних, отриманих у ході клінічного спостереження за перебігом єрсиніозу в дітей, встановлено, що лабораторна діагностика є основою для підтвердження діагнозу разом з особливостями перебігу хвороби, тяжкості та тривалості симптомів.

Підготувала Катерина Пашинська

Результати аналізу дослідження медичних даних щодо ефективності застосування Лактоангіну в комплексній терапії гострого фарингіту



Ю.В. Дєєва

Гострий біль у горлі (або фарингіт) є однією з найпоширеніших причин звернення до лікаря первинної медичної допомоги. Інфекції горла найчастіше мають вірусну етіологію, але також можуть бути зумовлені бактеріями, серед яких *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А, БГСА).

Клінічна картина фарингіту значною мірою збігається при БГСА- та неБГСА-етіології, а окремих ознак і симптомів недостатньо, щоб розрізнити ці два захворювання. Саме тому зроблено спроби згрупувати ознаки та симптоми в клінічні бальні системи для підвищення точності діагностики. В 1981 році винайдено шкалу Centor, що складається із 4 пунктів (пізніше вона була модифікована Мак-Айзеком). Існує чимало інших бактерій, які можуть спричинити симптоми гострого фарингіту [1].

Схожість між різними бактеріями змусила дослідників із різних країн світу припустити, що клінічні бальні системи насправді прогнозують наявність бактерій, а не лише БГСА. Наприклад, автори шкали FeverPAIN стверджують, що вона виявляє як БГСА, так і стрептококи груп С і G, крім того, вони рекомендують під час призначення лікування орієнтуватися на результат, а не на етіологію; Centor і співавт. стверджують, що шкала Centor визначає не лише стрептококи групи А, а й групи С, G та *F. necrophorum*; Lindbaek і співавт. також припускають, що шкала Centor, окрім БГСА, визначає стрептококи груп С і G. Однак досліджувані патогени в цих роботах були обмежені вузьким спектром бактерій. Усе ще бракує досліджень, які б вивчали клінічні ознаки та симптоми широкого спектра бактерій [4].

Споживання продуктів, що містять пробіотичні бактерії, запропоновано як стратегію запобігання колонізації та розмноженню патогенних мікроорганізмів у ротовій порожнині. Пробиотичні молочнокислі бактерії (особливо лактобактерії) відіграють важливу роль у підтримці здоров'я людини на рівні слизової оболонки. Вони стимулюють природний імунітет, сприяють балансу мікробіоти шляхом конкурентного виключення вірулентних мікроорганізмів. Отже, прийом лактобактерій може зменшити оральне носійство потенційно небезпечних стрептококів. Окрім того, пробіотики здатні запобігати виникненню або зменшувати тяжкість запальних захворювань через взаємодію з клітинами імунної системи господаря. Насправді патогенні та непатогенні мікроорганізми активують різні імунологічні шляхи і внутрішньоклітинну передачу сигналів. Зокрема, комменсальні та пробіотичні бактерії можуть модулювати активацію важливих факторів передачі, як-от ядерний фактор κВ (NF-κВ), а також вироблення різних цитокінів.

Сьогодні використання відповідних штамів бактерій як пробіотиків для слизової оболонки глотки є багатообіцяльним методом профілактики респіраторних захворювань.

На ринку України нещодавно з'явився фарингеальний пробіотик Лактоангін, до складу якого входять основні речовини, вміст в 1 таблетці: гіалуронат натрію – 43,20 мг (що відповідає 40 мг гіалуронової кислоти), сухоребрик лікарський – 30 мг, *Lactobacillus helveticus MiMh5* (тиндалізована бактеріальна культура, запатентована формула) – 3,78 мг.

➔ **Lactobacillus helveticus MiMh5** (тиндалізована бактеріальна культура) – 1 млрд нежиттєздатних бактерій:

- молочнокисла бактерія, що працює у своєму нежиттєздатному стані (парапробиотик), є максимально безпечною, оскільки не дозволяє мікроорганізму ані розмножуватися, ані передавати генетичний матеріал іншим бактеріям;
- бактерія прикріплюється до ротоглоткового епітелію, допомагає збалансувати мікробну екосистему ротової порожнини;
- пробіотичний штам *Lactobacillus helveticus MiMh5* може пригнічувати потенційно шкідливі бактерії *Streptococcus pyogenes*, підтримувати рівновагу імунної системи та має протизапальні властивості.

➔ Гіалуронат натрію:

- створює стійку захисну плівку на слизовій оболонці ротоглотки;
- очищує і зволожує слизову оболонку ротоглотки;
- підтримує регенерацію слизової;
- захищає подразнені ділянки.

➔ Сухоребрик лікарський (*Sisymbrium officinale*):

- пом'якшує неприємні відчуття в горлі;
- заспокоює слизову оболонку ротоглотки;
- має протизапальні властивості;
- відновлює здорове функціонування верхніх дихальних шляхів.

Завдяки унікальній комбінації фарингеального пробіотика, гіалуронової кислоти та сухоребрика лікарського Лактоангін сприяє підтримці нормального мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів, функціонуванню верхніх дихальних шляхів і ЛОР-органів, а також налагоджує роботу імунної системи й опірність організму до патогенних бактерій.

Мета: дослідити ефекти вживання фарингеального пробіотика Лактоангін додатково до стандартного лікування гострого фарингіту.

Матеріали та методи

Проаналізовано дані 60 пацієнтів із симптомами гострого фарингіту, які лікувалися амбулаторно.

➔ Критерії включення:

- ✓ біль або дискомфорт у горлі;
- ✓ відчуття «клубка» в горлі;
- ✓ першіння в горлі;
- ✓ сухість у горлі;
- ✓ казеозні пробки в лакунах піднебінних мигдаликів.

➔ Критерії виключення:

- ✓ нальоти на піднебінних мигдаликах;
- ✓ тяжкий стан хворого;
- ✓ гастроєзофагеальний рефлюкс.

Залежно від призначеного лікування пацієнтів рандомізували на 2 практично рівнозначні групи. В результаті вирівнювання даних груп подальші дослідження здійснюються щодо 60 пацієнтів. До основної (1) групи (n=30) залучено пацієнтів, які отримували стандартне симптоматичне лікування протягом 7 днів (згідно з настановою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 00007

від 02.01.2017 року, що включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і місцеві анестетики) та фарингеальний пробіотик Лактоангін (1 таблетка на ніч – розсмоктувати після чищення зубів) протягом 30 днів. До контрольної (2) групи залучено хворих, котрі отримували лише стандартне лікування протягом 7 днів (згідно з настановою МОЗ України № 00007 від 02.01.2017 року, що включає НПЗП і місцеві анестетики) та не застосовували пробіотики.

Розподіл пацієнтів за статтю та групами наведено в таблиці 1.

Клінічне обстеження всіх хворих передбачало стандартне оториноларингологічне обстеження та взяття мазка на флору з ротової порожнини.

Основна (1) група (n=30)		Контрольна (2) група (n=30)	
Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
19	11	16	14

Дизайн дослідження

Аналіз проведено на основі дослідження медичних даних двох груп пацієнтів у 2023-2024 роках на кафедрі оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ).

Критерії оцінки

За 3-бальною шкалою (0, 1, 2) проаналізовано скарги пацієнта, оцінені лікарем під час кожного з візитів, зокрема біль у горлі, першіння у горлі, сухість у роті, відчуття «клубка» в горлі. Також за 3-бальною шкалою проведено оцінку лікарем об'єктивних симптомів (гіперемія задньої стінки глотки, гіперемія піднебінних мигдаликів, казеозні пробки в мигдаликах). Бали виставляли згідно з вираженістю симптомів або скаргами пацієнтів: 0 балів – не турбує, 1 бал – незначно турбує, 2 бали – дуже турбує.

Проведено оцінку результатів мазків на флору з ротової порожнини в контрольній та основній групі до лікування і через 30 днів після нього. В пацієнтів обох груп висіялися *Streptococcus anhaemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*. Більшість із цих бактерій є представниками нормальної мікрофлори ротової порожнини, але вони можуть спричинити запальні реакції у людей з ослабленою імунною системою. Також відомо, що *Streptococcus mutans*, який є представником групи *Streptococci viridans*, у ротовій порожнині

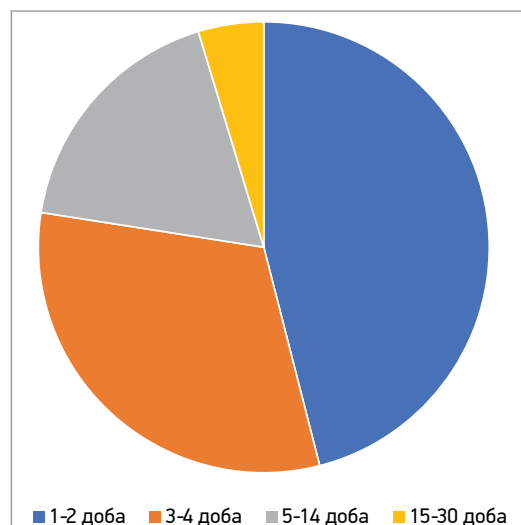


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за терміном їхнього звернення з початку захворювання

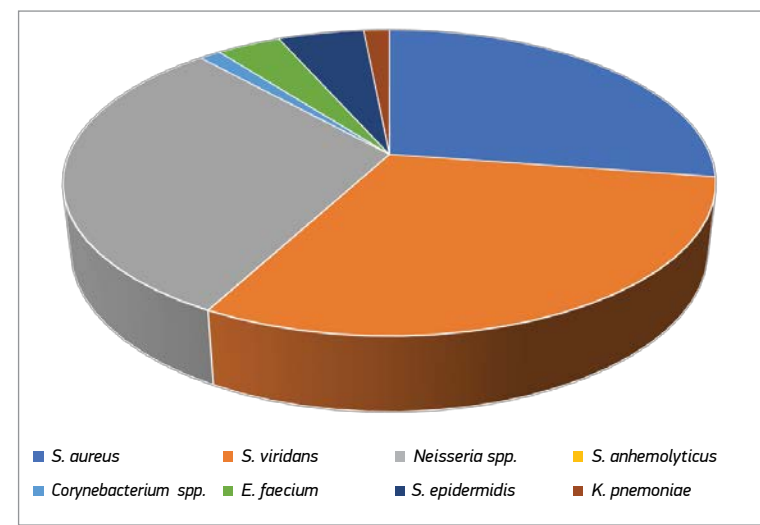


Рис. 2. Найрозповсюдженіші штами мікроорганізмів у пацієнтів основної (1) та контрольної (2) груп

виділяє білок, що зв'язується із глікопротеїнами слини, а також спричиняє руйнування зубної емалі, а це може зумовити карієс.

Статистичний аналіз проведено за допомогою MS Excel із використанням статистичного пакета аналізу, а також Jamovi-методом описової статистики. Відмінності між групами оцінено за допомогою парного t-критерію Стюдента з двобічним 95% довірчим інтервалом (ДІ) та значенням $p < 0,05$, що свідчить про статистичну значущість відмінностей.

Результати

На 1-2-гу добу захворювання до лікаря звернулися 28 (46,6%) пацієнтів, на 3-4-ту – 19 (31,6%) хворих, на 5-14-ту – 9 (15%) осіб, на 15-30-ту добу – 4 (6,6%) пацієнтів (рис. 1).

Наведено аналіз основних 4 скарг пацієнтів, проведений лікарем під час візитів (табл. 2). За першого візиту не спостерігалася статистичної достовірності між основною (1) та контрольною (2) групами, сума балів за симптомами становила 4,44 і 4,49 бала відповідно. Під час повторного візиту спостерігалася статистично значима різниця між симптомами в основній (1) та контрольній (2) групах. Так, сума балів за 4-ма симптомами становила 1,75 і 2,15 бала відповідно. Такі результати можуть свідчити про прискорене зменшення вираженості симптомів у пацієнтів, які на додаток до стандартної терапії вживали фарингеальний пробіотик Лактоангін.

Під час проведення дослідження проаналізовано об'єктивний статус пацієнтів за 3 основними симптомами, який визначався під час візитів до лікаря (табл. 3). За першого візиту не спостерігалася статистичної достовірності між основною (1) та контрольною (2) групами. Сума балів за симптомами складала 4,01 та 3,98 бала. Під час повторного візиту (через 7 днів) спостерігалася статистично достовірна відмінність – сума балів становила 1,51 та 1,79 бала. Такі результати можуть свідчити про прискорене зменшення вираженості об'єктивних симптомів у пацієнтів, які на додаток до стандартної терапії вживали фарингеальний пробіотик Лактоангін.

Таблиця 4. Флора ротової порожнини пацієнтів в основній (1) та контрольній (2) групі до і після лікування (через 30 днів), бали

Мікроорганізми	Візит 1 (доба 0)			Візит 2 (доба 30)		
	Група 1	Група 2	p 1,2	Група 1	Група 2	p 1,2
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	2,25	2,37	$p > 0,05$	1,57	1,87	$p > 0,05$
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,33	1,38	$p > 0,05$	0,64	1,02	$p < 0,05$
<i>Streptococcus viridans</i>	2,4	2,45	$p > 0,05$	1,23	2,21	$p < 0,05$
<i>Neisseria spp.</i>	2,03	2,12	$p > 0,05$	1,56	1,87	$p > 0,05$
<i>Corynebacterium spp.</i>	3,71	3,93	$p > 0,05$	2,84	3,56	$p < 0,05$
<i>Streptococcus epidermidis</i>	1,43	1,47	$p > 0,05$	1,21	1,32	$p > 0,05$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,34	2,46	$p > 0,05$	1,86	2,14	$p > 0,05$

нормальної мікрофлори глотки (*Streptococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Streptococcus anhaemolyticus*), але впливав на бактерії, які можуть порушувати мікробіоценоз ротової порожнини (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*).

Результати проведеного дослідження можуть свідчити про доцільність вживання фарингеального пробіотика Лактоангін додатково до стандартної терапії

гострого фарингіту з огляду на пришвидшене усунення симптомів; це надає змогу рекомендувати його для застосування в повсякденній практиці оториноларингологів, лікарів загальної практики та терапевтів. Аналіз показав, що на тлі застосування Лактоангін протягом 7 днів спостерігали значне зменшення симптомів гострого фарингіту, а вживання пробіотика впродовж 30 днів супроводжувалося нормалізацією флори ротової порожнини та повним відновленням слизової ротоглотки.

Висновки

Тактика лікування хворих на гострий фарингіт залишається актуальною проблемою, яка потребує подальшого вирішення, що пов'язано зі значною поширеністю цього захворювання. Лікування гострого фарингіту зазвичай не потребує призначення антибіотиків у переважній більшості випадків. Дієтична добавка Лактоангін може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин для нормалізації функціонування ЛОР-органів, відновлення комфорту в горлі. Лактоангін сприяє підтримці нормального мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів, у тому числі в дітей, які адаптуються до дитячих колективів, а також підтримці рівноваги імунної системи, особливо у період сезонних захворювань.

Таблиця 2. Оцінка скарг пацієнта, проведена лікарем, в основній (1) та контрольній (2) групах, бали

Скарги пацієнта	Візит 1 (доба 0)			Візит 2 (доба 7)		
	Група 1	Група 2	p 1,2	Група 1	Група 2	p 1,2
Біль у горлі	1,28	1,31	$p > 0,05$	0,56	0,67	$p < 0,05$
Першіння в горлі	1,11	1,05	$p > 0,05$	0,53	0,61	$p < 0,05$
Сухість у горлі	1,18	1,20	$p > 0,05$	0,34	0,54	$p < 0,05$
Відчуття «клубка» в горлі	0,87	0,93	$p > 0,05$	0,32	0,37	$p < 0,05$
Сума балів за оцінкою скарги пацієнта	4,44	4,49	$p > 0,05$	1,75	2,15	$p < 0,05$

Таблиця 3. Оцінка лікарем об'єктивних симптомів у пацієнтів основної (1) та контрольної (2) груп, бали

Об'єктивний симптом	Візит 1 (доба 0)			Візит 2 (доба 7)		
	Група 1	Група 2	p 1,2	Група 1	Група 2	p 1,2
Гіперемія задньої стінки глотки	1,65	1,67	$p > 0,05$	0,54	0,61	$p < 0,05$
Гіперемія піднебінних мигдаликів	1,23	1,19	$p > 0,05$	0,41	0,47	$p < 0,05$
Казеозні пробки в мигдалках	1,13	1,12	$p > 0,05$	0,56	0,71	$p < 0,05$
Сума балів за оцінкою об'єктивних симптомів у пацієнта	4,01	3,98	$p > 0,05$	1,51	1,79	$p < 0,05$

Також під час дослідження проведено аналіз результатів мазків на флору з ротової порожнини (рис. 2).

Побічних реакцій на тлі вживання фарингеального пробіотика Лактоангін не спостерігали.

Проведено порівняння аналізів мазків на флору з ротової порожнини в основній (1) та контрольній (2) групах до і після лікування (через 30 днів) (табл. 4). Пацієнти основної (1) групи протягом 30 днів вживали Лактоангін і впродовж 7 днів отримували стандартну симптоматичну терапію лікування (НПЗП, місцеві анестетики). Хворі контрольної (2) групи приймали лише стандартну симптоматичну терапію лікування (НПЗП, місцеві анестетики) протягом 7 днів. Для стандартизації результатів було переведено одиниці КУО/мл у бали за 4-бальною системою: 10^3 - 10^5 – 1 бал, 10^6 – 2 бали, 10^7 – 3 бали, 10^8 – 4 бали.

Продемонстровано, що фарингеальний пробіотик Лактоангін не значно впливав на представників

ЛАКТОАНГІН

НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС на основі
***Lactobacillus helveticus* MiMh5,**
гіалуронової кислоти та сухоробрика лікарського
ДЛЯ ПІДТРИМКИ ЗДОРОВ'Я ГОРЛА

***Lactobacillus helveticus* MiMh5**
СПРИЯЄ ПІДТРИМЦІ
нормального мікробіоценозу
верхніх дихальних шляхів

гіалуронова кислота
ОЧИЩАЄ і ЗВОЛОЖУЄ
слизову оболонку ротоглотки,
підтримує її регенерацію

сухоробрик лікарський
ПОМ'ЯКШУЄ **неприємні**
відчуття у горлі, має
протизапальні властивості

Valartin | **Valeo artis**
pharma | **Мистецтво творити здоров'я**
www.valartin.com

Склад: 1 таблетка містить: основні речовини: гіалуронат натрію - 43,20 мг (мг) (що відповідає 40 мг (мг) гіалуронової кислоти), сухоробрик лікарський - 30,00 мг (мг), *Lactobacillus helveticus* MiMh5 (тиндалізована бактеріальна культура)* - 3,78 мг (мг); допоміжні речовини: наповнювачі - ізомальт, гідроксипропілцелюлоза; антизлежучі речовини - магнієві солі жирних кислот, діоксид кремнію; покритві речовини - гідрокси пропілметилцелюлоза, целюлоза, жирні кислоти, гліцерин; регулятор кислотності - лимонна кислота; барвник - кальцій карбонат, ароматизатор Апельсин. Не містить глютену та лактози.

Рекомендації щодо застосування: може бути рекомендована, як додаткове джерело біологічно активних речовин для нормалізації функціонування ЛОР-органів (вуха, горла, носа), відновлення комфорту в горлі. Сприяє підтримці нормального мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів, в тому числі, у дітей, які адаптуються до дитячих колективів, а також підтримці рівноваги імунної системи, особливо у період сезонних захворювань. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Застереження щодо застосування:** не застосовувати дітям віком до 3 років. Не перевищуйте добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Містить поліолі: надмірне споживання може мати проносний ефект. **Форма випуску:** таблетки. Не є лікарським засобом. **Умови зберігання:** зберігати у сухому та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Виробник:** Нутріліва С.р.л., Італія для ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08135, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. ТУУ 10.8-38466809-013.2022. Інформація призначена для працівників охорони здоров'я. Скорочена версія тексту маркування.

СЕРРАТА®

Серратіопептидаза 10 мг

1 таблетка 3 рази на добу¹



При захворюваннях органів дихання¹



При захворюваннях ЛОР-органів¹



При хірургічних захворюваннях¹:

- розтягнення та розриви зв'язок;
- переломи та вивихи;
- набряки, спричинені пластичною операцією.



При захворюваннях шкіри¹:

- гострі запальні дерматози.



При захворюваннях жіночих статевих органів та молочних залоз¹:

- гематоми;
- застій у молочних залозах.

НОВА
УПАКОВКА



Природний протизапальний фермент³

Протизапальна дія^{1,2}

Знеболювальна дія¹

Муколітична дія^{1,2}

Потенціювальна дія^{1,2*}

СЕРРАТА® РП МОЗ України № UA/7966/01/01. **Склад.** Діюча речовина: 1 таблетка містить 10 мг серратіопептидази. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при патології опорно-рухового апарату. Ферменти. Код АТС М09А В. **Показання до застосування.** Хірургічні захворювання: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією; захворювання органів дихання: зменшує в'язкість мокротиння та полегшує відходження його з дихальних шляхів; захворювання ЛОР-органів: полегшує відходження секрету придаткових пазух; захворювання шкіри: гострі запальні дерматози; захворювання жіночих статевих органів та молочних залоз: гематоми, застій у молочних залозах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до серратіопептидази або до будь-якого компонента препарату. Порушення згортання крові. **Побічні ефекти.** В окремих випадках при застосуванні препарату можуть спостерігатися шлунково-кишкові розлади: діарея, нудота, блювання, анорексія, дискомфорт в епігастрії; порушення з боку дихальної системи: носова кровотеча та виділення мокротиння з домішками крові, гостра еозинофільна пневмонія; з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, шкірний висип. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Дослідження, наведені нижче, проводилися щодо діючої речовини – серратіопептидази.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу СЕРРАТА®. 2. Шарма К. та ін. Серратіопептидаза, протизапальний, фібринолітичний і муколітичний препарат сериної протеази, може бути корисним ад'ювантом для лікування COVID-19. Фронт Фармакол, 2021; 12: 603997. DOI:10.3389/fphar.2021.603997. 3. Джадхав С.Б. та ін. Серратіопептидаза: уявлення про терапевтичне застосування. Біотехнологічні звіти (Амстердам), 2020; 28: e00544. DOI: 10.1016/j.btre.2020.e00544. 4. Ензимотерапія запальних захворювань. Серрапептаза. Український медичний журнал, 2008; 6: 32-38. 5. Тіварі М. Роль серратіопептидази у лікуванні запалення. Азіатський журнал фармацевтичних наук, 2017; 12(3):209-215.



Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».
Тел.: (044) 495-82-88,
www.kusum.ua

*СЕРРАТА® прискорює проникнення у запалені тканини антибіотиків та нестероїдних протизапальних засобів.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інфекції дихальних шляхів: чи важлива протизапальна терапія?

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку через ускладнення гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) помирають $\approx 2,5$ млн людей у всьому світі [1]. Більшість ГРІ, як-от грип, парагрип, респіраторно-синцитіальна інфекція, властива сезонність, коронавірусна інфекція, яка часто супроводжується гострим респіраторним дистрес-синдромом, є активними протягом усього року. Респіраторні віруси порушують мукоциліарний кліренс, руйнують війки епітелію дихальних шляхів, сприяють швидкій колонізації респіраторного тракту бактеріальною флорою (найчастіше *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Доведено, що протеолітичні ферменти, зокрема серратіопептидаза, є ефективною ад'ювантною терапією при захворюваннях дихальних шляхів, яка сприяє прискоренню одужання і запобігає розвитку ускладнень.

