



Доктор медичних наук, професор
Ірина Князькова



Лікарські рослини
при захворюваннях
шлунково-кишкового
тракту

Читайте на сторінці 16



UEG Week 2024:
основні події
наймасштабнішого
гастроентерологічного
конгресу

Читайте в рубриці
Гастроентерологія
на сторінці 10



Головний біль
під час вагітності
та в післяпологовому
періоді

Читайте на сторінці 28

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 АІС-групі М01А Х17 «Німесулід» за період кварталів 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmTrack»/«ФармаСтандарт» компанії «Proxima Research».

2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.

* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. 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 зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. Протипоказання. Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПВС або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Також порушення функцій нирок, порушення функції печінки та ін. Побічні дії. Запаморочення, наблизькість артеріального тиску, диспнея, гіпотермія та ін. Виробник. Пабраторіос Менаріні С.А./Laboratorios Menarini S.A. Місцезнаходження. Альфонс XII, 587, Бадальона, 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®, затвердженої наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. МР/А/9855/01/01.

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

Код UA-NIM-03-2023-V1-orig. Дата затвердження 29.05.2023.



Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення.²

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.

МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Склад: діюча речовина: порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® капсули 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® капсули 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® капсули 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® капсули 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією² для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 No 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

¹Eurand Minitabs - the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med.2010;40(2):21-8. ²Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України No 527 від 25.02.2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02. UA-Mez-02-2024-V1_press. Затв. 23.02.2024.

ВИРОБНИК - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» - м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Клінічні ознаки, можливості діагностики та ефективного лікування порушень зовнішньої секреції підшлункової залози

За матеріалами науково-практичної конференції
«Третя національна школа терапевтів України»



О.В. Швець

11-13 вересня в Києві у змішаному онлайн- та офлайн-форматі відбулася Третя національна школа терапевтів України. Впродовж 3 днів роботи медичного форуму провідні вітчизняні та закордонні фахівці представили доповіді на дуже актуальні теми. Так, у ході 20 наукових сесій розглянуто сучасні аспекти діагностики та лікування внутрішньої патології, надання терапевтичної допомоги в умовах воєнного стану, кардіологічні клінічні випадки, ураження нервової системи, питання діагностики і лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), надання допомоги коморбідним пацієнтам із гастроентерологічною патологією, підходи до діагностики й лікування захворювань печінки. Завідувач кафедри громадського здоров'я та нутриціології Національного університету біоресурсів і природокористування України, президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець розповів про клінічні ознаки, можливості діагностики й ефективного лікування порушень зовнішньої секреції підшлункової залози (ПЗ).

Експерт розпочав свою доповідь з того, що нагадав основні фізіологічні факти щодо роботи ПЗ. У відповідь на вид і запах їжі, потрапляння шлункового соку до дванадцятипалої кишки відбувається стимуляція секреції панкреатичного соку. В середньому за добу виробляється до 1,5 л насиченого ферментами панкреатичного соку, в якому містяться протеази, ліпаза, α -амілаза, бікарбонати. Водночас ендокринна функція ПЗ є критично важливою для життя людини. Орган має ≈ 1 млн острівців, продукує низку гормонів, зокрема інсулін. Вивільнення гормонів до кровотоку обумовлює регуляцію метаболізму, глікемії, екзокринної функції.

Зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) ПЗ визначається як неадекватна продукція та постачання ферментів ПЗ відповідно до об'єму споживаних страв, щоб задовільнити потреби в поживних речовинах. ЗСН ПЗ може бути компенсована замісною ферментною терапією (ЗФТ).

ЗСН ПЗ розподіляється на порушення ацинарної функції, тобто недостатня секреція панкреатичних ферментів, і порушення функції епітелію протоків – зниження продукції бікарбонату натрію [1]. Спектр панкреатичної та екстрапанкреатичної патології, що спричиняє ЗСН ПЗ, включає цукровий діабет (ЦД), рак ПЗ, панкреатит, муковісцидоз, хірургічні втручання, запальні захворювання кишечника, целиацію тощо. Порушення зовнішньої секреції ПЗ небезпечні через імовірність розладу нутритивного статусу, виникнення мальнутриції, яка може ускладнюватися багатьма інфекційними та неінфекційними патологічними станами, і дуже часто саме її наслідки є причиною смерті пацієнтів [2].

Однією із причин ЗСН ПЗ є хронічний панкреатит (ХП). Ранні ознаки цього захворювання – диспепсія (домінуювальний біль, без чіткого зв'язку із вживанням їжі; інгібітори протонної помпи при цьому малоефективні) та хронічна діарея (зниження маси тіла, низькі показники вмісту нутрієнтів у крові). Пізніми ознаками є ЦД (нормальний індекс маси тіла (ІМТ), зниження маси тіла на момент установлення діагнозу, погана відповідь на пероральні антигіперглікемічні засоби). Найчастіше можна запідозрити ХП за наявності таких факторів