Початок сезону інфекцій респіраторного тракту

Інфекції дихальних шляхів (ІДШ) становлять значний тягар для громадського здоров'я з огляду на втрату працездатності, збільшення кількості лікарняних та навантаження на систему охорони здоров'я, що збільшується в осінньо-зимовий період [2]. ІДШ пов'язані з такими клінічними наслідками, як середній отит, синусит, бронхіоліт, пневмонія та загострення астми або хронічного обструктивного захворювання легень [3]. Статистика свідчить, що ІДШ, зокрема гострий бронхіт, щороку уражає $\approx 5\%$ дорослого населення, причому 82% випадків трапляються саме в осінній та зимовий час [4]. Серед найпоширеніших причин у дорослих є *Picornaviridae*, *Coronaviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae* та *Adenoviridae* [5]. Ці віруси є еволюційно динамічними зі значним рівнем мутацій, що дозволяє їм уникнути протидії попереднього набутого імунітету [6]. Це створює постійний ризик появи та повторної появи непередбачуваних штамів вірусу, що спричиняє небезпечні для життя епідемії та пандемії. Сезонне коливання поширеності ІДШ, що зумовлює підвищення захворюваності та смертності протягом осінньо-зимового періоду, добре відоме та науково доведене [7, 8]. Накопичені дані свідчать про те, що температура та вологість можуть незалежно або в комплексі сприяти розвитку ГРІ через зміни в сприйнятливості господаря [9, 10]. Аналогічно нещодавні фундаментальні дослідження, під час проведення яких вивчають основні молекулярні механізми, демонструють, що низька температура може погіршити вроджену імунну відповідь господаря на вірусні інфекції [11].

Порожнина носа є однією з початкових точок контакту зовнішнього середовища з організмом людини, отже, бар'єр слизової оболонки носа – передня лінія захисту від впливу респіраторних патогенів, що здійснюється через численні імунні механізми господаря. Функція фізичного бар'єра слизової оболонки носа може запобігти проникненню патогенів до організму через продукування глікопротеїнів слизу [12], мукоциліарного кліренсу [13] та щільних з'єднань епітелію [14]. Патологічні зміни мукоциліарного апарату, в т. ч. утворення в'язкого секрету, супроводжують будь-який інфекційний процес у дихальних шляхах. Накопичення слизу та підвищення в'язкоеластичності мокротиння посилюють запалення і сприяють інфільтрації нейтрофілів [15].

Роль протеолітичних ферментів у терапії захворювань дихальних шляхів

Одним зі шляхів покращення ефективності терапії хвороб респіраторного тракту є застосування ліків полімодальної дії. Згідно з висновками Neumann і співавт. (1988) та Dessler (1990), перорально введені протеолітичні ферменти можуть специфічно контролювати запальні цитокіни й початок хронічного запалення [16, 17]. Дослідження показали, що серратіопептидаза – ефективний засіб контролю та модулювання запальних процесів [18], крім того, він є найдієвішим серед інших протеолітиків [19]. Серратіопептидаза руйнує дисульфідні зв'язки мокротиння, зменшує в'язкість слизу, покращує мукоциліарний кліренс, що забезпечує її ефективність у комплексній терапії запальних процесів ЛОР-органів і хвороб респіраторного тракту. Клінічно доведено, що серратіопептидаза здатна зменшувати густоту та в'язкість слизу, а також покращувати його виведення через бронхолегеневий секрет, що дозволяє використовувати протеолітик як протизапальний і муколітичний засіб при захворюваннях дихальних шляхів [20, 21]. Аналогічно Braga та співавт. (1993) встановили позитивний вплив серратіопептидази на реологію бронхіального слизу з метою корекції мукостазу та покращення очищення бронхіального дерева [22].

Ефективність ферменту продемонстровано під час проведення багаточисельного подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю ≈ 200 пацієнтів із гострими або хронічними захворюваннями ЛОР-органів [23]. Протягом тижня пацієнтам призначали серратіопептидазу або плацебо по 2 таблетки 3 р/добу. Регрес симптомів у групі активного лікування спостерігався вже через 3–4 дні лікування, при цьому різниця в ефективності та швидкості настання дії між групою плацебо та серратіопептидази була статистично значущою.

Протизапальні препарати в терапії респіраторних інфекцій: як прискорити одужання та запобігти ускладненням

Запальний процес – це універсальна реакція організму на дію ушкоджувальних чинників екзогенного й ендогенного походження. Запальний процес супроводжує усі інфекції респіраторного тракту та захворювання ЛОР-органів. Реакція з боку тканин на дію ушкоджувального чинника проходить три послідовні стадії: альтерацію, ексудацію і проліферацію [24]. Підвищення проникності судин при гострому запаленні розвивається відразу після дії ушкоджувального чинника і є основною причиною ексудації та розвитку запального

набряку. Через застій, активацію процесів вільнорадикального окиснення та накопичення в тканинах продуктів розпаду підвищується тиск у судинах, що сприяє ексудації. У механізмі виникнення початкових порушень кровообігу і проникності судин провідна роль належить медіаторам запалення, які спричиняють порушення мікроциркуляції, тону судин, міграцію лейкоцитів, а також активують ноцицептивну систему [25].

Вже через 4–6 год від початку запалення спостерігаються підвищення рівня реактивних гострої фази запалення та залучення до запального процесу нервової, імунної, ендокринної, інших систем організму. Своєчасна та ефективна боротьба із запаленням є ключем до прискорення одужання і профілактики ускладнень у хворих на респіраторні інфекції, у т. ч. COVID-19. Запальна відповідь відіграє вирішальну роль у перебігу коронавірусної хвороби. Цитокиновий шторм збільшує тяжкість COVID-19, а також спричиняє ушкодження органів на пізній стадії захворювання. Гіперзапальна відповідь у пацієнтів із COVID-19 спричиняє підвищення рівня багатьох прозапальних білкових маркерів, які ініціюють утворення тромбів, збільшуючи ризик тромбоемболічних подій.

Ефективним компонентом ад'ювантної терапії у хворих на COVID-19 є серратіопептидаза, яка руйнує прозапальні маркери та завдяки протеолітичній активності сприяє розпаду фібрину, запобігаючи утворенню мікротромбів [26, 27]. Крім того, серратіопептидаза має потенційно властивості, зокрема синергізм із нестероїдними протизапальними препаратами, метилпреднізолоном і дексаметазоном [28, 29]. Серратіопептидаза здатна зв'язуватися із циклооксигеназою (ЦОГ), пригнічувати вивільнення інтерлейкінів (ІЛ) і простагландинів (рис.).

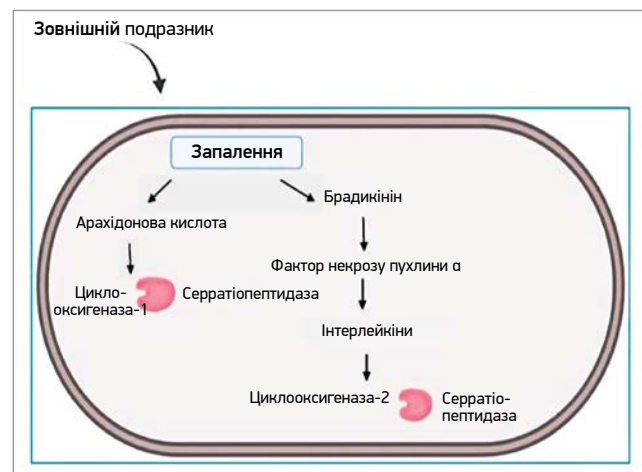


Рис. Серратіопептидаза діє на ЦОГ і пригнічує вивільнення інтерлейкінів і простагландинів

Механізм протизапальної дії серратіопептидази обумовлений її високою спорідненістю із ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а також інгібуванням активності прозапальних цитокінів за відсутності впливу на ліпооксигеназний шлях, що запобігає хронізації запалення [30]. Крім того, серратіопептидаза сприяє розщепленню білків запальних ексудатів (С-реактивного білка, гаптоглобіну, лізоциму тощо), а також лізису некротизованих тканин і продуктів їхнього розпаду [31, 32]. Завдяки зниженню кількості нейтрофілів при застосуванні серратіопептидази зменшується рівень серинової протеази – еластази, що вивільняється активованими нейтрофілами як захисна відповідь на дію білків патогену, спричиняючи надмірне всмоктування рідини в легенях та порушення мукоциліарного кліренсу. Крім того, еластаза пов'язана з утворенням активних форм кисню, підвищенням проникності легеневого

бар'єра й активацією синтезу прозапальних цитокінів, якій належить значна роль у патогенезі ускладнень COVID-19.

Доведено, що різке збільшення цитокінів, зокрема ІЛ-6, асоційоване з несприятливим перебігом гострого респіраторного дистрес-синдрому [33, 34]. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що серратіопептидаза здатна знижувати рівень ІЛ-6 [35], пригнічувати вивільнення брадикініну, серотоніну та гістаміну. Отже, інгібування ефектів еластази шляхом застосування серратіопептидази може запобігти розвитку цитокінового шторму, що робить фермент потенційно корисним при COVID-19. Крім того, серратіопептидаза здатна запобігати розвитку фіброзу легень, який є частим ускладненням коронавірусної хвороби. Легеневий фіброз характеризується активацією трансформувального фактора росту β (TGF- β) і матричної металопротеїнази, проліферацією фібробластів, опосередкованою накопиченням колагену та позаклітинного матриксу, а також ушкодженням альвеолярного епітелію, паренхіми, капілярів, що може зумовлювати проблеми із диханням і гостру дихальну недостатність. TGF- β відомий як один із ключових факторів фіброзу та продукції активних форм кисню. Здатність серратіопептидази пригнічувати фактори росту, зокрема TGF- β , разом з інгібуванням окисного стресу та експресією прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії свідчить про доцільність застосування ферменту для профілактики фіброзу легень.

Як підвищити ефективність антибактеріальної терапії при захворюваннях ЛОР-органів і дихальних шляхів?

Серратіопептидаза є незамінним компонентом у профілактиці та лікуванні різноманітних інфекцій за рахунок посилення проникнення антибіотиків до уражених тканин і запобігання утворенню біоплівки. Бактеріальні біоплівки – це багатоклітинні структури щільних і вискоагратованих спільнот мікроорганізмів, здатних утворюватися на різних поверхнях тканин господаря, а також імплантатах та медичних девайсах. Біоплівки часто стають причиною респіраторних захворювань і захворювань ЛОР-органів. Варто зазначити, що бактеріальні спільноти є майже в 100 разів стійкішими до антимікробних агентів порівняно з окремими бактеріями, що зумовлює неефективність терапії антибіотиками [36]. Було виявлено, що у формуванні, стабільності та регуляції біоплівки важливу роль відіграють поверхневі та секретовані білки [37]. Учені висунули гіпотезу про те, що протеази є потенційним засобом, спрямованим проти біоплівки; це припущення було підтверджено під час наукових досліджень. *In vitro* продемонстровано, що серратіопептидаза здатна змінювати вірулентний фенотип бактерій у біоплівках [38], крім того, вона посилює бактерицидну дію антибіотиків проти мікробних спільнот [39] та є ефективною проти зрілих біоплівки [40]. Отже, серратіопептидаза – корисне доповнення до антибіотиків як при гострих, так і при хронічних інфекціях.

Selan і співавт. (2015) виявили, що серратіопептидаза порушує утворення біоплівки *Staphylococcus aureus* шляхом модулювання адгезивів та автолізину і впливу на дискретну кількість поверхневих білків [41], що свідчить про потенційну антипатогенну дію ферменту. Серратіопептидаза модулює експресію адгезії у деяких видах бактерій, підвищує ефективність антибіотиків щодо бактерій, які утворюють біоплівки [40, 42, 43]. Призначення серратіопептидази в комбінації з антибіотиками покращує їхню проникнення до осередку запалення, підвищує клінічну ефективність [44, 45]. Під час проведення досліджень доведено синергізм ферменту з пеніцилінами, цефалоспорином, фторхінолонами, макролідами, тетрацикліном, ванкоміцином і рифампіцином.

Отже, серратіопептидаза є ефективною допоміжною терапією як гострих, так і хронічних інфекцій ЛОР-органів та дихальних шляхів. Застосування ферменту на додаток до антибіотиків прискорює одужання, покращує прогноз лікування [46].

На фармацевтичному ринку України серратіопептидаза представлена, зокрема, препаратом Сerratа® (виробник – Kusum Healthcare PVT LTD). 1 таблетка Сerratа® містить 10 мг серратіопептидази – протеолітичного ферменту, виділеного з непатогенної кишкової бактерії *Serratia E 15*, який має фібринолітичну, протизапальну, протинабрякову та знеболувальну активність. В осередку запалення серратіопептидаза сприяє зниженню рівня медіаторів запалення поліпептидної природи (брадикінін) і фібрину. Препарат добре проникає до місць запалення, лізує некротизовані тканини та продукти їхнього розпаду, зменшує гіперемію, а також потенціює дію антибіотиків. Сerratа® зменшує в'язкість слини та виділень із носа, полегшуючи в такий спосіб відходження секрету придаткових пазух, що робить доцільним застосування препарату за захворювань ЛОР-органів. Сerratа® покращує мукоциліарний кліренс, зменшуючи в'язкість мокротиння та полегшуючи відходження його з дихальних шляхів, що є особливо корисним за інфекцій дихальних шляхів із метою профілактики ускладнень. Препарат приймають внутрішньо по 1 таблетці 2–3 р/день після їди. Таблетки слід ковтати без розжовування, запиваючи однією склянкою води. Максимальна добова доза складає 30 мг. Доза та тривалість курсу лікування залежать від характеру і динаміки патологічного процесу й визначаються в кожному випадку окремо. Препарат зазвичай добре переноситься з мінімальним ризиком побічних ефектів [45].

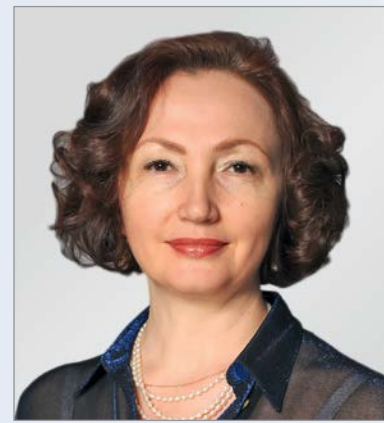
Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Дарина Чернікова

І.В. Гогунська, д.м.н., професор, Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України, м. Київ

Лікування алергічного ринокон'юнктивіту: в пошуках ідеального АГП

Із приходом весняно-осіннього періоду декілька мільйонів людей у всьому світі стикаються з «черговою прикрою незручністю» – алергічним ринокон'юнктивітом (АРК). Досвідчений лікар навряд чи назве цю патологію «ніяковістю», адже АРК не лише негативно впливає на повсякденне життя та загальне самопочуття, значно знижуючи якість життя, але й асоційований зі значним економічним тягарем, особливо через непрямі витрати.



І.В. Гогунська

Алергічний кон'юнктивіт не несе прямої загрози життю, тому йому зазвичай приділяють менше уваги, ніж іншим хронічним захворюванням із високою смертністю. Попри значну поширеність (приблизно 40% населення), майже третина випадків алергічного кон'юнктивіту залишається недо діагностованою та недо лікованою. Перебіг алергічного кон'юнктивіту асоційований із високим ризиком розвитку іншої алергічної патології: алергічного риніту (АР), бронхіальної астми, еозинофільного езофагіту, атопічного дерматиту, харчової алергії (рис. 1). Лише 6% пацієнтів з алергією мають ізольовані очні симптоми, натомість 78% хворих на бронхіальну астму страждають на АР, а бронхіальну астму діагностують у 38% пацієнтів з АР. Алергічний кон'юнктивіт суттєво знижує якість життя, спричиняючи формування негативних емоцій (дратівливості, розчарування, гніву, збентеження), зниження продуктивності й концентрації, провокуючи виникнення втоми та зростання кількості днів непрацездатності.

АРК: сучасні погляди

Чинна дефініція визначає АРК як алергічне захворювання носа й очей, що проявляється хронічним, переважно еозинофільним запаленням слизової оболонки носа та кон'юнктиви. Найчастішим збудником АРК є аероалергени, а саме амброзія, котра зумовлює та супроводжує перебіг АР. Рослинний пилок провокує виникнення більшої кількості очних симптомів, аніж інші форми аероалергенів. В Україні традиційно виділяють три періоди сплеску захворюваності на сезонний АР унаслідок алергічної реакції на пилок рослин. Вони відповідають трьом пікам цвітіння різних типів рослин. Перший пік – це весняний період, що зумовлений цвітінням рослин, які запилюються вітром (вільха, береза), другий пік припадає на літо, коли цвітуть злакові, третій (літньо-осінній) – на сезон цвітіння бур'янів. Щороку відзначають зростання кількості полісенсібілізованих пацієнтів: майже 80% хворих на АР відзначають реакцію на декілька алергенів; такі пацієнти мають вираженіші клінічні ознаки та вагомніше зниження якості життя.

Типовими клінічними ознаками АРК є закладеність носа, свербіж і почервоніння очей. Слід наголосити, що в пацієнтів з АР важливо відслідковувати очні симптоми, для цього корисною є візуальна аналогова шкала (ВАШ; рис. 2). Ураження очей спочатку характеризується молочно-/блідо-рожевим кольором кон'юнктиви із судинним застоєм, останній із часом може прогресувати до набряку кон'юнктиви (хемоз) (рис. 3). Очні симптоми негативно впливають на денну активність унаслідок погіршення зору (47,8%), скорочення щоденної активності (38,8%), зниження працездатності

(25,8%), порушення сну (16,3%), збільшення кількості днів непрацездатності (12,9%). Підтвердження діагнозу АРК потребує призначення сучасної доказово обґрунтованої фармакотерапії, основою якої є антигістамінні препарати (АГП). Чинні сучасні рекомендації підкреслюють, що першою лінією терапії АР є АГП II покоління, а вибір оптимального АГП залежить від багатьох чинників, зокрема безпеки й ефективності препарату, його впливу на психомоторні функції, наявності седативного ефекту. Результати клінічних досліджень свідчать, що біластин є найкращим вибором для лікування АР завдяки високій результативності та добром профілю безпеки, можливості застосування в особливих групах пацієнтів і відсутності седативного ефекту.

Клінічний випадок

У серпні на прийом до оториноларинголога звернулася пацієнтка Р., 30 років, зі скаргами на появу протягом останнього місяця ознак ринокон'юнктивіту, які посилюються вночі, а також виражену закладеність носа, що збільшується в серпні – вересні, епізоди кашлю та візінгу (свистячого дихання) протягом серпня – вересня. Зазвичай для зменшення симптомів риніту пацієнтка застосовує АГП та/або інгаляційний кортикостероїд. З анамнезу хвороби відомо, що прояви АРК турбують пацієнтку вже протягом 4 років, від початку весни до осені. Хвора визначала наявність ознак орального алергічного синдрому при вживанні фруктів (яблук, персиків, дині, деяких видів горіхів); пацієнтка має домашніх улюбленців (кіт,

собака). Під час проведення шкірних прик-тестів виявлено уртикарний дермографізм. Молекулярна алергодіагностика ALEX2 підтвердила раніше висловлене припущення щодо наявності полісенсібілізації до пилка різноманітних рослин, фруктів, шерсті котів. На підставі отриманих даних діагностовано персистивний АРК, поліноз, оральний алергічний синдром, полісенсібілізацію.

Крім елімінаційних заходів, корекції харчового раціону, пацієнтці призначено тривалий прийом біластину (Ніксар®, 20 мг), інгаляційний кортикостероїд, сольовий розчин, рекомендовано розглянути можливість проведення алергеноспецифічної імунотерапії з клінічно релевантними алергенами. Лікування забезпечило швидке нівелювання патологічних ознак АРК і досягнення доброго контролю над перебігом захворювання.

Обґрунтування рекомендованої терапії

Призначаючи фармакотерапію нашій пацієнтці, ми керувалися положеннями сучасних настанов ARIA й EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, котрі як терапію АРК першої лінії рекомендують використовувати АГП (табл. 1). Експерти віддають перевагу призначенню АГП II покоління порівняно з представниками I покоління через краще співвідношення ефективності/безпеки, сприятливу фармакокінетику та відсутність антихолінергічних і седативних побічних ефектів.

Таблиця 1. Препарати для step up / step down терапії в пацієнтів з АР (ARIA, 2020)

Лікування	Препарати
T 1	Неседативні H ₁ -АГП (перорально, інтраназально або кон'юнктивально), антилейкотрієни або кромони (інтраназально або кон'юнктивально)
T 2	Інтраназальні кортикостероїди
T 3	Інтраназальні кортикостероїди + азеластин інтраназально
T 4	Пероральні кортикостероїди коротким курсом і додаткове лікування
T 5	Розглянути доцільність направлення пацієнта до вузького спеціаліста та проведення АСТ

Аналізуючи інструкції до різних АГП II покоління, можна виявити значні розбіжності в переліку показань для застосування. Такі представники цієї групи, як лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин, рупатадин, офіційно рекомендовані для лікування АР та/або кропив'янки, тоді як пряме показання «терапія АРК» має лише один АГП II покоління – біластин (Ніксар). Доведено, що біластин не лише полегшує чхання, виділення, свербіж і закладеність носа, але й зменшує свербіж очей, сльозотечу та почервоніння очей.



Рис. 1. Алергічні коморбідності (адаптовано за Dupuis P. et al., 2020)

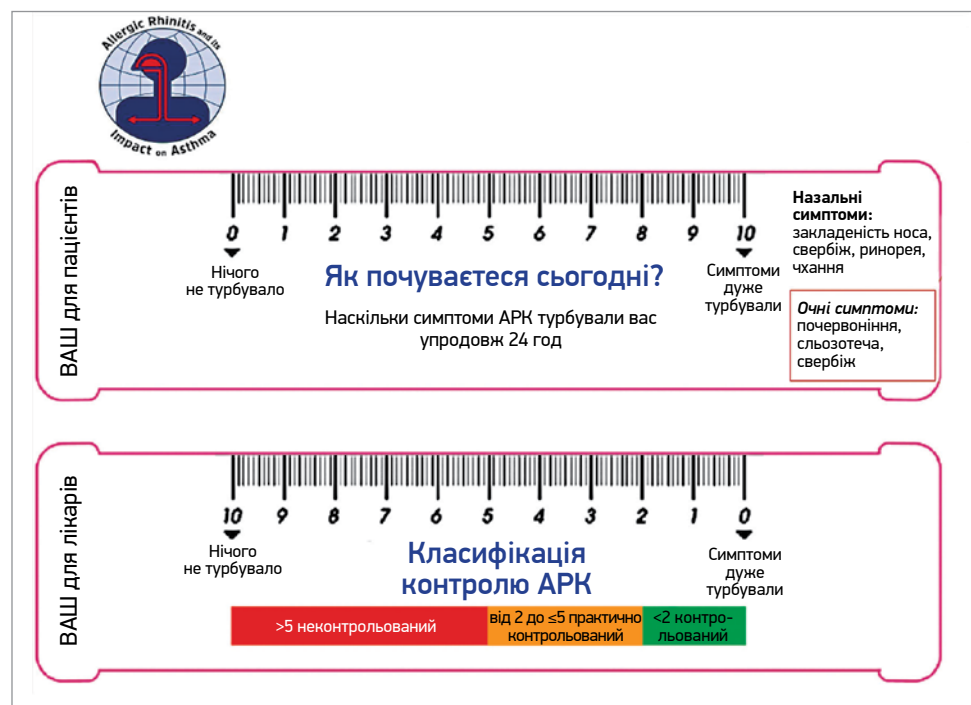


Рис. 2. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) пацієнта та лікаря при лікуванні АР/АРК (адаптовано за Sybilski A.J., 2018)



Рис. 3. Очні ознаки алергічного кон'юнктивіту: (а) хронічний цілорічний алергічний кон'юнктивіт, верхній тарзальний папілярний кон'юнктивіт; (б) гострий сезонний кон'юнктивіт – ліворуч (правий бік пацієнта) нормальне око, котре не зазнало впливу алергену, праворуч (лівий бік пацієнта) око, яке демонструє гостру алергічну реакцію протягом 20 хв після прямого контакту з алергеном пилку трави; (в) гострий алергічний кон'юнктивіт, інфекція та хімоз кон'юнктиви; (г) гострий алергічний кон'юнктивіт, сльозотеча (адаптовано за Prokovich C.L., Lee-Pooy M., Kim H., 2018)

Таблиця 2. Зміна очних симптомів у відсотковому значенні ($m \pm SD$) порівняно з початковими показниками в пацієнтів із сезонним АР (адаптовано за Barta J. et al., 2011)

Зміна параметра, %	Плацебо (n=225)	Біластин 20 мг (n=226)	Цетиризин 10 мг (n=227)	p
Свербіж				
День 7	-24,4±63,1	-49,6±51,2*	-48,5±57,5*	p<0,001
День 14	-41,2±57,8	-64,4±46,6*	-59,1±54,1*	p<0,001
Сльозотеча				
День 7	47,2±35,6	36,5±29,8*	37,2±30,8*	p<0,001
День 14	-24,2±78,4	-39,6±47,9*	-36,8±54,5*	p=0,002
Почервоніння				
День 7	-33,6±61,1	-60,0±51,4*	-53,4±53,4*	* p<0,001
День 14	-56,3±51,2	-65,2±50,8	-65,3±50,9	н/з

Примітки: * p<0,001 порівняно з плацебо; н/з – зміни статистично незначущі.

Високу ефективність біластину в лікуванні АРК пояснюють його сприятливими фармакологічними властивостями, котрі вигідно відрізняють його від інших АГП. По-перше, переважна більшість прийнятної дози біластину (95%) виводиться в незмінному вигляді (28,3% – із сечею, 66,5% – із фекаліями). По-друге, біластин не метаболізується печінковими CYP450, не індукує та не інгібує активність CYP450, унаслідок чого не провокує виникнення клінічно значущих лікарських взаємодій. Завдяки таким фармакологічним особливостям біластин може бути призначений хворим із порушенням функції печінки та нирок без корекції дозування. Клінічний ефект за прийому біластину розвивається відносно швидко (протягом першої години) та триває досить довго (протягом 24 год). Абсорбція препарату значно зменшується при одночасному прийомі з їжею, тому біластин варто приймати за 1 год до або через 2 год після їди.

Ще однією значущою характеристикою біластину є його висока спорідненість до H_1 -гістамінових рецепторів: вона в 5 і 3 рази перевищує таку фексофенадину та цетиризину відповідно. У межах рандомізованого подвійного сліпого перехресного одноцентрового дослідження, в якому порівнювали ефективність лікування АРК за допомогою одноразового прийому 20 мг біластину або 10 мг цетиризину, 120 мг фексофенадину, плацебо, було доведено, що біластин (n=74) протидіє виникненню назальних та очних симптомів АРК протягом 24 год, що значно перевищує тривалість дії фексофенадину (n=70) та плацебо (рис. 1).

В іншому дослідженні продемонстровано, що 7- та 14-денна терапія 20 мг біластину (n=226) перевершує прийом 10 мг цетиризину (n=227) або плацебо (n=225)

у нівелюванні почервоніння та свербежу очей, сльозотечі (табл. 2).

У дослідженні К. Okubo та співавт. (2017) 65 пацієнтів із сезонним АР та 55 – із цілорічним АР отримували біластин 20 мг/день протягом 12 або 52 тиж під час розповсюдження пилку сосни японської і кипарису в Токіо. Результати підтвердили ефективність і безпеку біластину за обох типів АР (рис. 4).

Важливою перевагою біластину є відсутність у нього седативного ефекту. Зазвичай пригнічення H_1 -рецепторів у центральній нервовій системі (ЦНС) зумовлює виникнення сонливості, яка значно зменшує працездатність. Загальновідомим показником седативного потенціалу АГП є зайнятість H_1 -рецепторів ЦНС (Н1RO), згідно з яким усі АГП розподіляють на неседативні (Н1RO <20%), менш седативні (Н1RO – 20-50%) і седативні (Н1RO ≥50%). Здатність біластину зв'язуватися з H_1 -рецепторами є найменшою порівняно з усіма іншими АГП II покоління (рис. 5).

Більшість неседативних АГП є субстратами Р-глікопротеїну, тому їх проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) обмежене. АГП II покоління потрапляють до ЦНС через мозковий кровообіг і пасивно переносяться в ендотелій ГЕБ. Оскільки АГП є субстратами Р-глікопротеїну, вони активно ретроградно транспортуються до мозкового кровообігу, і тільки їх мінімальна кількість зв'язується з H_1 -рецепторами в головному мозку. Дослідження Н1RO неседативних, менш седативних і седативних АГП дало змогу встановити, що за умови зростання сироваткової концентрації лікарського засобу менш седативні та седативні АГП краще проникають у ЦНС і зумовлюють появу седативного ефекту; тоді як збільшення вмісту неседативних АГП у сироватці крові не супроводжується

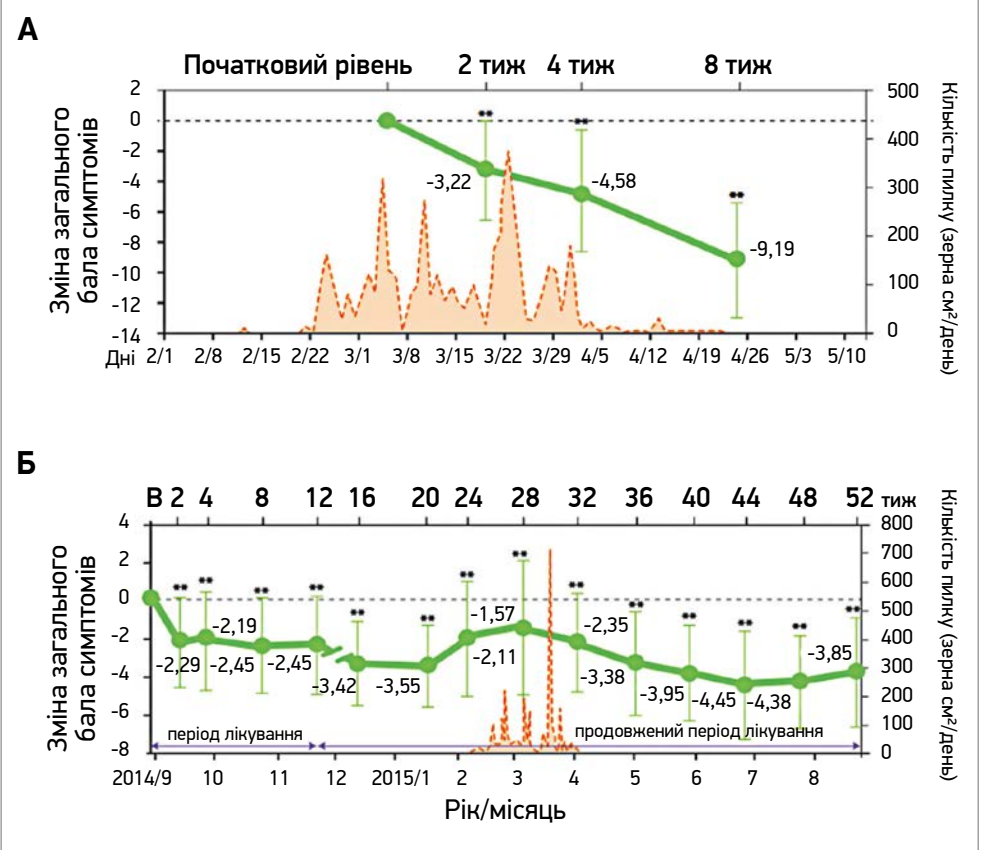


Рис. 4. Зміни загального бала симптомів (назальних та очних) за сезонного (А) та цілорічного (Б) АР (адаптовано за Okubo K. et al., 2017)

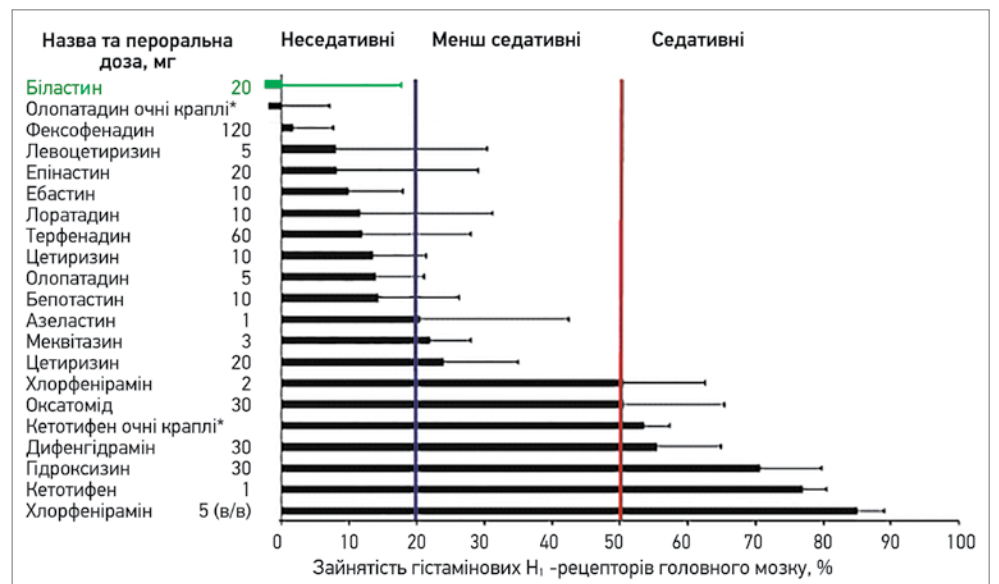


Рис. 5. Зайнятість гістамінових H_1 -рецепторів головного мозку (середній відсоток \pm стандартне відхилення) антигістамінними препаратами (адаптовано за Kawachi H. et al., 2019)

поліпшенням проникнення крізь ГЕБ і розвитком сонливості. Вважається, що Н1RO неседативного АГП біластину (20 мг) становить майже 0%, тому цей препарат відносять до групи засобів, які не проникають у ЦНС.

Іншими важливими характеристиками, які опосередковують проникнення АГП у головний мозок, є їхні фізико-хімічні властивості. Доведено, що проникнення речовин крізь ГЕБ залежить від гідрофобності молекули, її молекулярної маси й електричного заряду. Деякі лікарські засоби з низькою молекулярною вагою (<400 Да) можуть проникати крізь ГЕБ за допомогою пасивної дифузії, але проникність препаратів із молекулярною масою 300-450 Да крізь ГЕБ зменшується в 100 разів. Доведено, що молекулярна маса біластину (463,6 кДа) значно перевершує таку дезлоратадину та левоцети-

ризину (відповідно, 310,8 та 388,9 кДа), що унеможливує його перетин ГЕБ.

Клінічне дослідження здатності біластину (20 мг) провокувати виникнення сонливості або порушення/вповільнення когнітивних функцій проводили в чинних пілотів, штучно відтворюючи умови перебування на висоті 8000 м над рівнем моря за допомогою гіпобаричної барокамери. Доведено, що прийом біластину не впливав на пильність і здатність виконувати комплексні завдання порівняно з плацебо та гідроксизином (50 мг).

Відсутність седативного потенціалу дає змогу призначати біластин водіям та особам, які працюють із небезпечними механізмами під час лікування, що неможливо при використанні інших АГП II покоління (в цьому випадку потрібно перевіряти реакцію на препарат перед застосуванням).

Висновки

Біластин (Ніксар®), сучасний неседативний АГП II покоління, відповідає поточним рекомендаціям ARIA щодо застосування АГП у лікуванні АР. Біластин (Ніксар®) використовується для симптоматичного лікування АРК, АР, кропив'янки; його прийом характеризується швидким початком (1 год) та тривалим періодом дії (24 год). Згідно з настановою ARIA біластин має особливі фармакологічні властивості, які унеможливають його перетин ГЕБ і виникнення седативного ефекту, забезпечують високу ефективність у лікуванні АРК, АР і добрий профіль безпеки; біластин (Ніксар®) відповідає критеріям EAACI/ARIA до оптимального лікарського засобу для лікування АР.

Ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововидами: показники ефективності та якості терапевтичних заходів

Продовження. Початок у № 19.

Діагностична візуалізація судин за нелобарних ВМК

Усім пацієнтам віком від 18 до 45 років із гострими спонтанними ВМК у глибокій/задній черепній ямці або особам віком 45-70 років без артеріальної гіпертензії в анамнезі слід провести візуалізацію судин головного мозку до виписки з лікарні.

За результатами дослідження, ефективність візуалізації судин головного мозку для діагностики макросудинної причини у хворих цих категорій становила 44-50% (Zhu et al., 1997). КТ- або МР-веннографія має бути проведена на додаток до КТ- або МР-ангіографії, якщо клінічні фактори або локалізація ВМК свідчать про можливий ЦВТ.

Візуалізацію судин за нелобарних ВМК не проводять у разі відмови пацієнта або його родини, а також за наявності протипоказань. Медичні причини включають неможливість переведення хворого у спеціалізоване відділення для нейровізуалізації через нестабільність гемодинаміки, необхідність забезпечення прохідності дихальних шляхів, неможливість усунення ажитації. Протипоказаннями для КТ- і МР-ангіографії є алергія на йодовмісний контрастний препарат / гадоліній, для МРТ – клаустрофобія, несумісний із даним дослідженням кардіостимулятор тощо.

ЦСА за гострого спонтанного ізолюваного ВМК

Усім дорослим пацієнтам із гострими спонтанними ізолюваними ВМК без паренхіматозного компонента або відомої причини кровотечі (як-от рак крові), незалежно від результатів МР-/КТ-ангіографії, слід провести катетерну внутрішньоартеріальну ЦСА для виключення макросудинної причини ВМК. Катетерна ангіографія залишається золотим стандартом діагностики макросудинних уражень. Найчастіше ідентифікованими ураженнями, що призводять до ізолюваних ВМК, є артеріовенозна мальформація та аневризми, особливо у хворих молодшого віку (Hilken et al., 2016; Barnaure et al., 2017).

ЦСА не проводять за наявності ВМК, субарахноїдальних чи субдуральних кроволивів, клінічної нестабільності пацієнта, протипоказань щодо катетерної ангіографії, а також у разі відмови хворого або його родини.

Пацієнти із гідроцефалією

Пацієнти віком >18 років із гострими спонтанними ВМК або внутрішньополушарковими крововидами (ВШК) і гідроцефалією (за даними КТ або МРТ мозку) мають бути терміново переведені до спеціалізованого нейрохірургічного центру для лікування гідроцефалії. Адаже у таких хворих у будь-який момент може виникнути клінічне погіршення через:

- продовження утворення спинномозкової рідини;
- обструкцію через ВМК або ВШК;
- набряки.

Період найвищого ризику для неврологічного погіршення – перші 12 год після ініціації ВМК. Тому щойно у пацієнта діагностовано гідроцефалію, необхідне термінове його переведення до спеціалізованого центру.

Серед причин не переводити хворого до спеціалізованого центру – відмова пацієнта або його родини, а також ситуація, за якої хірургічне втручання та терапія для усунення загрози життю не показані.

Встановлення системи для ЗВД за клінічних ознак гідроцефалії

Дорослим пацієнтам із гострими спонтанними ВМК або ВШК, рентгенографічно підтвердженою клінічною картиною гідроцефалії та неврологічним погіршенням порівняно із початковим преморбідним рівнем (як-от порушення свідомості, втрата рефлексів стовбура мозку тощо) необхідно встановити систему для ЗВД у спеціалізованому нейрохірургічному центрі для лікування гідроцефалії.

Гідроцефалія та ВШК є незалежними предикторами смерті після ВМК. Ретроспективні огляди показали, що при встановленні системи для ЗВД у хворих із ВШК та гідроцефалією кількість летальних випадків на момент виписки зі стаціонару є меншою (Herrick et al., 2014). В осіб із ВМК та гідроцефалією клінічне погіршення може виникнути у будь-який момент через продовження утворення спинномозкової рідини та обструкцію ВМК, ВШК і набряки.

За клінічних ознак гідроцефалії встановлювати систему для ЗВД не слід пацієнтам, які пройшли лікування із приводу гідроцефалії іншим хірургічним способом (як-от малоінвазивна ендоскопічна евакуація ВМК/ВШК, субокципітальна краніотомія для евакуації ВМК), а також ті, хто вже має встановлений вентрикулоперитонеальний шунт з іншої причини. Крім того, винятком є хворі, яким не показано хірургічне втручання та терапію для усунення загрози життю, а також особи із коагулопатією, яка не піддається лікуванню, і ризик кровотечі при ЗВД переважає переваги його встановлення.

Хірургічне лікування за ВМК у мозочок

Дорослим пацієнтам із гострими спонтанними ВМК у мозочок, які мають неврологічне погіршення порівняно з початковим преморбідним рівнем (як-от порушення свідомості, втрата рефлексів стовбура мозку тощо) та компресію стовбура мозку або обструктивну гідроцефалію, або ВМК об'ємом ≥ 15 мл (за даними МРТ чи КТ голови), показано хірургічну евакуацію з/без встановлення системи для ЗВД.

Для хворих із великим ВМК у мозочок та компресією стовбура мозку або обструктивною гідроцефалією характерний високий ризик смерті. Хірургічна евакуація гематоми з/без ЗВД може зменшити тиск на стовбур мозку та гідроцефалію, що поліпшує виживаність через 3 та 12 місяців, особливо у пацієнтів з об'ємом гематоми >15 мл. Встановлення системи для ЗВД без видалення гематоми може бути недостатнім для зняття тиску на стовбур мозку та навіть шкідливим для хворого (Kuramatsu et al., 2019).

У пацієнтів із великим ВМК у мозочок клінічне погіршення може виникнути в будь-який час через розширення гематоми або перигематомний набряк, що призводить до компресії стовбура мозку та потенційної шлуночкової обструкції з гострою гідроцефалією.

Оперативне втручання за ВМК у мозочок не слід здійснювати пацієнтам, яким було проведено хірургічну евакуацію іншим способом (малоінвазивно); хворим, яким не показано хірургічне втручання та терапію для усунення загрози життю; особам, які (або члени їхньої родини) відмовилися від операції. На додачу хірургічне лікування не проводять пацієнтам із коагулопатією, що не піддається лікуванню, і ризик кровотечі при оперативному втручанні перевищує користь.

Спеціалізовані відділення

Усіх дорослих пацієнтів із гострими спонтанними ВМК слід госпіталізувати до неврологічного відділення із блоком інтенсивної терапії або до спеціалізованого інсультного відділення протягом 24 год після встановлення діагнозу ВМК (за даними КТ або МРТ мозку). Стан осіб із ВМК може бути нестабільним за неврологічними показниками, особливо у гострій фазі на початку ВМК. Перебування хворих із ВМК у спеціалізованих інсультних відділеннях із відповідним медичним персоналом, що має досвід у галузі нейробіології та наданні невідкладної медичної допомоги при інсульті, асоційоване з поліпшенням віддалених результатів та зниженням смертності (Langhorne et al., 2020).

Винятком можуть бути післяопераційні пацієнти, які за показаннями мають перебувати у хірургічному або кардіологічному відділенні з блоком інтенсивної терапії, або особи із невеликими ВМК, що є достатньо стабільними і не потребують переміщення у неврологічне чи інсультне відділення із блоком інтенсивної терапії. Крім того, це можуть бути хворі з хронічними кровотечами, як-от спричинені каверномами, мікрокроволивами за даними МРТ, петехіальні кроволиви внаслідок перенесеного ішемічного інсульту тощо.

Скринінг на дисфагію

Пацієнти віком >18 років із гострими спонтанними ВМК та відповідними показаннями мають пройти скринінг на дисфагію перед пероральним прийманням ліків, вживанням рідини або їжі. Період скринінгу – час діагностування ВМК за допомогою КТ або МРТ головного мозку до виписки з лікарні.

Постгоспітальний ризик аспіраційної пневмонії та рівень смертності є вищими у всіх пацієнтів з інсультом, особливо в осіб із ВМК та позитивними результатами скринінгу на дисфагію (Feng et al., 2019). За даними систематичних оглядів, ранній скринінг на дисфагію в осіб після інсульту з оцінкою здатності ковтати логопедом сприяє (Eltringham et al., 2018; Hines et al., 2016):

- зниженню частоти пневмонії;
- зменшенню стаціонарної смертності.

Виключити проведення скринінгу на дисфагію слід для пацієнтів з інтубацією, які повністю залежали від енте-рального або парентерального годування до госпіталізації, а також для хворих, тривалість перебування яких у лікарні <24 год.

Профілактика венозної тромбоемболії

Дорослі пацієнти із гострими спонтанними ВМК мають отримати профілактику венозної тромбоемболії (ВТЕ) за допомогою пневматичних компресійних пристроїв протягом однієї доби після встановлення діагнозу ВМК (у день госпіталізації або наступного дня).

Ризик внутрішньолікарняних тромбоемболічних ускладнень в осіб із ВМК становить 7% (Goldstein et al., 2009). Тромбоемболія легеневої артерії внаслідок тромбозу глибоких вен (ТГВ) є причиною майже 10% смертей після інсульту. ТГВ часто зустрічається у пацієнтів із ВМК через зниження рухливості (Yogendrakumar et al., 2020).

Пневматична компресія має переваги перед носінням панчіх із градуйованою компресією для профілактики ВТЕ у хворих із ВМК. У межах дослідження CLOTS 3 спостерігалось зниження частоти ТГВ із тенденцією до зменшення смертності, якщо пневматичну компресію було розпочато в день госпіталізації (Dennis et al., 2013).

Виключенням для використання пневматичних компресійних пристроїв є пацієнти, які вже мають підтверджений ТГВ на момент госпіталізації, а також ті, хто пересувається без сторонньої допомоги протягом перших 24 год після госпіталізації. Крім того, це можуть бути хворі з двобічною ампутацією, порушеннями цілісності шкіри нижніх кінцівок (як-от рани, виразки), нещодавнім тромбозом, тяжким захворюванням периферичних артерій. Зокрема, пацієнт може відмовитися від пневматичної компресії.

Довгостроковий контроль артеріального тиску

Усім дорослим пацієнтам із гострими спонтанними ВМК та артеріальною гіпертензією (АГ), коли артеріальний тиск (АТ) становить >130/80 мм рт. ст., на момент виписки зі стаціонару слід призначити антигіпертензивний препарат для довгострокового контролю АТ.

АГ є найважливішим модифікованим фактором ризику повторного інсульту.

Тривалий контроль АТ знижує ризик:

- рецидиву ВМК;
- ішемічного інсульту;
- інших серцево-судинних наслідків.