Тести	Назва тесту	За	Проти
Прямі	Ендоскопічні панкреатичні функціональні тести	Золотий стандарт оцінки функції ПЗ Надійний метод діагностики легкої та помірної ЗСН ПЗ	Інвазивність, висока вартість, виконується у спеціалізованих центрах, не стандартизовані
	^{13}C -тригліцеридний дихальний тест	Висока чутливість при помірній та тяжкій ЗСН ПЗ Можливість оцінки ефективності ЗФТ	Обмежена чутливість при легкій ЗСН ПЗ Потребує стандартизації Займає багато часу
Непрямі	ФПЕ-1	Висока чутливість при помірній / тяжкій ЗСН ПЗ, корелює з результатами інших тестів на ЗСН ПЗ, широко доступний. Не потребує коригування дієти або відміни ЗФТ	Обмежена чутливість при легкій / помірній ЗСН ПЗ, може мати хибнопозитивний результат при рідких випорожненнях

Фенотип		Етіологія		
Втрата маси тіла	Зниження ІМТ	Втрата м'язової маси	Зменшення їжі або засвоєння нутрієнтів	Запальний стан
>5% протягом останніх 6 міс; >10% протягом останніх >6 міс	<20 кг/м ² для віку <70 років або <22 кг/м ² для віку ≥ 70 років	Зменшення, підтвержене валідованим методом оцінки складу тіла (біоімпеданс, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія)	$\leq 50\%$ від енергетичних потреб протягом >1 тиж, або будь-яке зменшення протягом >2 тиж, або будь-яка хронічна патологія ШКТ, що погіршує абсорбцію	Гостре захворювання / травма або хронічне захворювання

Примітка: для діагнозу мальнутриції потрібен 1 критерій фенотипу + 1 етіологічний.

ризиком, як надмірне вживання алкоголю, куріння, сімейний анамнез захворювань ПЗ, автоімунна патологія.

Важливим є розуміння діагностичної точності методів візуальної діагностики, тому що саме вона є основою підтвердження або виключення цього захворювання. Встановлено найкращі показники чутливості та специфічності для ендосонографії та ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Так, чутливість цих методів становить 81 та 82% відповідно [3]. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, комп'ютерна томографія дозволяють дещо пізніше виявити запалення в ПЗ і передусім через зміни протоків, їхнього діаметру тощо. Метод ультрасонографії має нижчу чутливість – 67%, але водночас високу специфічність – 98%. На ультрасонографії можна побачити ознаки панкреатиту лише на пізніх стадіях, коли наявні кальцинати, тому значна частина легких випадків може бути пропущена. Отже, вибір методу візуалізації необхідно робити з урахуванням інвазивності, місцевої доступності, досвіду та вартості.

Слід розуміти особливості природного перебігу панкреатиту, адже безсимптомна фаза захворювання може тривати до 10-20 років. У цей період людина продовжує вести нездоровий

спосіб життя, вживає надмірну кількість алкоголю, курить, після чого починають відбуватися напади гострого панкреатиту. Наразі не припиняється дискусія щодо того, чи є гострий та ХП одним і тим самим захворюванням. Більшість експертів схиляються до того, що це одне захворювання: спочатку спостерігають напади гострого панкреатиту (рецидивувальні атаки зі значною варіабельністю в періодичності), потім – прояви ХП. При формуванні хронічного статусу спочатку домінує абдомінальний біль, після чого приєднуються ЗСН ПЗ і так званий ЦД 3 типу. Все це спостерігається вже через десятиліття після того, як дебютувало захворювання.

Панкреатична секреція страждає внаслідок або того, що відбувається заміна ацинарного апарату сполучною тканиною, або низької продукції холецистокініну. Також через зміни середовища ШКТ може бути недостатня активність ферментів, які продукуються в більшій кількості. Зменшення активності ферментів у дванадцятипалій кишці погано впливає на перетравлення їжі, що зумовлює мальдигестію та мальабсорбцію ключових нутрієнтів.

ЗСН ПЗ проявляється насамперед стеатореєю і симптомами мальнутриції. Клінічними наслідками

(як частково зазначено вище) є порушення нутритивного статусу (зниження ІМТ, зменшення м'язової маси, зниження рівня нутрієнтів у крові), системні ускладнення (імунodefіцит, інфекції, остеопороз, серцева недостатність). Для ХП і раку ПЗ характерні наявність ЗСН ПЗ, тяжкий больовий синдром, підвищення ризику госпіталізацій, втрата маси тіла, кахексія.

В діагностиці ЗСН ПЗ необхідна наявність 2 із 3 таких критеріїв: симптоми мальдигестії, порушення рівня фекальної панкреатичної еластази (ФПЕ)-1 (зручний, широкодоступний та найчастіше використовуваний тест). Показники норми ФПЕ-1, які видають у висновках української лабораторії, можуть не повною мірою відображати всі нюанси стану пацієнта. Вважають, що рівень ФПЕ-1 <100 мкг/г свідчить про тяжку ЗСН ПЗ, 100-200 – помірну, 200-500 – ймовірну; при рівні >500 мкг/г ЗСН ПЗ малоймовірна. Але цей метод не є достатньо точним; показник може виявлятися іншим під час повторного аналізу в іншій лабораторії або змінюватися із часом. Отже, лише при показнику ФПЕ-1 >500 мкг/г можна бути впевненим, що зовнішньосекреторна функція ПЗ є достатньою. Серед додаткових тестів – ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест, який наразі в Україні не проводять. Усі тести виявлення ЗСН ПЗ мають свої переваги та недоліки, представлені в таблиці 1.