Незважаючи на це, значна частка пацієнтів після перенесених ВМК мають погано контрольований АТ (Zahuranec et al., 2012). Це може бути пов'язано із рецидивним лобарним і нелобарним ВМК (Biffi et al., 2015).

Виключенням для довгострокового контролю АТ є показник <130/80 мм рт. ст. без приймання ліків на момент виписки з лікарні. Також це можуть бути задокументовані дані про іншу причину відмови від тривалого антигіпертензивного лікування або участь хворого у клінічному дослідженні, результати якого матимуть вплив на застосування антигіпертензивних препаратів або цільовий АТ. Зокрема, пацієнт або його родина можуть відмовитися від довгострокового контролю АТ.

Показники якості терапевтичних заходів

Догоспітальний скринінг на інсульт за ВМК

Усім пацієнтам віком >18 років із гострими спонтанними ВМК служба швидкої медичної допомоги має проводити скринінг на інсульт за допомогою спеціалізованих шкал на догоспітальному етапі. Такий скринінг сприяє скороченню часу до діагностування інсульту у відділенні невідкладної допомоги, часу до прибуття у лікарню та перебування в інсультному відділенні для усіх осіб з інсультом (Hsieh et al., 2018; Nielsen et al., 2022).

Наразі догоспітальний скринінг на інсульт – єдиний специфічний для інсульту показник якості. На жаль, нині не існує догоспітального скринінгового інструменту, який міг би точно диференціювати ВМК та гострий ішемічний інсульт без нейровізуалізації. Однак встановлення гострого

неврологічного дефіциту за допомогою скринінгу інсульту асоційоване із прямим транспортуванням хворого каретою швидкої медичної допомоги до інсультного центру та, відповідно, швидшим початком лікування.

Виключенням для проведення догоспітального скринінгу інсульту є пацієнти, яким було виконано безконтрастну КТ голови на догоспітальному етапі (в мобільному інсультному блоці). На додачу хворий може потребувати активного забезпечення прохідності дихальних шляхів або механічної підтримки серця під час транспортування каретою швидкої. Також пацієнт може відмовитися від скринінгу.

Попереднє сповіщення службою невідкладної допомоги про пацієнта із ВМК

Служби швидкої медичної допомоги мають заздалегідь сповістити приймальне відділення лікарні про те, що найближчим часом доставлять пацієнта із підозрою на інсульт. Це сприяє зменшенню смертності серед осіб із перенесеним інсультом.

Догоспітальне використання інсультних шкал у всіх осіб з інсультом зумовлює (Oostema et al., 2021):

- скорочення часу до діагностування інсульту у відділенні невідкладної допомоги;
- зменшення тривалості перебування в інсультному відділенні.

Виключенням можуть бути пацієнти, яким було виконано безконтрастну КТ голови на догоспітальному етапі (в мобільному інсультному блоці).

Нейроповедінковий скринінг

Всім дорослим пацієнтам із гострими спонтанними ВМК слід провести структурований нейроповедінковий скринінг на розлади настрою (депресія/тривога) та когнітивні порушення при виписці або першому амбулаторному візиті.

Постінсультна депресія виникає у 20-25% пацієнтів протягом першого року після ВМК та зберігається тривалий час (Hackett et al., 2014). Частота деменції в осіб із ВМК становить 33% і з часом підвищується. Нейроповедінкові ускладнення після ВМК недостатньо розпізнаються клініцистами, що призводить до зростання інвалідизації та смертності серед хворих (Kowalska et al., 2020).

Оптимального скринінгового інструменту для оцінки нейрокогнітивних функцій після інсульту немає. Своєю чергою, застосування валідованих інструментів для оцінки тяжкості депресії та тривоги сприяє поліпшенню результатів лікування (Williams et al., 2007).

Виятком для проведення нейроповедінкового скринінгу можуть бути пацієнти, які відмовилися від такої оцінки після зважування ризиків і переваг.

Час досягнення цільового АТ

У пацієнтів віком >18 та <90 років із гострими спонтанними ВМК необхідно розпочати фармакотерапію для зниження АТ протягом 1 год після прибуття в лікарню та досягнення цільового АТ упродовж 2 год після нього.

Мета полягає у швидкому, але контрольованому зниженні АТ в осіб із ВМК. Незважаючи на те що час від початку ВМК не завжди відомий, час від моменту госпіталізації до початку лікування є контрольованим. Тож у пацієнтів із ВМК використовується 60-хвилинне вікно від прибуття до лікарні до старту зниження АТ, аналогічне часу «від дверей до голки» для гострого ішемічного інсульту. Повільне та стійке зниження АТ упродовж 60 хв сприяє поліпшенню функціональних результатів у хворих із ВМК.

Виключенням для ініціювання фармакотерапії з метою зниження АТ у зазначені часові періоди є пацієнти із систолічним АТ <150 або >220 мм рт. ст. чи хворі з гематомами об'ємом ≥60 мл³. Можуть також бути медичні причини, за яких не слід розпочинати антигіпертензивне лікування.

Переведення пацієнта у спеціалізований центр із метою встановлення ЗВД

Усі дорослі пацієнти із гострими спонтанними ВМК або ВШК, у яких протягом 90 хв було діагностовано гідроцефалію (за допомогою КТ або МРТ мозку), мають бути переведені до спеціалізованого нейрохірургічного центру для лікування гідроцефалії.

Період найвищого ризику розвитку неврологічного погіршення – перші 12 год після ВМК. Тому, щойно у хворого буде діагностовано гідроцефалію, його необхідно терміново транспортувати до спеціалізованого центру.

Виключення можливе для пацієнтів, які (або члени їхніх родин) відмовляються від лікування, а також для хворих, яким не показано хірургічне втручання та терапію для усунення загрози життю.

Обговорення

Показники ефективності терапевтичних заходів оцінюються у пацієнтів із гострими спонтанними нетравматичними ВМК без відомої основної макросудинної (наприклад, кавернома, артеріовенозна мальформація) або структурної (як-от пухлина, ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією) причини. Показники ефективності стосуються як осіб, які прибувають до лікарні з ВМК, так і тих, у кого гострий спонтанний ВМК розвинувся під час перебування у стаціонарі.

➔ Рекомендації щодо догляду за хворими із перенесеним ВМК включають широкий спектр медичних послуг як у до-, так і в постгоспітальних умовах, які потребують наявності:

- 1 Служб швидкої медичної допомоги.
- 2 Відділень невідкладної допомоги / інтенсивної терапії.
- 3 Стаціонарних відділень лікарень.
- 4 Лікарів первинної ланки, неврологів, фізіотерапевтів в амбулаторних умовах.

Поточні показники ефективності надання послуг включають нові рекомендації щодо проведення візуалізації для оцінки причини ВМК. До них відносять швидку нейровізуалізацію, діагностичну візуалізацію судин за лобарного й нелобарного ВМК, ЦСА за гострого спонтанного ізольованого ВМК. Окрім того, для оцінки ефективності хірургічного лікування та показань для переведення хворого у спеціалізоване відділення слугують такі показники ефективності, як частки пацієнтів із перенесеною гідроцефалією, здійсненням ЗВД за клінічної гідроцефалії та оперативним втручанням за ВМК у мозочок.

На додаток у поточній публікації представлені показники якості, які дозволяють оцінювати терапевтичні заходи, на користь яких є високоякісні докази, але наявні також проблеми щодо збору або визначення належності даних.

У настанові АНА/ААА (2022) йдеться про необхідність уникати введення тромбоцитарної маси нехірургічним пацієнтам із ВМК, які приймають АСК (Greenberg et al., 2022). Ця рекомендація ґрунтувалася на результатах дослідження РАТСН, згідно з якими у нехірургічних хворих, що отримували будь-які антиагреганти та переливання тромбоцитів, спостерігався підвищений ризик медикаментозної залежності або смерті (Baharoglu et al., 2016). Незважаючи на те що більшість пацієнтів у дослідженні приймали АСК, будь-яка антитромбоцитарна терапія не мала суттєвої медикаментозної взаємодії із введенням тромбоцитарної маси порівняно зі стандартним лікуванням. І.М. Ruff et al. (2024) прийняли рішення створити показник ефективності, що стосується уникнення переливання тромбоцитарної маси нехірургічним пацієнтам із ВМК, які приймають будь-які антиагреганти, замість того, щоб обмежити цю рекомендацію лише АСК.

Окрім того, автори публікації хотіли підкреслити важливість контролю АТ у лікуванні пацієнтів із ВМК. Проте вони визнали, що рекомендація стосовно конкретного цільового показника не є рекомендацією класу I через змінні результати, отримані в кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях. І.М. Ruff et al. (2024) дійшли згоди, що додавання цільового АТ як показника якості на основі рекомендації класу 2а спонукатиме клініцистів задуматися про необхідність встановлення цільового АТ та його досягнення. Це дозволить збирати потенційні дані для подальшої трансформації показника якості у показник ефективності.

У більшості випадків показники ефективності та якості стосуються стаціонарних відділень, з огляду на те, що медична допомога пацієнту із ВМК є мультидисциплінарною

і рідко може бути доручена одному клініцисту. Приймальне відділення стаціонару визначається як таке, до якого хворий потрапляє вперше із симптомами інсульту. Інсультне відділення визначається як таке, до якого пацієнт госпіталізований вже для отримання лікування із приводу ВМК.

Деякі показники ефективності, що стосуються часу до початку лікування як важливого аспекту в поліпшенні результатів для пацієнтів із ВМК, є застосовуваними конкретно у стаціонарному відділенні. Очікується, що терапевтичні заходи будуть розпочаті у стаціонарному відділенні, де перебуває хворий, перед запланованим переведенням в інсультне відділення або нейрохірургічний центр для поліпшення результатів лікування.

Із розвитком мобільних інсультних блоків візуалізація може проводитися до прибуття у лікарню. Наразі мобільні інсультні блоки вважаються еквівалентом служби швидкої медичної допомоги, а не інсультного відділення. Отже, поки що показники ефективності для інсультного відділення не слід застосовувати до мобільних інсультних блоків.

У настанові АНА/ААА (2022) містяться рекомендації щодо того, яким категоріям пацієнтів показано встановлення систем для ЗВД, але не визначено протоколи переведення до спеціалізованого відділення для хірургічних втручань (Greenberg et al., 2022). Поточний показник ефективності стосується переведення в інсультне відділення пацієнтів із гідроцефалією, показник якості – швидкого переведення хворого в інсультне відділення з метою встановлення системи для ЗВД. Однак через відсутність доказів і рекомендацій ці показники не стосуються протоколів переведення в інсультне відділення для хірургічного лікування осіб зі спонтанним ВМК.

Щодо медичних закладів, де можливе проведення нейрохірургічного лікування, у настанові зазначено, яким саме пацієнтам із клінічною гідроцефалією необхідно встановлювати системи для ЗВД, а які мають підлягати хірургічному лікуванню. Під критерії для переведення до інсультного відділення підпадає будь-який пацієнт із ВМК чи ВШК та гідроцефалією, тоді як критерієм для встановлення ЗВД є наявність клінічної гідроцефалії на додаток до змін неврологічного статусу від вихідного рівня. Такі положення є гарантією того, що особи із ВМК та гідроцефалією будуть переведені до медзакладу із можливістю встановлення системи для ЗВД, якщо в лікарні, куди прибув хворий, немає опції нейрохірургічного лікування. Адже стан пацієнтів може швидко погіршуватися, та, ймовірно, буде потреба в екстреному здійсненні ЗВД.

У настанові АНА/ААА (2022) наявні рекомендації класу I щодо догоспітального скринінгу на інсульт та попереднього сповіщення лікарні про доставлення пацієнта із ВМК найближчим часом (Greenberg et al., 2022). Обидва заходи здійснюються службами швидкої медичної допомоги та належать до показників якості. І.М. Ruff et al. (2024) сподіваються, що ці показники сприятимуть зміцненню взаємодії догоспітальної та госпітальної звітності даних, а також поліпшенню організації та стандартизування догоспітальної допомоги пацієнтам із ВМК.

Скринінг на когнітивні порушення і депресію та скринінг на тривогу в настанові АНА/ААА (2022) мають рекомендацію класу I. Однак строки проведення скринінгів не зазначені через брак доказів щодо того, коли та як часто їх слід виконувати в межах всього спектра медичної допомоги та під час відновлення хворих. Зрештою, автори дійшли згоди, що обидва скринінги мають відбуватися наприкінці госпіталізації або у післяопераційному стаціонарі та, ймовірно, більш ніж один раз. Це дозволить визначити пацієнтів, які можуть отримати користь від скринінгу на ранніх етапах, а також у постгострий період чи в амбулаторних умовах.

Висновки

Постійне вдосконалення системи надання медичної допомоги пацієнтам із ВМК є важливим, з огляду на високу захворюваність і смертність від ВМК. Остання настанова АНА/ААА щодо лікування пацієнтів зі спонтанними ВМК (2022) спрямована на модифікацію результатів досліджень у рекомендації, що ґрунтуються на доказах, для застосування у клінічній практиці, максимізації користі та мінімізації шкоди. Показники ефективності та якості, які обговорюються в публікації І.М. Ruff et al. (2024), відображають ці рекомендації та розроблені для можливості здійснення медичної допомоги належної якості особам із ВМК.

Стандартизація терапевтичних заходів у різних медичних закладах та відділеннях має важливе значення для забезпечення надання єдиної високоякісної допомоги всім хворим. У міру реалізації рекомендацій крок за кроком вдається рухатися до важливих цілей – зменшення захворюваності та смертності, пов'язаних із ВМК, а також поліпшення ефективності лікування та його результатів для пацієнтів.

Підготувала *Олена Коробка*

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org

ПОДАГРА? ПОДАГРАТ

ФЕБУКСОСТАТ

ЗМЕНШЕННЯ
ЧАСТОТИ НАПАДІВ
ПОДАГРИ ТА
РОЗМІРУ ТОФУСІВ¹



Фебуксостат – препарат першої лінії для уратзнижувальної терапії (УЗТ)¹



УЗТ зазвичай є позиттєвим лікуванням¹



Прийом Подаграту – один раз на добу²

1. Gout: diagnosis and management. NICE guideline [NG219]. Published: 09 June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng219>.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Подаграт (дослідження APEX, FACT і CONFIRMS), де використовували інший, ніж Подаграт, препарат фебуксостату. Цитується з: «Державний реєстр лікарських засобів України» МОЗУ - Інформаційний фонд; режим веб-доступу, 29.01.2024:

[http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/5980C7E4EDDE13A742258933003F8A7F/\\$file/UA188200101_4716.mht](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/5980C7E4EDDE13A742258933003F8A7F/$file/UA188200101_4716.mht).

Щодо корекції дози - дивіться та слідуйте інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт. **Склад:** 1 таблетка містить фебуксостату гемігідрат еквівалентно фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. **Показання.** Подаграт 80 мг та 120 мг: Подаграт показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подагра: Рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 раз на добу. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дозування до 120 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції у більшості випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Термін придатності. 4 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток, у блістері. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармацеутикал Продактс С.А. РП ЛС №UA/18820/01/01, РС ЛС №UA/18820/01/02, Наказ МОЗУ №1327 від 02.07.2021р. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторізі» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.

Вплив фебуксостату на ліпідний профіль пацієнтів із гіперурикемією: нові дані рандомізованого дослідження PRIZE

Нині добре відомо, що гіперурикемія (підвищений рівень сечової кислоти, СК) не лише є патологічним субстратом подагри, а й пов'язана з розвитком серцево-судинних і ниркових захворювань, як-от артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок [1]. У сучасних експертних настановах із лікування подагри надано рекомендації стосовно того, щоб пацієнти з подагрю щонайменше раз на рік проходили скринінг на наявність факторів серцево-судинного ризику та супутніх захворювань, як-от гіпертонія, діабет, дисліпідемія, куріння, ожиріння та захворювання нирок, а також отримували відповідне лікування [2]. Зокрема, за допомогою метааналізу продемонстровано, що вищі рівні СК прогресивно пов'язувалися з більшою поширеністю дисліпідемії, включаючи високий рівень тригліцеридів, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і високий рівень загального холестерину [3].

Терапевтичні стратегії, спрямовані на корекцію дисліпідемії, можуть бути важливими для зменшення ризику атеросклеротичних серцево-судинних подій у пацієнтів із підвищеним рівнем СК і подагрю. Проте дотепер мало було відомо про те, як впливають на ліпідний профіль засоби для лікування подагри. В новому дослідженні японські науковці мали на меті оцінити вплив фебуксостату (інгібітора ксантиноксидази) на ліпідний профіль пацієнтів із гіперурикемією [4]. Для цього виконано додатковий аналіз даних проспективного відкритого дослідження PRIZE.

Матеріали та методи

В дослідженні PRIZE брали участь хворі з безсимптомною гіперурикемією (рівень СК у сироватці крові >7,0 мг/дл) і максимальною товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії $\geq 1,1$ мм. Учасників рандомно розподілили до основної групи, яка отримувала фебуксостат, чи контрольної групи, де втручання включало лише відповідні зміни способу життя при гіперурикемії [5].

Зразки крові брали на початку дослідження (через 6, 12 і 24 міс). Вимірювали рівні холестерину неЛПВЩ фракції, загального холестерину, холестерину ЛПВЩ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів. Також у кожній контрольній точці часу вимірювали та реєстрували рівні СК, індекс маси тіла (ІМТ), систолічний артеріальний тиск (САТ) і розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ). Первинною кінцевою точкою цього субаналізу був рівень холестерину неЛПВЩ фракції, а основний інтерес – визначення впливу лікування фебуксостатом на ліпідний профіль [4].

Результати

Із травня 2014 р. по червень 2016 р. 514 хворих зареєстрували в дослідженні PRIZE, котрих рандомізували до групи фебуксостату чи контрольної групи. З них 456 осіб включили до субаналізу впливу лікування на ліпідний профіль (229 і 227 у групах фебуксостату та контрольній групі відповідно). Середній вік популяції становив 71 рік; чоловіки склали >80% досліджуваної популяції. Фактори серцево-судинного ризику виявилися дуже поширеними, зокрема гіпертонія (88,6%) і діабет (36%). Середній рівень холестерину неЛПВЩ становив 128,0 мг/дл. Статини приймали 48,5% пацієнтів. Дві групи були добре збалансовані за початковими характеристиками, в т. ч. за використанням гіполіпідемічних засобів.

Від початкового рівня до 6 міс на тлі проведеного лікування рівні холестерину неЛПВЩ, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і СК значно знизилися в групі фебуксостату, але не в контрольній групі (рис.). Зокрема, рівні холестерину неЛПВЩ значно знизилися в групі фебуксостату за 6 міс (-5,9 мг/дл; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -9,1 до -2,8 мг/дл; $p < 0,001$), тоді як у контрольній групі зниження виявилось незначним і не досягло рівня статистичної значущості (-1,3 мг/дл; 95% ДІ від -4,4 до 1,8; $p = 0,348$).

Міжгрупові відмінності в рівнях холестерину неЛПВЩ, загального холестерину, тригліцеридів і СК від початкового рівня до 6-місячного спостереження також були статистично значущими. Міжгрупова різниця холестерину неЛПВЩ на користь фебуксостату становила -4,6 мг/дл (95% ДІ від -9,1 до -0,2; $p = 0,039$). Зниження рівня холестерину неЛПВЩ у групі терапії фебуксостатом відбувалося на тлі значущої переваги

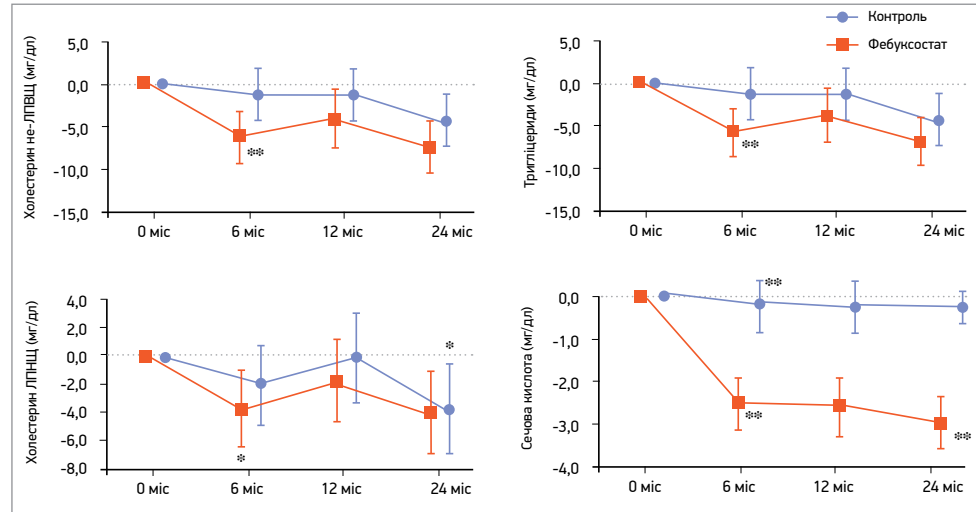


Рис. Динаміка показників ліпідограми та СК під час лікування фебуксостатом

Примітки: * різниця з попереднім періодом статистично значуща за $p < 0,05$; ** різниця з попереднім періодом статистично значуща за $p < 0,001$.

в зниженні рівня СК із різницею відносно контрольної групи на 6-му міс -2,3 мг/дл (95% ДІ від -2,5 до -2,1; $p < 0,001$).

Не було виявлено жодних суттєвих змін в інших кардіометаболічних змінних, як-от рівні холестерину ЛПВЩ, тригліцериди, ІМТ, САТ і рШКФ, під час 6-місячного спостереження.

За допомогою додаткового аналізу в підгрупах виявлено, що ефект зниження холестерину неЛПВЩ, імовірно, був більшим у жінок, які отримували фебуксостат, ніж у чоловіків. Зміни рівнів холестерину неЛПВЩ від початкового рівня до 6 міс значуще корелювали зі змінами рівнів СК і рШКФ у групі фебуксостату, але не в контрольній групі.

Обговорення та практична цінність результатів

Хоча причинно-наслідковий зв'язок остаточно не встановлений, пацієнти з підвищеним рівнем СК мають вищий ризик серцево-судинних подій. Отже, терапевтичні стратегії проти дисліпідемії (наприклад, статини) можуть бути важливими для покращення клінічних результатів у цій групі пацієнтів [6]. Однак вплив препаратів, що знижують рівень СК, на ліпідний профіль залишається незрозумілим. Результати метааналізу 7 проспективних досліджень продемонстрували, що алопуринол у дозі 100-300 мг/добу знижував рівень СК на ≈ 2 мг/дл, але не впливав на ліпідний профіль, включаючи загальний холестерин, холестерин ЛПВЩ / ЛПНЩ і тригліцериди, під час 24-місячного спостереження [7]. Що стосується нових інгібіторів ксантиноксидази (фебуксостат, топіроксостат), то дотепер дані були обмежені. Одноцентрове нерандомізоване дослідження в Китаї ($n = 60$) показало, що пацієнти, які отримували фебуксостат (80 мг/день), мали нижчий загальний холестерин і рівні холестерину ЛПНЩ через 90 днів спостереження, ніж ті, хто отримував алопуринол у дозі 300 мг/добу [8].

Щоб оцінити ефекти фебуксостату на ліпідні фракції, Saito та співавт. у субаналізі дослідження PRIZE оцінили зміни цих параметрів від початкового рівня до 6 міс [4]. Протягом цього періоду лікування фебуксостатом зумовило відносно зниження на 4,6 мг/дл рівнів холестерину неЛПВЩ порівняно з контрольним лікуванням. Це зниження переважно було спричинено зниженням рівня холестерину ЛПНЩ і відносним підвищенням рівня тригліцеридів у контрольній

групі. З огляду на встановлений лінійний зв'язок між рівнями холестерину неЛПВЩ фракції та холестерину ЛПНЩ і серцево-судинними подіями ці результати можуть бути клінічно значущими. Крім того, знижені рівні холестерину неЛПВЩ корелювали зі зниженням рівня СК і підвищеним рівнем рШКФ через 6 міс. Ці кореляції були виявлені в групі фебуксостату, але не в контрольній групі.

В попередніх рандомізованих контрольованих дослідженнях деякі препарати для лікування дисліпідемії, зокрема аторвастатин і фенофібра, виявилися здатними знижувати рівень СК [9, 10]. З іншого боку, попередній субаналіз дослідження PRIZE продемонстрував потенційний ефект фебуксостату щодо зниження рівня холестерину ЛПНЩ, модифікованого малономовим діальдегідом, – маркером окисного стресу [11].

На думку Saito та співавт. [4], у комплексі ці результати свідчать про перспективний напрям подальшого дослідження зв'язку між дисліпідемією та СК. Згідно з експертним консенсусом [12], навіть незначне підвищення рівня СК може пов'язуватися зі значним збільшенням серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із гіперурикемією; терапія, спрямована на зниження рівня СК із використанням інгібіторів ксантиноксидази, може бути клінічно значущою.

Отже, терапію фебуксостатом можна розглядати як раціональний підхід до лікування хворих із гіперурикемією та дисліпідемією. Ліпідознижувальний ефект фебуксостату може сприяти покращенню клінічного прогнозу в пацієнтів із підвищеним рівнем СК.

Інші серцево-судинні переваги фебуксостату

Гіперурикемія та запалення відіграють важливу роль у розвитку й прогресуванні таких станів, як атеросклероз, серцева недостатність, а також інші серцево-судинні захворювання. Деякі дослідження демонструють, що протизапальні властивості фебуксостату можуть допомогти пом'якшити запальні процеси, пов'язані з атеросклерозом. Відтак, він міг би сприяти стабілізації артеріальних бляшок і профілактиці серцево-судинних подій, як-от інфаркти й інсульти [13].

Підвищений рівень СК у сироватці тісно пов'язаний з різними компонентами метаболічного синдрому, зокрема з ожирінням. У попередніх дослідженнях повідомлялося про кореляцію між рівнями СК, активністю ксантиноксидоредуктази (XOR) і дисбалансом адипокінів, що характерно для ожиріння. Meijuan Dong і співавт. нещодавно дослідили вплив фебуксостату на профілі циркуляторних адипокінів у пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням та безсимптомною гіперурикемією. Результати показали підвищення рівнів оментину – адипонектину високої молекулярної маси, а також зниження рівнів хемерину й аспрозину через 3 або 6 міс лікування порівняно з контрольною групою. Крім того, спостерігалася позитивна кореляція між активністю XOR і рівнем аспрозину. Це дослідження надало важливі докази того, що фебуксостат може зменшити дисбаланс циркуляторних адипокінів у пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням і безсимптомною гіперурикемією [14].

У комплексі результати останніх досліджень підтверджують позитивний вплив фебуксостату на різні показники метаболізму, що прямо чи опосередковано пов'язані з підвищеним серцево-судинним ризиком у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією або подагрю. Раннє звернення до ревматолога та вчасно розпочата ураготно-жувальна терапія (УЗТ), згідно із сучасними експертними рекомендаціями за стратегією «до досягнення цілі» (тобто до рівня СК <6 мг/дл), не лише забезпечують контроль над перебігом подагри, а й зумовлюють послаблення кардіометаболічних ризиків [15]. Для проведення УЗТ доцільно обирати дієвіший інгібітор ксантиноксидази – фебуксостат, який раніше продемонстрував переконливі переваги над алопуринолом за швидкістю досягнення та утримання цільового рівня СК крові [16], а тепер виявив нові переваги в зниженні маркерів метаболічного синдрому.

Saito Y., Tanaka A., Yoshida H., Nakashima H., Ban N., Matsuhisa M., Kobayashi Y., Node K. On Behalf Of The Prize Study Investigators. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat on Lipid Profiles of Patients with Hyperuricemia: Insights from Randomized PRIZE Study. *Nutrients*. 2024 Jul 19; 16 (14): 2324. doi: 10.3390/nu16142324.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготував
Ігор Петренко

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Реддіс Лабораторіс» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб. В усіх згадках у матеріалі фебуксостату мається на увазі виключно його застосування згідно з інструкцією до медичного застосування препарату Подаграт (інформацію про який також наведено в супутньому інфоблоці, див.). PD-28.10.2024-Rx2-7.1 ч.1.

ВІД РЕДАКЦІЇ

Генеричні препарати фебуксостату зробили тривалу УЗТ доступнішою для пацієнтів. Зокрема, фебуксостат європейського виробництва (компанія «Ронтіс Хеллас», Греція) представлений в Україні компанією Др. Реддіс Лабораторіс під назвою Подаграт. Лікарський засіб показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів (у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артриту на сьогодні або в анамнезі). 1 таблетка Подаграту, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату гемідриат еквівалентно фебуксостату 80 або 120 мг, що відповідає європейському підходу до дозування. Рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 р/добу. Якщо концентрація СК у сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тиж лікування, слід розглянути підвищення дозування до 120 мг 1 р/добу. Рекомендована тривалість профілактики нападів подагри – не менше 6 міс.

Рухи в суглобах болючі та обмежені в усіх площинах руху. На МРТ – ознаки синовіального посилення (98% випадків), перисиновіальний набряк (84%), випіт у порожнині суглоба (70%).

Остеонекроз (асептичний некроз) голівки стегнової кістки проявляється болем у паху, сідниці або стегні, який зазвичай виникає при навантаженні, згодом – і в стані спокою, а також уночі. Біль інтенсивний, недостатньо купіюється за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). МРТ є золотим стандартом діагностики такого стану, що допомагає виявити зміни вже на ранніх стадіях. Остеонекроз може бути травматичний, вторинний (зазвичай односторонній) та нетравматичний (переважно двобічний). Останній варіант зазвичай спостерігають у пацієнтів, які тривало застосовують глюкокортикоїди, зловживають алкоголем, курять, мають такі захворювання, як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, а також особи з гіперліпідемією, хворі на ВІЛ-інфекцію, декомпенсований цукровий діабет, із хронічною нирковою недостатністю тощо. Такі пацієнти потребують негайної консультації ортопедо-травматолога.

При первинних або вторинних **пухлинах кісток** біль зазвичай локалізований, може посилюватися та слабшати і пов'язуватися з локальним набряком м'яких тканин; часто посилюється вночі. Наявні системні симптоми – втрата маси тіла, нічна пітливість. Пухлини кісток КС зазвичай уражають проксимальний відділ стегнової кістки, вони можуть бути доброякісними (остеохондрома, остеома, остеобластома, аневризмальна кісткова кіста, енхондрома тощо) або злоякісними (остеосаркома, хондросаркома, саркома Юінга, фіброзна гістіоцитома). Рентгенографічна, КТ- або МРТ-візуалізація є стандартом у діагностиці таких пухлин.

Якщо діагноз залишається незрозумілим, важливо розглянути **внутрішньочеревні причини**, зокрема, якщо біль у стегні супроводжується ознаками системного захворювання (гарячка, пітливість, втрата маси тіла), симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, ознаками урологічного або гінекологічного захворювання (утворення в паху, болючість живота, гематурія, виділення з піхви).

Крок 3. Остеоартрит або ревматологічне захворювання як імовірна причина

Ревматоїдний артрит, спондилоартрит (псоріатичний або реактивний артрит), **кристал-індуковані артропатії** (подагра, псевдоподагра) – запальні стани, які характеризуються ураженням зазвичай декількох суглобів, інших органів; наявні сімейна історія ревматологічного захворювання, висипи на шкірі, вузлики, зміни з боку очей (ірит).

Ревматична поліміалгія – захворювання, яке уражає переважно пацієнтів літнього віку; розвивається гостро та характеризується насамперед вираженим симетричним болем у ділянці плечового, тазового пояса і шиї, супроводжується обмеженням рухів, значним підвищенням гострофазових показників, анемією.

Остеоартрит КС – поширене захворювання в пацієнтів літнього віку. За статистикою, в кожного 4-го, хто проживе до 85 років, розвивається симптоматичний остеоартрит. Факторами ризику є попередня травма КС, тяжкі фізичні навантаження, зміни форми суглоба та сімейний анамнез. Характерний поступовий розвиток болю (глибоко в передній ділянці стегна або в паху). Біль посилюється під час фізичної активності,

зменшується під час відпочинку. Підйом із положення сидячи часто зумовлює біль у стегнах (болючі як активні, так і пасивні рухи стегна). Внутрішня ротація зменшується зазвичай швидше та більше, ніж зовнішня. При прогресуванні захворювання біль виникає уже за меншої активності, згодом – і в стані спокою, і вночі. Методи візуалізації свідчать про звуження суглобової щілини, остеосклероз, наявність остеофітів.

Крок 4. Радиклопатія (защемлення нерва) як причина болю

Слід виключити **радиклопатію**, або **защемлення нерва**. Здавнення корінців попереково-крижового нерва чи периферичних нервів може проявлятися болем у стегнах. Характерні парестезії, поколювання, оніміння, іррадіація болю впродовж ходу нерва, слабкість нижніх кінцівок, слабкість згинання стегна, розгинання коліна. На МРТ можна виявити протрузію диска, грижі. Залежно від локалізації болю та того, як він іррадіює, можна запідозрити, які саме корінці уражені.

Крок 5. Осередковий біль, що передбачає діагностику окремого захворювання опорно-рухового апарату

Бічний біль у КС часто локалізується вище великого вертлюга, в місці прикріплення сідничного сухожилля та вертлюжної бурси. Біль турбує переважно вночі, коли хворий лежить на боці. В пацієнта можна визначити точку максимальної болючості. Біль, локалізований у верхньозадньому відділі великого вертлюга, свідчить про синдром великого вертлюга (вертельний бурсит).

Біль у передній ділянці стегна може свідчити про патологію КС, розтягнення проксимального м'яза згинача стегна. Слід пам'ятати, що фемороцетабулярний імпіджмент може спричиняти біль у передній ділянці стегна, який часто є найсильнішим при внутрішній та зовнішній ротації.

Лабораторні обстеження

Лабораторне обстеження може бути показано, якщо анамнез та обстеження зумовлюють підозру на системне захворювання, зокрема ревматологічне. Початкове лабораторне дослідження може включати загальний і диференційний аналіз крові, С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів, ревматоїдний фактор, HLA-B27.

Лікування

Ступінчастий підхід до лікування болю представлений на рисунку 2.

НПЗП є першим кроком лікування; їх легко дозувати, вони доступні та представлені різноманітними молекулами. Але до того, як віддиференціювати причину болю в пацієнта, для зменшення вираженості гострого болю в КС варто призначити німесулід (Німесил®).



Рис. 2. «Сходінки» лікування болю

Німесулід, крім загального для НПЗП механізму дії (інгібування циклооксигенази), інгібує вивільнення субстанції Р і синтез матриксних металопротеїназ, знижує агрегацію та міграцію нейтрофілів, зменшує вироблення гістаміну, нейтралізує токсичні вільні радикали, пригнічує продукування медіаторів запалення (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини-α). Все це зумовлює потужний протизапальний і знеболювальний вплив німесуліду. Препарат дуже швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, при цьому наявність їжі в шлунку не зменшує абсорбції. Фармакологічний профіль препарату не залежить від віку пацієнта; німесулід добре переноситься в т. ч. хворими літнього віку. Крім того, препарат чинить хондропротекторний вплив.

У пацієнтів із гострим подагричним артритом німесулід у формі гранул продемонстрував швидкий знеболювальний ефект порівняно з таблетками німесуліду чи диклофенаку. Через 10 хв 80% хворих, які приймали Німесил® у формі гранул, спостерігали полегшення болю (на відміну від ≈35 і 10% при застосуванні таблеток німесуліду та диклофенаку відповідно).

Проведено багатоденне подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження німесуліду в пацієнтів із післяопераційним болем після артроскопії та меніскектомії. Спостерігали значно краще полегшення болю, ніж при застосуванні напроксену. Через 1 год після лікування >70% пацієнтів, які отримували німесулід, відчули зниження на 50% інтенсивності болю порівняно з менш ніж 50% пацієнтів, котрі отримували напроксен, і 40% хворих, що застосовували плацебо (Binning A., 2007).

Порівнювали також антигіпералгезивний ефект німесуліду 100 мг з іншими НПЗП (диклофенак 50 мг, цефекоксид 200 мг і рофекоксид 25 мг) у пацієнтів із запаленням суглобів. Після одноразової пероральної дози всі препарати зменшували запальну гіпералгезію. Проте лише німесулід був ефективним вже через 15 хв після застосування. Отже, німесулід є особливо ефективним і швидкодіючим у подоланні болю запального генезу (Bianchi M., Broggin M., 2002).

Доповідачка нагадала, що всі НПЗП слід застосовувати нетривалим курсом у якнайнижчому дозуванні через можливість виникнення побічних ефектів. Відомо, що НПЗП можуть підвищувати ризик гострих цереброваскулярних подій, проте, як показано, німесулід (порівняно з іншими препаратами) не мав статистично значущого підвищення ризику при застосуванні в пацієнтів з остеоартритом.

Що стосується побічних дій з боку шлунково-кишкового тракту на тлі прийому німесуліду, то препарат виявив навіть меншу, ніж при прийомі плацебо, кількість таких подій (Binning A., 2007).

Отже, під час звернення пацієнта із БКС слід:

1. Зібрати ретельний анамнез, скарги, провести об'єктивне дослідження.
2. Провести візуалізацію та лабораторне обстеження для уточнення діагнозу.
3. Виключити небезпечні для життя стани.
4. Застосовувати покроковий ступінчастий підхід до лікування болю.

Підготувала Віталіна Хмельницька

Диклоберл®
diclofenac sodium
ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹

АМПУЛИ СИСТЕМИ OPC (ONE-POINT CUT) – НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ!²

В СЕРЕДЬНОМУ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЕКЦІЇ^{2*}

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ ПРОГЕСТЕРОН НА АРАХІСОВІЙ ОЛІЇ^{1,2}



ПРОГИНОРМ ОВО ПЕРОРАЛЬНО

ПРОГИНОРМ ГЕСТА ВАГІНАЛЬНО

ПРОГИНОРМ ОВО (PROGINORM OVO)

Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Гінекологічні. Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме: передменструальний синдром, порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція), фіброзно-кістозна мастопатія, передклімактеричний період. Замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією). Безплідність при лютеїновій недостатності. **Акушерські.** Профілактика звичного викидня або загрози викидня на фоні лютеїновій недостатності. Загроза передчасних пологів. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт. Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. Прогинорм ОВО відпускається тільки за рецептом лікаря. **Реєстраційні посвідчення.** UA/15255/01/01, UA/15255/01/02. Термін дії посвідчення: необмежений з 16.03.2021. Наказ МОЗ № 43 від 11.01.2022.

1. Інструкція до лікарського засобу Прогинорм ГЕСТА.
2. Інструкція до лікарського засобу Прогинорм ОВО.

Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Схвалено для друку в жовтні 2024 р.

ПРОГИНОРМ ГЕСТА (PROGINORM GESTA)

Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону. Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин). Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі. Неможливість або обмеження перорального застосування препарату. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт. Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. Прогинорм Геста відпускається тільки за рецептом лікаря. **Реєстраційні посвідчення.** UA/15254/01/01, UA/15254/01/02. Термін дії посвідчення: необмежений з 02.07.2021. Наказ МОЗ № 43 від 11.01.2022.

Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодія з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодії та інші властивості містяться в повній інструкції для медичного застосування препарату.



Застосування прогестагенів: міфи та реальність

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю, 3-4 жовтня, м. Ужгород

На початку жовтня в Ужгороді відбулися щорічний пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» – найпотужніші науково-освітні заходи, які щороку збирають >1000 учасників і підготовка до котрих триває увесь рік. У програмі заходу – виступи провідних вітчизняних доповідачів і акушерів-гінекологів світу на найактуальніші тематики акушерства, гінекології та репродуктології. Зокрема, доповідь професора кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктора медичних наук Галини Іванівни Резніченко присвячувалася застосуванню прогестагенів.



Г.І. Резніченко

Прогестерон – ендогенний гестагенний статевий гормон, який належить до групи стероїдних гормонів (прогестагенів, або гестагенів) і є основним прогестагеном в організмі людини. В 1939 р. німецький біохімік Адольф Бутенанд (Adolf Butenandt) разом зі швейцарським хіміком-органіком Леопольдом Ружичкою (Leopold Ruzicka) отримали Нобелівську премію за виділення прогестерону.

Чи всі гестагени є натуральними?

Натуральний прогестерон виробляють із соєвих бобів або мексиканського ямс (батату). «Натуральний» означає «природний», ідентичний ендогенному, який не є чужорідною для організму молекулою. Натуральний прогестерон не має антигонадотропної активності, не пригнічує продукцію прогестерону яєчниками, не має ефекту «рикошету» за відміни препарату. Слід зазначити, що не джерело сировини визначає натуральність, а саме ідентичність хімічної формули препарату прогестерону до ендогенного прогестерону. Це є дуже важливим (особливо в період вагітності).

Препарати мікронізованого прогестерону на 100% ідентичні за своєю хімічною формулою ендогенному прогестерону; вони широко представлені на фармацевтичному ринку. Серед синтетичних аналогів максимальне хімічне зближення із прогестероном має дидрогестерон, який широко застосовують у клінічній практиці.

У чому відмінності натурального та синтетичних гестагенів?

Відмінності натурального та синтетичного гестагенів включають насамперед особливості метаболізму. Тільки препарати натурального прогестерону є субстратом для відновлення 5α- та 5β-метаболітів, які чинять специфічну дію на міометрій, статеве диференціювання плода, шкіру, клітини мозку. Будь-які зміни в структурі гестагену можуть зумовити зміни властивостей препарату.

Чи метаболіти прогестерону шкідливі й зайві в організмі жінки?

Завдяки метаболітам натуральний прогестерон має, крім гестагенного, додаткові ефекти, як-от імуномодулювальний, анксиолітичний, антимінералокортикоїдний, антиандрогенний, токолітичний. Кожен із метаболітів прогестерону характеризується певними особливостями дії на організм, сприятливими для перебігу нормальної вагітності. З таблиці видно, що мікронізований прогестерон (на відміну від дидрогестерону) практично ідентичний ендогенному прогестерону щодо зазначених властивостей.

Ефект	Ендогенний прогестерон	Мікронізований прогестерон	Дидрогестерон
Гестагенний	+	+	+
Імуномодулювальний	+	+	+
Фізіологічний контроль рівня андрогенів	+	+	-
Анксиолітичний	+	+	-
Антиальдостероновий (регуляція балансу рідини)	+	+	-
Токолітичний	+	+	-

Анксиолітичний ефект

Що стосується, зокрема, анксиолітичного ефекту прогестерону, то доповідь зазначила таке: анксиолітична дія схожа на фізіологічну та відрізняє прогестерон від багатьох синтетичних гестагенів (прогестинів), які спричиняють порушення в емоційній сфері.

Токолітична дія

Стосовно токолітичної дії прогестерону спікерка нагадала, що природні метаболіти прогестерону (5α-прегнандіон) здатні пригнічувати дію ендогенного окситоцину на міометрій шляхом блокади окситоцинових рецепторів.

Антимінералокортикоїдна активність

Антимінералокортикоїдна активність прогестерону проявляється тому, що прогестерон – фізіологічний антагоніст альдостерону, котрий перешкоджає затримці води та іонів натрію. Доза 200 мг мікронізованого прогестерону еквівалентна дозі 25-50 мг

спіронолактону як інгібітора альдостерону, тому ендогенний прогестерон чинить м'який протинабряковий ефект.

Імуномодулювальні властивості

Прогестерон діє через ядерні та мембранні рецептори, індукуює синтез власних рецепторів на лімфоцитах. За наявності прогестерону лімфоцити вагітних виробляють імуномодулювальний білок, відомий як індукований прогестероном блокувальний фактор (PIBF). Останній блокує вироблення прозапальних цитокінів Th1 (знижує цитотоксичну реакцію відторгнення плода), чинить захисний ефект на застосуванні стимулюючи вироблення Th2-цитокінів, що забезпечують виживання фетального алотрансплантата, а також підтримку успішної вагітності. PIBF впливає на баланс Th1/Th2 і через змінені співвідношення цитокінів сприяє зниженню клітинно-опосередкованих відповідей у період вагітності. Отже, ендогенний прогестерон є основним протектором вагітності, що захищає алогенний зародок від імунологічного відторгнення.

Антиандрогенний ефект

Ендогенний прогестерон чинить антиандрогенний ефект, конкуруючи з тестостероном за 5α-редуктазу, а також сприяє перетворенню тестостерону на дигідротестостерон.

Прогестагени та вроджені вади розвитку

Шотландський науковець Арчібалд Кокрейн стверджував, що ефективна медицина має бути доступною. Однак реалії сьогодення в тому, що медицина має бути не лише доступною, а й безпечною (особливо коли це стосується вагітної).

Чи існують переконливі дані щодо ризику появи вроджених вад розвитку при застосуванні прогестерону в період вагітності? Наявні наукові дані свідчать, що за вагінального введення прогестерону відсутня інформація про можливий негативний вплив прогестагенів на здоров'я матері та/або плода. Статистичних відмінностей розвитку вроджених аномалій між групами застосування прогестерону та плацебо не було виявлено [1]. Але останнім часом зумовлює занепокоєння зв'язок між застосуванням дидрогестерону в ранній період вагітності та вродженими вадами серця в нащадків [2]. Автори порівняли повідомлення про вроджені дефекти при застосуванні дидрогестерону до будь-якого іншого препарату, а потім до будь-якого іншого препарату, що застосовують для допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Згідно з отриманими результатами, в первинному аналізі виявили значне непропорційне повідомлення про вроджені дефекти в разі застосування дидрогестерону порівняно з будь-яким іншим препаратом (коефіцієнт відношення шансів повідомлення (reporting odds ratio, ROR) 5,4; 95 довірчий інтервал (ДІ) 3,9-7,6) і до будь-якого іншого препарату, що застосовують для ДРТ (ROR 5,9; 95% ДІ 4,2-8,4). У прямому порівнянні дидрогестерону із прогестероном виявили підвищення повідомлень про вроджені вади при застосуванні дидрогестерону (ROR 5,4; 95% ДІ 3,7-7,9). Ці результати підтверджені в обох аналізах чутливості. Лікарі повинні знати про цей потенційний ризик і бути обережними, призначаючи дидрогестерон для підтримки лютеїнової фази. Для підтвердження безпеки необхідні додаткові дані.

Європейське товариство репродукції людини й ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) рекомендує коригувати лютеїнову фазу прогестероном до запліднення для покращення імплантації. Але необхідні додаткові дослідження для оцінки перорального дидрогестерону та його введення з лютеїнової фази. Зокрема, дані досліджень, проведених в Україні, та літературні дані щодо застосування 17-оксипрогестерону капронату при звичному невиношуванні вагітності свідчать, що препарат, по-перше, не продемонстрував позитивних результатів щодо виношування вагітності, по-друге, є ризик щодо розвитку вроджених вад у разі його тривалого застосування [3].

Вплив прогестагенів на статеву диференціацію мозку плода

Наразі поняття тератогенності лікарських засобів значно розширилося. Коли йдеться про функціональний тератогенез, мають на увазі порушення статевої та інших форм поведінки, нейроендокринної нейрорегуляції менструального циклу, зумовлене збоєм у статевій диференціації мозку (СДМ). Доведено, що застосування деяких гормональних, антигормональних і нейротропних препаратів у період вагітності може порушувати процес СДМ у плода. Зміни виявляються після досягнення статевої зрілості, зберігаються

протягом усього репродуктивного періоду. Спікерка зауважила, що СДМ спочатку генетично орієнтована на формування жіночого статевого типу. В людей і тварин основні секс-диморфні характеристики нейроендокринної регуляції поведінки та функції статевих залоз можуть змінюватися на протилежні внаслідок дії андрогенів. Для чоловічого варіанту розвитку мозку необхідний вплив андрогенів, що продукуються яєчками плода. За дефіциту андрогенів може спостерігатися фемінізація потомства чоловічої статі, за надлишку – маскулінізація потомства жіночої статі. II триместр вагітності є критичним періодом стосовно СДМ плода.

На підставі експериментальних досліджень зроблено висновки, що зміну СДМ можуть спричинити неселективні (малоселективні) прогестагени, а також нейротропні препарати (в реалізації маскулінізувальної дії андрогенів на СДМ плода беруть участь катехоламіни мозку, зокрема норадреналін). Для правильної СДМ принципове значення має взаємодія з андрогеновими рецепторами саме ендогенних андрогенів (у плода чоловічої статі) та з естрогеновими – естрогенів (у плода жіночої статі).

Доповідачка наголосила, що будь-яке екзогенне втручання (наприклад, передозування будь-якого прогестагенового препарату) обов'язково спричинить порушення СДМ плода. Принципове значення мають висока селективність гестагену, повна відсутність взаємодії препарату або його метаболітів із рецепторами до тестостерону чи естрогенів. Будь-яка речовина, що зв'язує рецептори андрогенів, блокує дію ендогенного тестостерону. В таких випадках і виникають аномалії розвитку репродуктивної системи плода.

Який шлях введення прогестагену є оптимальним?

У період 2009-2019 рр. проведено 4 онлайн-опитування щодо підтримки лютеїнової фази; в кожному з них взяли участь у середньому 303 клініки із ДРТ, які надали інформацію в середньому про 231 тис. циклів на рік [4]. Доведено, що вагінальний шлях введення прогестерону є оптимальним. У світових настановах надано рекомендації застосовувати саме вагінальний прогестерон для лікування та запобігання передчасним пологам, у т. ч. на ранніх термінах вагітності.

Вагінальний прогестерон, призначений з I триместру, зменшує ризик гіпертензії на 18% та прееклампсії на 37% у вагітних. Запобігання їхньому виникненню пов'язують із впливом прогестерону та його метаболітів на судинну стінку плаценти.

Наостанок Галина Іванівна відзначила переваги перорального препарату прогестерону Прогіноорм Ово, а також підсумувала його користь як для матері, так і для плода. Зокрема, для жінки він демонструє такі переваги: підтримує стабільну концентрацію прогестерону протягом доби; не має побічних ефектів, властивих препаратам прогестерону для вагінального застосування; зменшує ризик гіпертензії та прееклампсії вагітних; для дитини – сприяє нормальному формуванню плаценти, яка забезпечує плід поживними речовинами, чинить нейропротекторний ефект для мозкової тканини плода, створює умови для нормального формування та розвитку життєво важливих систем плода в перші тижні вагітності.

Література

- Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S., Gupta P., Dawood F., Koot Y.E., Bender Atik R., Bloemenkamp K.W., Brady R., Briley A.L., Cavallaro R., Cheong Y.C., Chu J.J., Eapen A., Ewies A., Hoek A., Kaaijk E.M., Koks C.A., Li T.C., MacLean M., Mol B.W., Moore J., Ross J.A., Sharpe L., Stewart J., Vaithilingam N., Farquharson R.G., Kilby M.D., Khalaf Y., Goddijn M., Regan L., Rai R. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. N Engl J Med. 2015 Nov 26; 373 (22): 2141-8. doi: 10.1056/NEJMoa1504927. PMID: 26605928.
- Henry A., Santulli P., Bourdon M., Treluyer J.M., Chouchana L. O-150. Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study, Human Reproduction, Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023, dead093.177, https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.177.
- Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., Cohn B.A. In utero exposure to 17α-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2022 Jan; 226 (1): 132.e1-132.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.035. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767803; PMCID: PMC 8748293.
- Shoham G., Leong M., Weissman A. A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys. Reprod Biol Endocrinol. 2021 Jan 26; 19 (1): 15. doi: 10.1186/s12958-021-00696-2. PMID: 33499875; PMCID: PMC 7836509.

Підготувала Віталіна Хмельницька

Оновлені рекомендації ВООЗ: схема одноразового введення вакцини проти ВПЛ є ефективною

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила, що четверта дозволена для використання вакцина проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) *Cecolin* була схвалена до використання у схемі одноразових доз. Рішення прийнято на основі нових даних про вакцину, що відповідає критеріям, викладеним у рекомендаціях щодо альтернативного використання вакцин проти ВПЛ за схемами одноразового введення. Це важливе оновлення сприятиме більшому охопленню вакцинацією, що рятує від раку шийки матки. «Додавши ще один варіант одноразової схеми вакцинації проти ВПЛ, ми зробили ще один крок до того, щоб залишити рак шийки матки в історії», – зазначив генеральний директор ВООЗ Тедрос Аданом Гебреїсус.

ВПЛ належить до родини *Papillomaviridae*, безоболонкових вірусів з однією нуклеокапсидною ДНК. Резервуаром і джерелом інфекції є людина; механізм передачі – контактний (переважно статевий). Передбачається, що впродовж життя із цими вірусами контактуватимуть приблизно 80% населення. Рак шийки матки, спричинений певними типами ВПЛ, є четвертим за поширеністю пухлинним процесом у жінок у світі. Крім раку шийки матки, інфекції високого ризику також пов'язані з раком ротової порожнини, анального отвору, піхви, статевого члена та ін.

Понад 95% із 660 тис. випадків раку шийки матки, які щорічно фіксуються у всьому світі, спричинені ВПЛ. Кожні дві хвилини одна жінка помирає від даної патології, і 90% цих смертей припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Із 20 найбільш уражених раком шийки матки країн 19 розташовані в Африці. Упровадженню вакцини проти ВПЛ із 2018 року перешкоджає дефіцит поставок у всьому світі, а проблеми з виробництвом, з якими зіткнувся один із виробників на початку цього року, призвели до подальшого дефіциту, що потенційно вплине на мільйони дівчат, які потребують вакцини.

«Повністю вакцинувати 90% дівчат вакциною проти ВПЛ до 15 років – це головна мета глобальної стратегії ВООЗ щодо ліквідації раку шийки матки, – зазначила Кейт О'Браєн, директорка Департаменту імунізації, вакцин та біопрепаратів ВООЗ. – Враховуючи нинішні проблеми з постачанням, додавання одноразової вакцини означає, що країни матимуть більший вибір вакцин для більшого охоплення імунізацією». На початку цього року країни та партнери виділили майже 600 млн доларів на фінансування задля ліквідації раку шийки матки.

Джерело: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379113/9789240100930-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Звичайні жирні кислоти можуть допомогти відновити здоровий вагінальний мікробіом після інфекції

Понад половина жінок у всьому світі принаймні раз у житті стикаються з бактеріальним вагінозом (БВ) – дисбалансом природних мікробів у жіночих статевих шляхах. Захворювання може спричинити зміну характеру виділень, свербіж або печіння під час сечовипускання, і хоча патологія піддається лікуванню антибіотиками, вона часто рецидивує через короткий проміжок часу. Якщо хворобу не лікувати, це може призвести до проблем із вагітністю та підвищеного ризику інфекцій, що передаються статевим шляхом, включно із ВІЛ.

Група дослідників на чолі з Массачусетським технологічним інститутом та 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 кілька інших ненасичених довголанцюгових жирних кислот, які є критично важливими компонентами клітинних мембран і мають антимікробні властивості, одночасно пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів і збільшують рівні корисних мікробів.

Жіночі статеві шляхи природним чином колонізовані мікробами роду *Lactobacillus*. Лікування антибіотиками може змінити баланс лактобацил у бік надлишку *Lactobacillus iners* – виду, який створює середовище, більш чутливе до рецидиву БВ. Інший представник роду, *Lactobacillus crispatus*, є частиною здорової мікрофлори. Використовуючи секвенування РНК, учені виявили, що олеїнова кислота пригнічує ріст *L. iners* й одночасно сприяє росту штамів *L. crispatus*. Генетичні дослідження допомогли визначити: кислота впливає на фермент олеатгідратазу, що діє на штами.

Зараз 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)

Інноваційна вакцина проти раку шийки матки чинить профілактичну та лікувальну дію

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

Для PANHPVAX дослідники використовували невеликі фрагменти білка L2 з восьми різних типів ВПЛ. Ці фрагменти незначно відрізняються між різними типами вірусу й тому можуть викликати неабияку імунну відповідь. Щоб зробити ці білкові фрагменти імуногенними, їх «вставили» у відповідний каркасний білок, отриманий із мікроорганізму *Yersinia enterocolitica*. Також вірусологи використали білок E7 від ВПЛ 16 і 18 типів, який утворюється на дуже ранніх стадіях інфікування, а отже, 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 нейтралізуючі антитіла проти всіх канцерогенних ВПЛ у мишей та 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>

Неінвазивний аналіз калу та нова терапія ендометріозу

Ендометріоз – це поширене гінекологічне захворювання, яке вражає приблизно 11% жінок репродуктивного віку, суттєво впливаючи на якість життя. Клінічні прояви хвороби різноманітні: больовий синдром, дисменорея, аномальні маткові кровотечі,

диспареунія, а також порушення психологічного стану (тривога, безсоння, депресія або невротоподібні стани). Несподівані висновки співробітників Медичного коледжу Бейлора (Г'юстон, США) можуть призвести до розроблення неінвазивного аналізу калу та нової терапії ендометріозу.

Ендометріоз розвивається, коли слизова оболонка матки розростається за межі свого нормального розташування, наприклад до кишечника або брижі. Як правило, для виявлення патології потрібно кілька років, і часто стан діагностується як дисфункція шлунково-кишкового тракту. Отже, запізнена діагностика разом із поточним використанням інвазивних діагностичних процедур і неефективних методів лікування вказує на необхідність удосконалення методів виявлення та лікування ендометріозу.

Генетичні фактори ризику ендометріозу та шлунково-кишкових розладів, двох основних причин дискомфорту і хронічного тазового болю, корелюють між собою. Попередні дослідження на мишах показали, що мікробіом, спільнота мікроорганізмів, що живе в організмі, або метаболіти, продукти обміну, яку вона виробляє, можуть сприяти прогресуванню ендометріозу. Дослідники виявили комбінацію бактеріальних метаболітів, яка є унікальною для ендометріозу. Серед них метаболіт, що має назву 4-гідроксиіндолу. «Ця сполука виробляється «хорошими бактеріями», але в жінок з ендометріозом її менше, ніж у жінок без захворювання», – повідомляє головний автор дослідження Чандні Талвар.

Численні експерименти показали, що введення 4-гідроксиіндолу тваринним моделям з ендометріозом запобігало виникненню і прогресуванню запалення та болю, пов'язаних із патологією. Зараз учені продовжують роботу над розробкою неінвазивного тесту калу для виявлення патологічного розростання матки. Вони також проводять необхідні дослідження для оцінки безпеки та ефективності 4-гідроксиіндолу як потенційно можливого засобу для лікування цього стану.

Джерело: [https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340\(24\)00373-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634024003738%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340(24)00373-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634024003738%3Fshowall%3Dtrue)

Новий гідрогелевий імплантат для лікування ендометріозу

Приблизно 11% жінок у Сполучених Штатах – загалом 6,5 млн – мають діагноз «ендометріоз», що часто призводить до хронічного болю та безпліддя. За даними ВООЗ, хвороба проявляється у трьох основних формах. Поверхневий ендометріоз переважно спостерігається на слизовій оболонці навколо тазової порожнини. Більш тяжкі форми трапляються у вигляді кіст у яєчниках, які називаються ендометріомами. Глибоко інфільтрований ендометріоз вражає органи, розташовані поблизу матки, наприклад яєчники, сечовий міхур і кишечник.

Гідрогель – це структура, виготовлена з певного типу пластику, здатного зв'язувати воду. Гідрогелі мають різні варіанти використання: із них роблять контактні лінзи, застосовують для доставки ліків усередину, для зволоження, очищення забрудненої води, а також для загушення. Дослідники Федеральної вищої технічної школи Цюріха розробили перший гідрогелевий імплантат, призначений для застосування у маткових трубах. Ця інновація виконує дві функції: одна – контрацептивна, інша – запобігання розвитку ендометріозу або припинення розповсюдження патологічного процесу.

Дослідники знайшли спосіб створити гідрогелевий імплантат, здатний сприяти оклюзії фаллопієвих труб, і тим самим запобігати ретроградній менстрації, що є однією із причин ендометріозу. Учені винайшли імплантат, виготовлений із желеподібного гелю, який не впливає на власну тканину й не сприймається організмом як чужорідне тіло. Перевагою гідрогелів є те, що вони набухають при контакті з рідиною. Після імплантації в маткові труби в рамках нехірургічної процедури за допомогою гістероскопа (інструмент для огляду порожнини матки) імплантат «розростається» більш ніж удвічі від початкового розміру, діючи як бар'єр проти сперми й менструальної крові.

Імплантат можна легко та швидко ліквідувати за допомогою ультрафіолетового світла або спеціального розчину, тому реципієнтам не доведеться робити інвазивну та ризиковану операцію. Дослідники провели експерименти на маткових трубах людей, а потім випробували свою інновацію на живій свині; через три тижні імплантат усе ще був на місці, і не було жодних ознак будь-якої реакції на стороннє тіло. Науковці вже подали патент на свій винахід і планують найближчим часом провести досліді на жінках.

Джерело: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202310301>

Імплантація старих овоцитів у молоді фолікули може сприяти омолодженню яйцеклітин

Міжнародна команда біологів і репродуктологів повідомляє, що розміщення овоцита старшої миші у фолікулі молодшої може омолодити овоцит, жіночу статеву клітину. Результати експериментів опубліковані в журналі *Nature Aging*.

Попередні дослідження показали, що з віком ссавці виробляють менше яйцеклітин, а ті, які вони продукують, мають нижчу якість, ніж ті, які виробляються в молодшому віці. Овоцити, які розвиваються в яєчнику, дозрівають у яйцеклітині, а потім вивільняються в маткові труби. Учені виявили, що у фолікулах відбулися додаткові зміни, які, як вони підозрювали, можуть впливати на дозрівання овоцитів. Щоб з'ясувати це, дослідники провели експерименти, під час яких видалили овоцити з фолікулів молодих мишей і замінили їх овоцитами старшої миші, а потім перевірили якість яйцеклітин і всього майбутнього потомства.

Дослідницька група виявила, що якість овоцитів покращилася після імплантації в молодший фолікул. Учені наголосили, що у хромосомах було менше аномалій, а також відзначили покращення функції мітохондрій та експресії генів. Оскільки метаболізм овоцитів і подальших яйцеклітин покращився, вони з більшою ймовірністю призводили до вагітності та здорового потомства.

Мишенята, народжені з експериментальних яйцеклітин, були здоровішими; потомство від старших контрольних мишей не таке здорове, як народжене молодими мишами. Біологи також виявили, що якщо вони змінюють процедуру, поміщаючи молоді овоцити у старі фолікули, овоцити старіють. Згідно з висновками, причиною омолодження старих овоцитів були зміни у транскрипційних проєкціях, які з'єднують овоцити з фолікулами. Ці структури забезпечують живлення овоцитів шляхом передачі молекул між клітинами.

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

Незабаром буде створено портативний ПЕТ-сканер для раннього виявлення хвороби Альцгеймера

Дослідники з Weill Cornell Medicine (підрозділ біомедичних досліджень і медична школа Корнельського університету в Нью-Йорку) отримали 5-річний грант у розмірі 6,2 млн дол. США від Національного інституту старіння, що належить до Національного інституту здоров'я. Кошти планують залучити для створення портативного сканера позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) із високою роздільною здатністю, який зможе виявляти хворобу Альцгеймера навіть під час первинних стадій.

На відміну від наявних моделей цей ПЕТ-сканер стоятиме вертикально, тому пацієнт зможе сидіти в кріслі, яке транспортуватимуть разом із пристроєм, що значно покращує його мобільність і доступність. «Ми зможемо перемістити пристрій до медичних центрів, які можуть не мати вдосконаленої візуалізації мозку. Це дозволить нам надавати найвищий рівень допомоги різноманітним групам населення», – зазначив доцент кафедри електротехніки й медичної радіології у Weill Cornell Medicine доктор Амір Х. Голдан.

Під час ПЕТ-сканування радіоактивний індикатор вводиться внутрішньовенно; потім він поглинається цільовою тканиною та випромінює сигнал, який виявляє сканер і перетворює на зображення. Проте сучасні сканери мають низьку просторову роздільну здатність, що обмежує якість зображення та не може надати надійної кількісної інформації про різні біомаркери, наприклад амілоїдні бляшки та клубки тау, що є білковими згустками в мозку людей із хворобою Альцгеймера.

Грант отримано після експериментів, під час яких доктор Голдан із колегами розробили сканер із найвищою у світі роздільною здатністю. Цей пристрій під назвою Prism-PET може виявляти «гарячі точки» або зони підвищеної концентрації радіоактивного індикатора діаметром <1 мм. Комерційно доступні ПЕТ-сканери створюють значно менш детальні зображення. Учені використовують Prism-PET для виявлення зв'язків тау в енторинальній корі головного мозку – центрі пам'яті, просторової орієнтації та сприйняття часу. Це ділянка скроневі частки, де утворюються сигнальні зв'язки, що свідчать про хворобу Альцгеймера ще до появи будь-яких симптомів, наприклад легких когнітивних порушень.

Джерело: <https://news.weill.cornell.edu/news/2024/11/grant-to-develop-portable-pet-scanner-for-alzheimer%E2%80%99s-disease>

FDA схвалено опіодні анагетика, які майже унеможливають зловживання

Управління з контролю за якістю продуктів харчування та медичних засобів США (FDA) схвалило 10-міліграмову дозу Roxubond – опіодного анагетика, призначеного для купіювання сильного болю у випадках, коли інші методи лікування погано переносяться або виявляються неефективними. Roxubond (діюча речовина – оксикодон негайного вивільнення) виготовляється за технологією SENTRYBOND, що ускладнює розчавлення, внутрішньовенне або назальне введення в рекреаційних цілях.

Головний комерційний директор компанії Protega Pharmaceuticals Пол Гоу зауважив, що препарат «задовольняє потребу в існуванні опіода з технологією стримування зловживання, яка водночас зменшує його і полегшує біль у пацієнтів». Аби визначити здатність нової лікарської формули витримувати можливі маніпуляції, було проведено >2000 тестів. Висновки показують, що Roxubond майже повністю виключає можливість інтраназального та внутрішньовенного зловживання.

Окрім того, клініцисти виокремлюють інші переваги нової форми лікарського засобу. Roxubond раніше був схвалений у дозах 5, 15 і 30 мг. Опція 10 мг надає можливість краще контролювати побічні ефекти, керувати титруванням і надавати індивідуальний догляд хворим, які отримують опіодну терапію. «Для пацієнтів діапазон доз може гарантувати кращий контроль над болем, знизити ризик побічних ефектів і забезпечити плавніший перехід під час зміни цільової дози», – заявила компанія.

Оксикодон є напівсинтетичним опіодом, що здобув 60 місце за частотою призначення у США в 2022 році. Препарат використовують для знеболення пацієнтів із тривалими хронічними больовими синдромами, наприклад за раку. За статистикою, до 2011 року оксикодон був першим за поширенням наркотиком, що спричиняє смерть від передозування, однак 2012 року він перемістився на 3-тє місце – після героїну та фентанілу.

Джерело: <https://www.prnewswire.com/news-releases/protega-pharmaceuticals-receives-fda-approval-for-roxybond-oxycodone-hydrochloride-immediate-release-10-mg-tablet-with-abuse-deterrent-technology-for-management-of-pain-302289975.html>

Акупунктура для полегшення симптомів синдрому подразненого кишечника (СПК) – що вбачає доказова медицина?

Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження пролило світло на ефективність акупунктури для лікування СПК – хронічного шлунково-кишкового розладу, який значно погіршує якість життя та часто не піддається традиційному лікуванню. Під час багатоцентрового дослідження, проведеного в Китаї, вивчали вплив справжньої (СА) проти фіктивної акупунктури

(ФА) на пацієнтів, котрі не відповіли на стандартну терапію. Результати показали, що СА може запропонувати значне полегшення симптомів СПК, забезпечуючи потенційно ефективний альтернативний варіант лікування.

СПК – це функціональний шлунково-кишковий розлад, що проявляється болем у животі, здуттям та зміною консистенції випорожнень. Причини СПК можуть бути багатофакторними. Теорії виникнення патології включають поєднання проблем «кишково-мозкової осі», змін у моториці кишечника, вісцеральної гіперчутливості, інфекцій, надмірного росту бактерій у тонкій кишці, дії нейромедіаторів, генетичних факторів і харчової поведінки. Лікування СПК проводиться з метою полегшення симптомів. Підходи до терапії включають зміни в дієті та призначення препаратів (проносних або антидіарейних, деяких антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та пробіотиків).

Акупунктура (також голко- чи рефлексотерапія) є методом нетрадиційної медицини, відомої у Китаї із II ст. до н. е.; й досі немає однозначного висновку щодо ефективності в доказовій медицині. Головна ціль акупунктури – подразнення периферичних нервових розгалужень за допомогою введення голки у відповідні точки. Ключова ідея методу – вплив на особливу життєву енергію людини, що циркулює меридіанами – своєрідними судинами в тілі.

Нове дослідження включало 170 учасників віком від 18 до 70 років, у яких був діагностований СПК відповідно до IV Римських критеріїв. Учасників рандомно розподілили на групи СА чи ФА у співвідношенні 1:1. Перша група отримувала лікування в певних акупунктурних точках, які, за уявленнями, впливають на функції ШКТ, тоді як група плацебо – поверхневе проколювання в неакупунктурних точках. Обидві групи пройшли по 12 сеансів протягом 4-тижневого періоду на додаток до звичайного догляду.

Основним маркером результату була зміна балів за шкалою тяжкості симптомів СПК (IBS-SSS) – показник, який широко використовується для оцінки тяжкості перебігу СПК. Здобуті дані виявилися несподіваними: учасники групи СА продемонстрували в середньому на 50 балів нижчі результати IBS-SSS порівняно із групою ФА. Крім того, перша група продемонструвала значне покращення якості життя, що вимірювали за допомогою опитувальника IBS-Quality of Life (IBS-QOL). Головним обмеженням дослідження було місце його проведення – Китай, тому необхідні додаткові експерименти з когортами з різних країн.

Джерело: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-024-1073-7>

Хронічна хвороба нирок + ожиріння + семаглутид = значне покращення стану хворих

Надмірна маса тіла змінює показники функції нирок через гемодинамічні порушення. Це може зумовити гіперфільтрацію, підвищення внутрішньоклубочкового тиску, запалення та посилення окислювального стресу, що є причинами хронічної хвороби нирок (ХХН). Зараз немає ліків від цієї патології, яка уражає 1 із 7 дорослих, тобто ≈850 млн людей у всьому світі. Крім того, остання статистика невтішна: кількість випадків ХНН серед жінок у всьому світі зросла майже втричі за останні три десятиліття, що пов'язано з поширенням гіпертонії, надмірної маси тіла та цукрового діабету 2 типу.

В новому дослідженні вивчали ефективність щотижневого застосування семаглутиду впродовж 6 тиж для контролю співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням із діагнозом ХХН, але без діабету. Семаглутид є відносно новим агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), який сьогодні схвалений для лікування діабету та сприяє зниженню надмірної маси тіла в осіб з ожирінням.

Учасників дослідження рандомно розподілили на дві групи: перша – на підшкірне введення семаглутиду в дозі 2,4 мг 1 р/тиж, друга – на еквівалентне введення плацебо. В когорті семаглутиду початкова ін'єкційна доза становила 0,25 мг/тиж і поступово збільшувалася до 0,5; 1,0; 1,7 і 2,4 мг на 4-му, 8-му, 12-му та 16-му тиж відповідно. Експеримент проводився впродовж 24 тиж, залучили учасників із 14 міст Іспанії, Канади, Нідерландів і Німеччини.

Лікування семаглутидом чинило суттєвий вплив на співвідношення альбуміну до креатиніну; водночас учені зареєстрували його зниження на 48,6% від початкових значень до 24-го тиж. Спостерігалось також зниження альбуміну в сечі; група семаглутиду демонструвала на 41,6% нижчі рівні, ніж контрольна. Лікування препаратом позитивно впливало на концентрацію натрійуретичного пропептиду В-типу (NT-proBNP) і HbA_{1c} (глікозильований гемоглобін). Так, спостерігалось зниження їхніх рівнів на 31,9 і 0,35% відповідно. Серед головних побічних дій – диспепсичні розлади та один випадок гіпоглікемії. Ці висновки підтверджують майбутні клінічні випробування для оцінки ефективності семаглутиду щодо зниження ризику ниркової недостатності та серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХХН і надмірною масою тіла.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03327-6>

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі





Метаболічний синдром у менопаузі: діалог гінеколога та гастроентеролога

За матеріалами науково-практичної конференції

Метаболічний синдром (МС) спочатку розглядався як суто ендокринна проблема, пов'язана з резистентністю до інсуліну. Однак згодом відбувся перехід від ендокринного до запального патогенезу, що зумовило зміну парадигми стосовно МС. І дедалі очевиднішим стає той факт, що лише в діалозі лікарів різних спеціальностей, які досліджують механізми розвитку та прогресування МС, можливі досягнення наукового консенсусу щодо природи захворювання, а також розробка узгоджених рекомендацій щодо лікування таких пацієнтів.

Саме у форматі діалогу провідних експертів 8-9 жовтня відбулася конференція «Метаболічний синдром. Еволюція свідомості», в рамках якої з доповіддю виступили доцент кафедри акушерства, гінекології і неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), лікар акушер-гінеколог, доктор медичних наук Олександра Леонідівна Громова та професор кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Володимир Володимирович Чернявський.



В.В. Чернявський



О.Л. Громова

Спікери представили випадок пацієнтки, яку спільно вели гінеколог та гастроентеролог. Олександра Леонідівна зауважила, що вперше пацієнтка Т., 51 рік, звернулася до гінеколога зі скаргами на припливи 3-5 р/день, нічну пітливість, збільшення маси тіла (+13 кг із початку повномасштабного вторгнення), сонливість удень, відсутність енергії, порушення нічного сну, сухість шкіри, сухість і біль під час статевого контакту. Остання менструація була 7 місяців тому, мізерна, отже, пацієнтка знаходилася в перименопаузі. Для всіх жінок у цей період є певні ризики, зокрема розвиток остеопорозу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД) 2 типу, нейродегенеративних захворювань та загальном зниження якості життя за рахунок різноманітних вазомоторних, психологічних і соматичних симптомів.

Найдієвіший і найвивченіший метод подолання симптомів менопаузи – це менопаузальна гормональна терапія (МГТ). Проте вона має і значну кількість протипоказань, обмежень, гіпотетичних і реальних ризиків, міфів та побоювань. Цей метод потребує ретельної уваги до хворої перед його застосуванням.

Обстеження пацієнтки Т. почали з огляду та збору анамнезу: зріст – 182 см, маса тіла – 98 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 29,6, окружність талії (ОТ) – 98 см, артеріальний тиск (АТ) – 140/98 мм рт. ст. Гінекологічні дослідження: PAP-тест, кольпоскопія – норма. УЗД: інтрамуральна міома матки незначного розміру. Вагітностей не було, оскільки жінка їх не планувала. Має нормальні показники мамографії. За способом життя з'ясувалося, що хвора багато курить (≥20 цигарок/день), а також інколи вживає алкоголь.

Соматичний анамнез: перенесла лапароскопічну холецистектомію в 2022 році, має аутоімунний тиреоїдит із гіпотиреозом, отримує тироксин 100 мкг щодня. Стосовно спадковості: бабуся по лінії матері має ЦД 2 типу, мама в 60 років перенесла інсульт, у родичів по татовій лінії прослідковується рак (у бабусі – шлунка, в прабабусі – кишкового, в дідуся – простати).

Який взаємозв'язок між віком і масою тіла? З віком жінки схильні набирати масу тіла: 65% осіб віком >40 років мають зайву масу тіла, 30% з них – ожиріння. Також спостерігається феномен перерозподілу жирової тканини з підшкірних ділянок в абдомінальне депо, крім того, збільшення ОТ на 4 см кожні 9 років. В одному й тому самому віці пременопаузальні жінки мають менший уміст абдомінального жиру (порівняно з постменопаузальними). Саме тому показник ІМТ недостатньо інформативний у цей період; навіть може спостерігатися ожиріння за нормальних показників ІМТ. Збільшення ОТ >80 см при нормальному чи незначно збільшеному ІМТ зумовлює такі самі ризики для здоров'я, як і в разі ожиріння.

Також існує взаємозв'язок між АТ і статевими гормонами. Менопауза є незалежним дворазовим предиктором ризику виникнення гіпертензії. Частота гіпертензії у жінок у постменопаузі сягає 75%; жінки віком >65 років наздоганяють чоловіків за частотою гіпертензії. У пацієнтки був визначений «високий нормальний» АТ, тобто на верхній межі норми.

Які дослідження необхідні? Важливо зрозуміти, чи компенсована хвора за гіпотиреозом. Необхідно визначити рівень тиреотропного гормону (ТТГ). З огляду на показники маси тіла й ОТ потрібно виключити порушення вуглеводного обміну. В цьому допоможуть рівень глікованого гемоглобіну та тест на толерантність до глюкози. Також до переліку лабораторних досліджень були включені визначення ліпідного профілю, аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), оскільки планується гормональна терапія.

Отримано такі результати:

- ▶ ТТГ – 1,4 мкМО/мл (прийом тироксину 100 мкг);
- ▶ глікований гемоглобін – 5,9%;
- ▶ глюкозотолерантний тест (ГТТ) 75 г – 5,6-9,6-8,4 ммоль/л;
- ▶ ліпідний профіль: загальний холестерин (ХС) – 6,2 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,2 ммоль/л, тригліцериди (ТГ) – 2,1 ммоль/л;
- ▶ АЛТ – 42 Од/л, АСТ – 32 Од/л.

Пацієнтка має порушення вуглеводного обміну (з огляду на показники ГТТ). Чи

може бути це пов'язано з менопаузою? Так. Є безліч досліджень (починаючи з дослідження WHI (2002) та низки подальших), які демонструють, що менопауза є незалежним фактором ризику розвитку ЦД 2 типу, особливо якщо проведена овариєктомія. Згідно з дослідженням NHANES (2014) у цьому випадку збільшення ризику ЦД сягає 57%. І навпаки, призначення МГТ зменшує ризик ЦД від 20 до 35% – тут також всі дослідження є односпрямованими, починаючи з WHI (2002).

У пацієнтки також підвищений рівень ТГ. Менопауза пришвидшує зміни ліпідного профілю в бік атерогенної фракції: сприяє підвищенню ТГ, зниженню ЛПВЩ і підвищенню рівнів ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Особливо дефіцит естрогенів впливає на зниження ЛПВЩ.

Збільшення в хворої показників АЛТ може бути за рахунок:

- ♦ ожиріння, адже пацієнтка має надмірну масу тіла та показник ОТ;
- ♦ МС, оскільки в наявності всі його критерії: дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, надмірна маса тіла з ОТ >80 см;
- ♦ алкоголю;
- ♦ сукупності факторів.

Що стосується алкоголю, то під час подальших візитів з'ясувалося, що «інколи вживаю алкоголь» для пацієнтки означало в середньому по пляшці вина 3-4 р/тиж. Розуміючи, що може бути токсичний вплив на печінку, хвору було спрямовано на еластографію, за результатами якої визначили ознаки фіброзу печінки. Стало зрозуміло, що необхідна фахова консультація гастроентеролога, щоб ухвалити помірковане рішення стосовно її лікування, а також визначити, чи можна їй призначити МГТ.

На продовження доповіді професор В.В. Чернявський зауважив, що дані досліджень пацієнтки чудово вкладаються в канву еволюції свідомості МС. І саме він загрожує пацієнтці передчасною смертю, незважаючи на його першопричини. Якщо звернути увагу на печінку, то вже спостерігається цитолітичний синдром, про що свідчить підвищення печінкових проб, крім того, є фіброз на рівні F2, тобто хвора пройшла вже 2 із 4 стадій цирозу. Саме ця стеатотична хвороба печінки (СХП) у гастроентерологічних класифікаторах є серед компонентів МС. На сьогодні вона має назву «СХП, асоційована з метаболічною дисфункцією», а в МКХ 11-го перегляду класифікується як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). У контексті МС ця хвороба збільшує загальний ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних подій.

Яку користь надає розуміння НАЖХП? Раніше цей діагноз був лише як діагноз-виключення, на сьогодні – це пряма діагностика. Як-от у нашій пацієнтки: ОТ >88 см, критерії метаболічної скомпрометованості та дані стеатозу печінки, виявлені під час УЗД.

Менопаузальний МС асоційований з дефіцитом естрогенів, що зумовлює

ЛІВОДИНОЛ® МАКС / ЛІВОДИНОЛ® МИСТЕЦТВО ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ



Вироблено із природних компонентів EUSA (Франція) у відповідності до міжнародних стандартів ISO/HACCP



- ▶ **L-ГЛУТАТІОН** – АНТИОКСИДАНТНИЙ ТА ДЕТОКСИКАНТНИЙ ВПЛИВ
- ▶ **N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇН** – ДОНОР ЦИСТЕЇНУ ТА ПОПЕРЕДНИК ГЛУТАТІОНУ
- ▶ **АДЕМЕТІОНІН** – ПОКРАЩЕННЯ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ В ПЕЧІНЦІ

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомитися з інструкцією та проконсультуватися з лікарем. Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/26713 від 22.12.2020 р.

ТОВ НУТРИМЕД • вул. Предславинська, 43/2 • 03150 Київ • Україна • Т 044 4540101 • INFO@NUTRIMED.UA • WWW.NUTRIMED.UA

інсулінорезистентність, яка є пусковим механізмом подальших проблем обміну речовин, зокрема в печінці. Накопичення жиру в печінці – індикатор того, що хвора ризикує передчасно померти. І це насамперед пов'язано із серцево-судинною гепатологічною смертністю.

Чому відбувається ушкодження печінки? Насамперед через окислативний стрес, який є ушкоджувальним фактором для клітини печінки. Також доведена роль системного субклінічного запалення, пов'язаного із циркуляцією в крові надмірної кількості прозапальних цитокінів, крім того, мають значення стан кишкового мікробіому та вплив чинників зовнішнього середовища.

Володимир Володимирович підкреслив, що знімає капелюха перед гінекологами, які знають і проводять еластометрію в таких випадках. Якщо еластометрія недоступна, є онлайн-калькулятор тесту FIB-4, який теж може показати індекс фіброзу (якщо він >1,3, варто звернутися за консультацією до гастроентеролога або гепатолога).

Спікер також звернув увагу на опитувальник AUDIT, який уже >15 років є золотим стандартом клінічної діагностики алкоголь-залежних проблем. Пацієнтка набрала за ним 6 балів – це ще не алкоголізм, але вже спостерігається залежність. Саме в 2024 році Американська гастроентерологічна асоціація оголосила, що рекомендує пацієнтів, які мають від 4 до 7 балів згідно із цим опитувальником, вести гастроентерологу, >7 балів – гастроентерологу та наркологу.

У лікуванні СХП перше місце посідають фізичні навантаження. Слід зауважити, що хвора в минулому була професійною плавачкою, мала досить інтенсивні фізичні навантаження, тому раптове значне зменшення цієї інтенсивності також могло сприяти збільшенню маси тіла.

Також варто враховувати, що багато засобів для печінки (зокрема, ліраглутид, дапагліфлозин) призначаються off-label, оскільки досі в своїй інструкції не мають прямого показання до вживання при НАЖХП. Проте важливий акцент на патогенетичних препаратах, гепатопротекторах, які необхідно правильно підібрати, щоб вони найкраще працювали саме в конкретному випадку.

Професор В.В. Чернявський підкреслив, що прийом замісної гормональної терапії щодо щитоподібної залози має позитивно вплинути на стан печінки в майбутньому. Проте з урахуванням комбінованого алкоголь-метаболичного ураження печінки позитивні зміни можуть відбутися лише тоді, коли вона повністю відмовиться від вживання алкоголю. І це була перша рекомендація. Крім того, надано стандартні рекомендації щодо способу життя: 30-хвилинна ходьба – 100-120 кроків/хв 5 р/тиж, їсти без поспіху, вдвічі зменшити розмір порцій, схуднути на 5-10% за 6-12 міс.

Варіанти патогенетичного лікування достатньо широкі; варто звернути увагу, що при МС важливим є наявність саме амінокислотного компоненту, який компенсує частково втрачену детоксикаційну функцію печінки. Із цього погляду цікаві L-глутатіон, адеметіонін, N-ацетилцистеїн та інші амінокислотні компоненти. Пацієнтці була рекомендована дієтична добавка Ліводінол МАКС, яка містить комбінацію L-глутатіону, адеметіоніну, N-ацетилцистеїну.

Доповідач звернув окрему увагу на термін «помірне вживання алкоголю» (з погляду наркології) – це фактично людина, яка майже не п'є: алкогольні напої вживає не частіше 1 р/міс, дози не спричиняють сп'яніння, зазвичай уникає вживання

міцного алкоголю та й у принципі не має потреби вживати спиртне. Якщо людина чекає подругу, щоб випити з нею 2 пляшки вина, – це точно не помірне вживання алкоголю. При вживанні такої кількості спиртного неминує наступного дня настає синдром похмілля, що виникає унаслідок інтоксикації ацетальдегідом, який запускає бета-оксидацию, вивільнення ЛПНЩ, а також підвищує ліпогенез у печінці. Крім того, він є ушкоджувальним чинником, який зумовлює фіброз, адже активує безпосередньо клітини Купфера.

За ушкодження печінки порушується баланс глутатіону, тому важливе його відновлення в таких пацієнтів. Глутатіон – це природний антиоксидант; він синтезується з попередників практично в усіх клітинах, печінка є основним джерелом плазматичного глутатіону. Саме він є найвивченішим; на нього можна впливати. Оскільки Ліводінол містить L-глутатіон, він став пріоритетом у призначенні його пацієнтці. Також важливим у складі цього засобу є адеметіонін (як диригент усієї гепатотропної терапії). Він вивчений у клінічних дослідженнях, які опубліковані в журналах, індексованих у Scopus. Він не так давно з'явився на ринку, але гастроентерологи його вже широко застосовують, вбачаючи певний момент безальтернативності для таких хворих.

Ліводінол МАКС містить адеметіонін і N-ацетилцистеїн, які є попередниками L-глутатіону (як і L-глутатіон). Це чинить на печінку, з одного боку, замісний ефект у контексті L-глутатіону, а з іншого – сприяє відновленню її власних запасів.

У червоній капсулі, яка вживається зранку, міститься адеметіонін, у білій, що приймається увечері, – N-ацетилцистеїн і L-глутатіон.

На завершення свого блоку доповіді професор В.В. Чернявський звернув увагу на діагноз, установлений пацієнтці: СХП, асоційована з метаболічною дисфункцією і токсичним впливом (6 балів за AUDIT). Стеатогепатит помірної активності, F2.

Пацієнтці призначено:

- Ліводінол МАКС – по 2 червоні капсули зранку та по 2 білі капсули ввечері впродовж 12 тиж;
- контроль біохімії через 2, 4 і 12 тиж;
- продовжити лікування в гінеколога;
- консультація нарколога.

Своєю чергою, Олександра Леонідівна Громова підкреслила, що пацієнтка потребувала корекції менопаузальних розладів, а на початку була певна невизначеність з такою терапією (з огляду на наявність фіброзу печінки).

У 2022 році представлено національний протокол із клімактеричних розладів, крім того, оголошені рекомендації Північно-американської асоціації менопаузи (NAMS). Були визначені критерії прийнятності МГТ. Наша хвора не має абсолютних протипоказань, проте в неї наявна міома матки, яка є відносним протипоказанням. Це не є серйозною перешкодою, оскільки міома в пацієнтки незначного розміру та клінічно незначима. Ожиріння, підвищений ризик тромбозу й інсульту, що з ним пов'язані, куріння є також обмежувальними факторами до МГТ (навіть вагомими для незначної міоми матки). Система прийнятності МГТ (2022) оцінює ці фактори так: куріння дозволяє призначати лише трансдермальний естрадіол, однак не дозволяє застосовувати пероральний, оскільки ризики від такого лікування значніші за можливу користь. МС також є фактором ризику ССЗ; за результатами обстеження хвора потрапляє до групи помірної ризику. Згідно із критеріями прийнятності МГТ у разі

МС найбільш обмежувальним фактором у пацієнтки є маса тіла (насамперед як фактор ризику тромбозу). Отже, така комбінація (активне куріння, надмірна маса тіла, метаболічні розлади) вносить обмеження до МГТ насамперед із позиції тромботичних ризиків. Проте із часом (якщо пацієнтка відмовиться від куріння, нормалізує масу тіла) таку терапію можна буде їй призначити.

Оскільки хвора знаходиться в перименопаузі та потребує допомоги, розпочато лікування з рослинних препаратів із компонентами, котрі є доведено ефективними при вазомоторних і метаболічних розладах (пов'язані як із менопаузою, так і зі способом життя). Що стосується вазомоторних розладів, то вартий уваги екстракт цимицифуги – добре вивчений компонент, який має навіть Кокранівський огляд стосовно його впливу на сон і нічні припливи та пітливість. Екстракт дудника чинить заспокійливу дію; він добре знайомий, зокрема, за дієтичною добавкою Меномедін-М, яка також містить екстракт цимицифуги. Інші два компоненти (екстракти цисусу чотирикутного і насіння африканського манго) є менш відомими, тому на них спікерка зупинилася детальніше, підкресливши, що Меномедін-М – єдиний на ринку України продукт із цими екстрактами. Цисус чотирикутний впливає на ферменти, які мають вирішальне значення для травлення та засвоєння жирів і вуглеводів, регулює вироблення адипонектину й лептину, чинить антисклеротичну дію за рахунок зниження загального ХС та ЛПНЩ, знижує рівень глюкози крові, покращує чутливість до інсуліну. Все це якраз і потрібно нашій пацієнтці. Існують дослідження високого ступеня доказовості (зокрема, рандомізоване

подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження щодо екстракту цисусу чотирикутного), що демонструють вплив на масу тіла, зменшення абдомінального жиру, а також ОТ, що особливо важливо, оскільки це прямий показник МС. Насіння африканського манго є синергістом цисусу; впливає на зниження концентрації ХС, ТГ і глюкози в крові, тобто чинить вплив на компоненти МС. Щодо цього екстракту також є дослідження стосовно позитивного впливу на ліпідний профіль, яке показало суттєве зниження ТГ, ЛПНЩ, підвищення ЛПВЩ.

Поєднання вищезазначених компонентів сприяє їхній синергічній дії, у результаті якої може спостерігатися зменшення маси тіла, ОТ у пацієнтів із метаболічними розладами.

Тож призначення гінеколога для пацієнтки були такими: дотримуватися рекомендацій гастроентеролога, Меномедін-М по 1 капсулі 2 р/день протягом 3 міс, вагінальний гель з гіалуриновою кислотою, кальцію карбонат 500 мг/день і вітаміни D₃ 2000 МО/день, робота із психологом.

Отже, О.Л. Громова звернула увагу на основні моменти:

- ✓ перед лікуванням менопаузальних розладів (зокрема, МГТ як золотий стандарт) важливо зважити всі ризики відмови та призначення такої терапії;
- ✓ існують альтернативи для МГТ, що дозволяє керувати симптомами менопаузи;
- ✓ здоровий спосіб життя та розумна нутритивна підтримка – відмінна опція для жінок у менопаузі.

Підготувала **Олена Костюк**



МЕНОМЕДІН®-М НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ПРИ МЕНОПАУЗІ,
СПРІЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ ТА КОНТРОЛЮ ВАГИ

- **КОРЕГУЄ МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ, СПРІЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК МЕНОПАУЗАЛЬНОГО І ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ** 1,2,7-10
- **ДОПОМОГАЄ КОНТРОЛЮВАТИ ВАГУ ТА СПРІЯЄ ЇЇ ЗНИЖЕННЮ** 1,2,7,8
- **СПРІЯЄ АДАПТАЦІЇ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ ДО ВІКОВИХ ЗМІН У ПЕРІОД ГОРМОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ТА ЗМЕНШУЄ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНУ СИМПТОМАТИКУ ПРОЯВІВ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ** 9, 10
- **ЗНИЖУЄ РИЗИКИ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПОКРАЩУЄ МІНЕРАЛЬНУ ЩІЛЬНОСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ** 3-6

МЕНОМЕДІН®-М РЕКОМЕНДОВАНИЙ ЯК ДОДАТКОВЕ ДЖЕРЕЛО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЩО СПРІЯЮТЬ АДАПТАЦІЇ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ ДО ВІКОВИХ ЗМІН У ПЕРІОД ГОРМОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ

Склад: 1 капсула містить: ЕКСТРАКТ ЦИСУСУ ЧОТИРИКУТНОГО – 300 МГ, ЕКСТРАКТ НАСІННЯ АФРИКАНСЬКОГО МАНГО – 100 МГ, ЕКСТРАКТ ДУДНИКУ – 45 МГ, ЕКСТРАКТ ЦИМИЦИФУГИ – 25 МГ

1. SHAIKH CHATREE AND OTHER./RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL Ser. 2021 Jan; 21(11):2008.
2. JULIUS E OBIEN, JUDITH L NGONDI, CLAUDIA N MOMO, GABRIEL A AGBOR. Lipids Health Dis. 2008; 7: 12.
3. JASPREET KAUR AND OTHER. CMT Rev Ther Drug. CARRER Syst. 2021;38(5):27-51.
4. HEMAL R. AND OTHER. Ayu. 2015 Apr-Jun; 36(2): 169–173.
5. DUENPM PARISUTHIMAN AND OTHER. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2009 Mar-Apr;45(3-4):194-200.
6. ZAFFAR AZAM AND OTHER. Cells. 2023 Jan; 12(2): 216.
7. AZANTA AND OTHER. FUNCTIONAL FOODS IN HEALTH AND DISEASE 2015; 5(6):200-208.
8. JUDITH L NGONDI AND OTHER. Lipids Health Dis. 2009; 8: 7.
9. SHADHANALI MONAPARTIA, ASHIF IQBAL AND OTHER. PHARMACEUTICALS (BASEL). 2022 Mar; 15(3): 278.
10. CLARA CROSTO, RITA DE PASQUALE AND OTHER. AUGUST 2006. PHYTOTHERAPY RESEARCH 20(8):665-9.

Вироблено в Україні у відповідності до міжнародних стандартів ISO/НАССР
Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладішем та проконсультуйтеся з лікарем. ТУ У 10.8-30112347-022:2023
ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна
Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA

Інгібітори протонної помпи в лікуванні кислотозалежних захворювань

За матеріалами науково-практичної конференції

Кислотозалежні захворювання належать до найпоширеніших хвороб органів травлення і потребують антисекреторної терапії. Завдяки унікальному механізму дії, ефективності та безпеці чільне місце в схемах лікування цієї патології посідають інгібітори протонної помпи (ІПП). У квітні відбулася науково-практична конференція «Допомога лікарю та пацієнту під час війни: практичний досвід». Доцент кафедри клінічної фармації і клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету, кандидат медичних наук **Олександра Олексіївна Клекот** мала слово з доповіддю «Клініко-фармакологічні аспекти застосування омепразолу в клінічній практиці». Подаємо огляд цієї доповіді у форматі «запитання – відповідь».



О.О. Клекот

? Які фактори ризику кислотозалежних захворювань є найпоширенішими?

До кислотозалежних захворювань належать функціональна диспепсія (25-30%), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (10-30% у загальній популяції), НПЗП-гастропатія (до 15-20% у пацієнтів літнього віку), пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки (7-10% дорослого населення), синдром Золлінгера – Еллісона (до 1% пацієнтів із виразковою хворобою). Щодня в світі 30 млн осіб приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), причому 70% з них – без рецепта. До 60% хворих, які приймають НПЗП, – люди літнього віку. Від 50 до 60% госпіталізованих із кровотечами зазначають про попередній прийом НПЗП.

Згідно з висновками Міжнародного консенсусу з керівних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із гастропатією, причиною НПЗП (ICON-G, 2018), застосування цієї групи препаратів пов'язано з високим ризиком розвитку гастропатії незалежно від тривалості прийому. Всі НПЗП (незалежно від способу введення) підвищують ризик розвитку НПЗП-гастропатії. До найпоширеніших немодифікованих факторів ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії належать вік (>60 років), виразкова хвороба та пов'язані з нею ускладнення (ШКК, перфорації). До факторів ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, які можна модифікувати, належать супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та/або інших НПЗП, системних глюкокортикоїдів, антикоагулянтів / антитромбоцитарних засобів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, супутнє інфікування *H. pylori*. Водночас комбінація НПЗП з ІПП є найкращою профілактикою НПЗП-гастропатії (Hunt R. et al., 2018).

Слід зауважити, що ризик шлунково-кишкових ускладнень існує з перших днів НПЗП-терапії (Richi F. et al., 2004). Водночас характерно, що серед споживачів НПЗП рівень захворюваності на НПЗП-гастропатії на 1000 пацієнто-років знизився із 4,45 випадку в 2001 р. до 2,21 випадку в 2008 р. (Crossfield et al., 2021). Це спостереження узгоджується зі збільшенням призначень ІПП у той самий період (Ziesenis V.C. et al., 2022).

? У чому полягають переваги ІПП у лікуванні та профілактиці кислотозалежних станів?

ІПП мають виражений ефект пригнічення кислотоутворення в шлунку, забезпечують прискорення загоєння виразок та ерозій шлунка і дванадцятипалої кишки, не порушують мікроциркуляції у слизовій оболонці шлунка (СОШ) (H_2 -гістаміноблокатори збільшують ішемію в ділянці виразки), запобігають розвитку ШКК. ІПП рекомендовані при виразках, що ускладнилися кровотечею (забезпечують кращі умови для локального гемостазу).

! Також ІПП необхідні для запобігання кровотечі в хворих із НПЗП-гастропатіями, при цьому факторами ризику слід вважати наявність в анамнезі ШКК, вік >65 років, прийом високих доз НПЗП, наявність виразки в анамнезі, прийом стероїдів, варфарину, АСК.

Однак слід урахувати ризик серцево-судинних подій. За поєднання високого гастроінтестинального ризику та високого ризику серцево-судинних подій бажано уникати призначення будь-яких НПЗП і застосовувати альтернативну терапію (Frank I. et al., 2009). Важливо пам'ятати, що, згідно з дослідженнями, майже кожен третій пацієнт, котрий приймає НПЗП, має ≥ 2 фактори ризику (Smolley W. et al., 2002; Sturkenboom M. et al., 2003).

? Якою є сучасна класифікація ІПП і в чому полягає механізм антисекреторної дії цих препаратів?

ІПП класифікуються за поколіннями. Представники I покоління – омепразол, лансопразол, II покоління – пантопразол, рабепразол. ІПП негайного вивільнення – омепразол + гідрокарбонат натрію. Ізотермічні форми ІПП – езомепразол, декслансопразол. До нових ІПП належать ілапразол, тенатопразол.

За механізмом антисекреторної дії усі препарати є інгібіторами Na^+/K^+ -АТФази – це проліки, які активуються в кислому середовищі шлунка з кінцевим метаболітом сульфонамідом, який взаємодіє з активним сайтом Na^+/K^+ -АТФази і блокує виділення водневих іонів до просвіту шлунка із формуванням соляної кислоти. Етапами механізму дії ІПП є кумуляція в секреторних каналцях парієтальних клітин шлунка, активація молекули ІПП протонами кислої середовища, ковалентна взаємодія із SH-групами насоса, незворотне пригнічення кислотної продукції.

! Найвивченіший препарат серед ІПП – омепразол, його ефективність у профілактиці НПЗП-гастропатії підтверджена низкою рандомізованих клінічних досліджень (РКД).

Так, згідно з результатами дослідження OMNIUM, підтримувальна терапія омепразолом у дозі 20 мг/день у НПЗП-користувачів (ремісія в 61%) зменшувала ймовірність рецидиву виразки порівняно з мізопростолом у дозі 400 мг/день (ремісія в 48%; $p=0,001$) та плацебо (ремісія в 27%; $p<0,001$) (Hawkey C.J. et al., 1998). Дослідження ASTRONAUT: спостерігалася перевага омепразолу в дозі 20 мг/день у НПЗП-користувачів порівняно з ранітидином 300 мг/день у підтриманні ремісії (72 проти 59%; $p=0,004$) (Yeomans N.D. et al., 1998). Дослідження ORPULENT: у пацієнтів при тривалому прийомі НПЗП через 6 міс імовірність відсутності ендоскопічно позитивних виразок або ерозій становила 0,53 для омепразолу порівняно з 0,78 для плацебо (зменшення відносного ризику (ВР) на 32%; $p=0,004$); у хворих, які отримували плацебо, виразки СОШ були в 4 рази частішими (16,5 проти 3,6%), ніж у групі омепразолу (Herszenyi L. et al., 2001). Метааналіз 5 РКД: застосування ІПП у хворих із НПЗП-гастропатіями асоціювалося з нижчим ризиком ендоскопічного виявлення виразок СОШ (ВР 0,40) та дванадцятипалої кишки (ВР 0,19) порівняно із плацебо; загальна кількість ендоскопічно виявлених виразок складала 14,5% у групі ІПП і 35,6% у групі плацебо (Rostom A. et al., 2002).

Надійною опцією для пацієнтів, що застосовують НПЗП (у т. ч. АСК як антиагрегантний засіб), є омепразол, який на фармацевтичному ринку України представлений, зокрема, препаратом Омез®. Омепразол у 4 рази зменшує ризик розвитку пептичних виразок на тлі прийому НПЗП (Cullen D. et al., 1998).

Лікування препаратом Омез® має бути безперервним. Дослідження показало, що нерегулярне використання ІПП на тлі прийому низьких доз АСК, а також переривчастий прийом АСК порівняно з безперервним разом з ІПП пов'язані з підвищеним ризиком виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотеч (Hedberg J., Sundstrom J. et al., 2013).

Дослідження, засноване на даних національного реєстру Данії ($n=83$ тис. пацієнтів після інфаркту міокарда, які приймали антитромботичну терапію в 1997-2011 рр.), показало, що комбінація НПЗП + омепразол асоціюється зі зниженням ризику ШКК на 45%, тоді як комбінація НПЗП + пантопразол – зі зниженням ризику ШКК лише на 16% (Olsen A.-M. et al., 2015).

! До фармакологічних ефектів омепразолу належать гастропротекція – пригнічення протонної помпи, активація $Hsp70$ та $TGF\beta$ (Albaayit et al., 2016); протизапальна дія – зниження нейтрофільної інфільтрації (Song et al., 2016), пригнічення каспази-3 (Liu et al., 2016), а також Е-селектину (Mahmoud-Awny et al., 2015) тощо; антиоксидантна дія – пригнічення перекисного окислення ліпідів (Biswas et al., 2003), підвищення експресії супероксиддисмутази (Song et al., 2016); антиапоптогенна дія (Esteban et al., 1995), зниження мітохондріального кальцію (Muthuraman et al., 2011), білка Egr1 → підвищення експресії p53 (Reed and Quelle, 2014).

Крім значного зниження секреції соляної кислоти, в хворих із НПЗП-асоційованими виразками, ускладненими кровотечею, під впливом омепразолу достовірно збільшуються

експресія гена Bcl-2 та синтез протеїну Ki-67. Завдяки цьому обмежується апоптоз і стимулюється проліферація епітелію шлунково-кишкового тракту.

! Отже, омепразол сприяє прискоренню репарації ерозивно-виразкових уражень, спричинених прийомом НПЗП, і запобігає розвитку кровотеч (Rantanen T. et al., 2014).

Результати, отримані під час трьох проспективних епідеміологічних досліджень (>1000 отриманих результатів), свідчать про відсутність небажаного впливу омепразолу на вагітність або здоров'я плода / новонародженої дитини. Отже, Омез® можна застосовувати в період вагітності. Препарат, як омепразол, проникає у грудне молоко, проте з малою імовірністю може впливати на дитину.

Також Омез® можна застосовувати дітям віком >1 рік і масою тіла >10 кг для лікування рефлюкс-езофагіту, симптоматичного лікування печії та кислотної регургітації при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі. Дітям віком >4 роки: в комбінації з антибіотиками для лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої *H. pylori*. Дозування для дітей: ≥ 1 рік, маса тіла 10-20 кг – 10 мг 1 р/добу (за потреби дозу можна підвищити до 20 мг 1 р/добу); ≥ 2 роки, маса тіла >20 кг – 20 мг 1 р/добу (за потреби дозу можна підвищити до 40 мг 1 р/добу).

! Слід зазначити, що при виробництві препарату Омез® використовується сучасна технологія покриття Eudragit L100-55, яка забезпечує послідовне вивільнення омепразолу та високу однорідність пелет, їхньої маси та покриття.

? У клінічній практиці часто постає таке запитання: чи можна використовувати ІПП у пацієнтів із коморбідними станами, які застосовують клопідогрель? Чи впливають ІПП на ризик розвитку новоутворень?

– Аналіз *ex vivo* продемонстрував пригнічення антиагрегантної активності клопідогрелю внаслідок застосування ІПП, хоча клінічна значущість цієї лікарської взаємодії є суперечливою (Focks J. et al., 2012). Генетичний поліморфізм CYP2C19, ймовірно, впливає на ефективність клопідогрелю та зумовлює підвищення ризику серцево-судинних подій (Simon N. et al., 2015), тому Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) рекомендовано уникати одночасного застосування омепразолу чи езомепразолу з клопідогрелем.

Метааналіз 7 досліджень за участю 546 199 пацієнтів продемонстрував відсутність переконливих даних про зв'язок між використанням ІПП і раком підшлункової залози (Laoveeravat P. et al., 2020), а метааналіз 9 досліджень за участю >1 млн пацієнтів продемонстрував відсутність статистично значущого зв'язку між використанням ІПП і колоректальним раком (Ma T. et al., 2020). Водночас дослідження показали, що ІПП мають протипухлинну активність і є модифікаторами мікрооточення пухлини, модуляторами хіміорезистентності пухлин (Spugnini E.P., Fais S., 2020).

! Отже, поряд із доведеними перевагами в лікуванні та профілактиці кислотозалежних захворювань ІПП мають низку корисних ефектів, які наразі активно вивчаються. Омепразол має потужну доказову базу і характеризується добрим профілем безпеки.

Підготував **Олександр Соловійов**

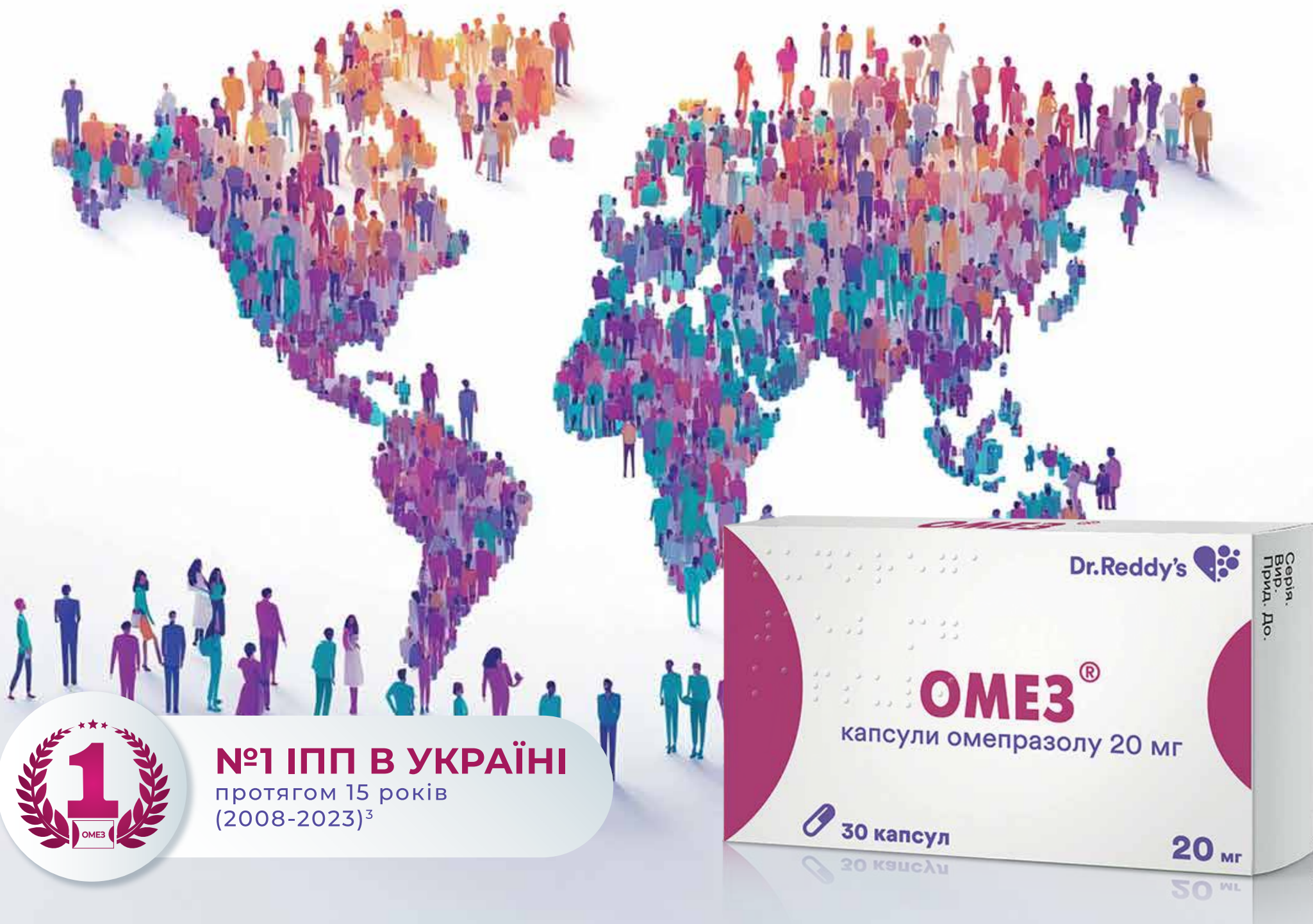
Стаття підготовлена за сприяння компанії «Др. Редді'с». Містить інформацію про лікарський засіб, призначену для медичних і фармацевтичних працівників, яка також наведена в супутньому інфоблоці. OZ-24-10-2024-Rx1-7.4.

ОМЕЗ

25

РОКІВ
ДОСВІДУ
В УКРАЇНІ¹

БРЕНД ГЕНЕРИЧНОГО **ОМЕПРАЗОЛУ №1**
У 75 КРАЇНАХ СВІТУ² ПРОТЯГОМ 2018-2023 РР.



№1 ІПП В УКРАЇНІ
протягом 15 років
(2008-2023)³

¹Відповідно до постанови КМУ від 27.04.1998 р. № 569 видано реєстраційне посвідчення № П.12.99/01208 від 23.12.1999 р. для лікарського засобу ОМЕЗ®, капсули 20 мг, № 30.

²За даними IQVIA, MIDAS Database, за 5-річний період, по березень 2023 року включно; (5MAT Mar 2023). Серед брендovаних генеричних омепразолів на світовому ринку, в упаковках. Листи підтвердження IQVIA від: 08.06.2023, 22.06.2022, 05.08.2021, 22.01.2021, 02.03.2020, 31.10.2019, 13.02.2019, 19.01.2018, 18.09.2018 на основі екстраполяції даних бази MIDAS компанії IQVIA, отриманих для виборки з 75 країнах та територій світу. Розрахунки можуть містити статистичну похибку

³Листи-підтвердження №№533-548 Проксіма Рісерч Інтернешнл від 11 липня 2024; серед брендів омепразолу, в уп. та грн, в роздрібному сегменті, за 2008-2023 рр., за даними бази даних, що є аналітичним продуктом компанії Проксіма Рісерч Інтернешнл.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ® **Склад:** 1 капсула містить омепразолу 20 мг; допоміжні речовини: маніт (Е 421); лактоза, моногідрат; натрію лаурилсульфат; динатрію гідрофосфат; цукроза;гіпромелоза; метакрилатний сополімер (тип С); натрію гідроксид; макрогол; тальк; титану діоксид (Е 171); склад капсули: желатин, метилпарагідроксibenзоат (Е 218), пропілпарагідроксibenзоат (Е 216), кармоїзин (Е 122). **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТС А02В С01. **Фармакологічні властивості.** Омепразол, рацемічна суміш двох енантіомерів, знижує секрецію кислоти шлункового соку завдяки цільовому механізму дії. Це специфічний інгібітор шлункової протонної помпи у парієтальних клітинах. Він швидко діє та встановлює контроль над пригніченням секреції кислоти шлункового соку при дозуванні 1 раз на добу. **Показання.** Для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів категорії ризику; для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептичній виразці у комбінації з відповідними антибіотиками; для лікування гастроєзофагеальної хвороби, у т. ч. рефлюкс-езофагіту; для довготривалого лікування пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою; для лікування синдрому Золлінгера Еллісона. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними ефектами є головний біль, абдомінальний біль, запор, діарея, здуття живота та нудота/блювання. З боку систем: крові та лімфатичної, імунної, метаболізму та травлення, психіки, нервової системи, органів зору, органів слуху та рівноваги, дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння, шлунково-кишкового тракту, печінки та жовчовивідних шляхів, шкіри та підшкірних тканин, опорно-рухового апарату, нирок та сечовивідних шляхів, статевій системі та молочних залоз. Загальні порушення: дискомфорт, нездужання, периферичний набряк, посилене потовиділення. Інші побічні реакції з боку органів та систем органів. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом. **Упаковка.** По 10 капсул у стрипі або блістері, по 3 стрипи або блістери у коробці. **Виробник.** «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія. Р.П. №UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України №1212 від 30.05.2019. Строк дії - необмежений.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників.

Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Не є рекламою.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173

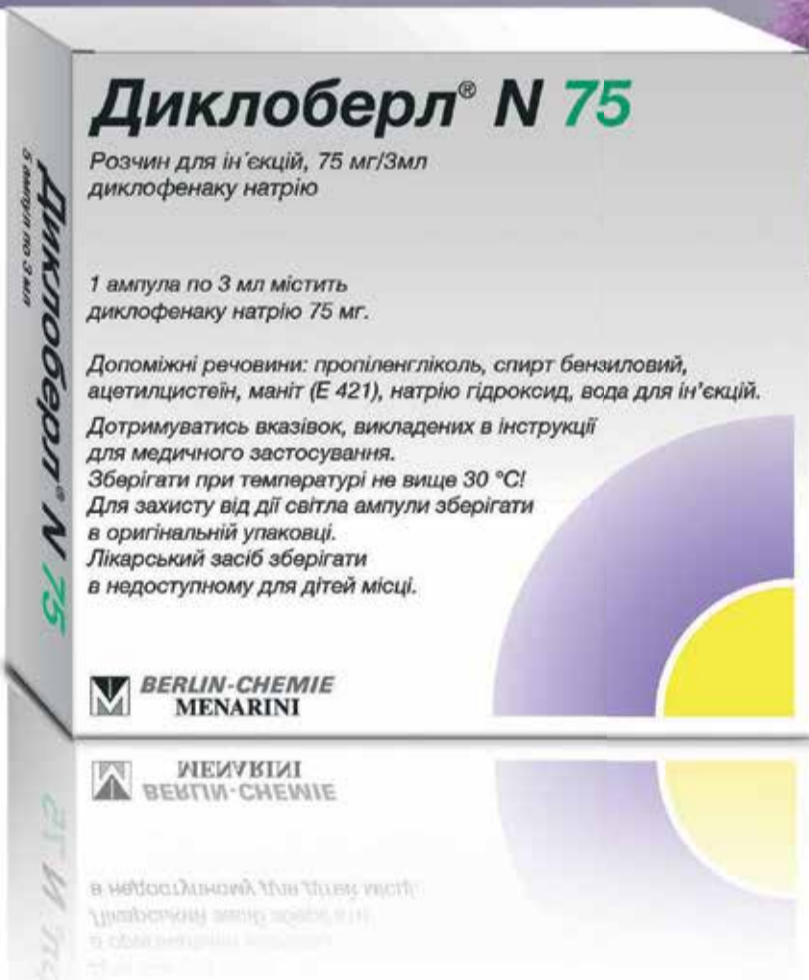
OZ-09.09.2024-Rx1-7.1

Dr.Reddy's



Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК
№1 В УКРАЇНІ**
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹



АМПУЛИ СИСТЕМИ ОРС (ONE-POINT

✓ CUT) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ!²

В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА

✓ КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{2*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N 75.

Склад: Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію). Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Показання. Диклоберл® N 75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колики; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV).

Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. Дорослі. Лікування Диклоберлом® N 75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. Діти. Диклоберл® N 75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотоку (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N 75 №657 від 07.04.2023. Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського

засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.

Виробник. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N 75 №1562 від 08.07.2020).

* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції UA-DIC-02-2024-V1-Print. Затверджено 07/02/2024



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**