Ендокринну функцію визначають випадковим визначенням глікемії, глікованого гемоглобіну. Якщо говорити про ЦД 3 типу, потрібно мати візуальну картину ХП.

Говорячи про порушення нутритивного статусу пацієнтів із ЗСН ПЗ, Олег Віталійович навів дані Глобальної експертної ініціативи з проблем мальнутриції (Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM), яка в своїх документах детально описує, як проводити скринінг ризику мальнутриції, зокрема із застосуванням валідованого інструменту скринінгу MAST (як установлювати та підтверджувати діагноз і оцінювати тяжкість стану) [4]. Діагностичні критерії мальнутриції представлені в таблиці 2.

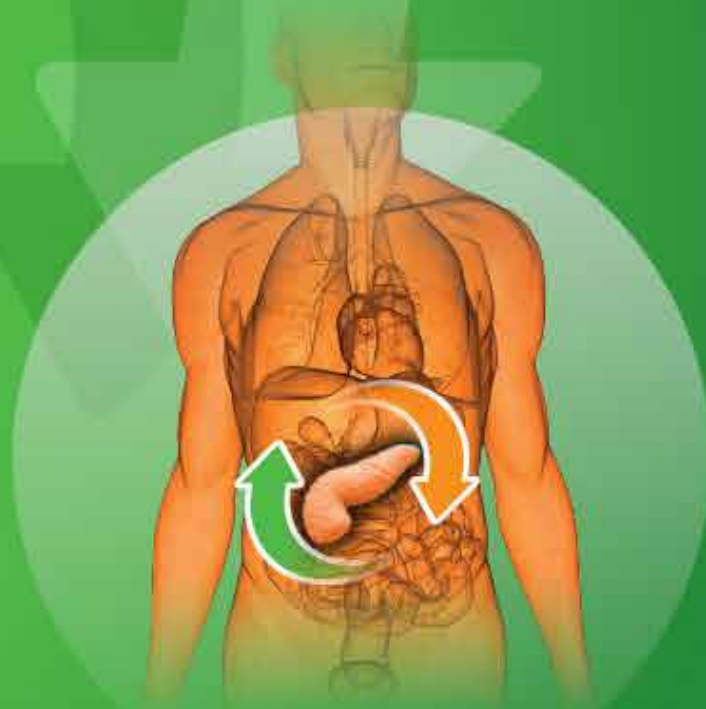
Продовження на стор. 7.



Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_01_2024_V1_Print.
Затверджено до друку: 27.11.2024.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг² / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Інформація про рецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарські засоби ОЛТАР 2 мг / ОЛТАР 3 мг РП № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03 та ОЛТАР 4 мг / ОЛТАР 6 мг РП № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

Діяча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 2/3/4/6 мг (відповідно). **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів, інсулінозалежний діабет, діабетична кома, діабетичний кетоацидоз, тяжкі порушення функції нирок або печінки, період вагітності та годування груддю. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. Даних щодо безпеки та ефективності у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. **Побічні реакції.** Клінічно значущі (рідко і дуже рідко): гіпоглікемічні реакції, реакції гіперчутливості з розвитком диспное, артеріальної гіпотензії та шоку, порушення з боку травного тракту та гепатобіліарної системи. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза - 1 мг глімепіриду на добу. Якщо корекція рівня глюкози у крові недостатня, то дозу поетапно слід підвищувати до 2 мг, 3 мг або 4 мг на добу з інтервалами в 1-2 тижні під контролем рівня глюкози у крові. Рекомендована максимальна доза - 6 мг на добу. Вживати безпосередньо перед або під час їжі, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.

1. Svacina S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонілсечовини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Гліметірид у сучасному веденні цукрового діабету: фармакологічні переваги та клінічне застосування

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – комплексне захворювання, на розвиток якого впливають різноманітні генетичні та зовнішні фактори. Важливу роль у його прогресуванні відіграє недостатність β -клітин підшлункової залози, які поступово втрачають здатність ефективно підтримувати рівень інсуліну [1, 2]. Цей процес відбувається в кілька етапів: початкова схильність (генетика, внутрішньоутробний вплив, харчування в перші місяці життя), період адаптації (тимчасове збільшення маси β -клітин у відповідь на інсулінорезистентність) і власне недостатність із симптомами [2]. Хронічна гіперглікемія утворює хибне коло, яке не лише погіршує стан β -клітин, а й підвищує ризик ускладнень і смерті, пов'язаних із діабетом [3-5]. Саме тому ефективний контроль глікемії на ранніх стадіях захворювання є критично важливим для зниження ризику цих ускладнень у довготривалій перспективі [6, 7].

Похідні сульфонілсечовини (ПСС) – пероральні протидіабетичні препарати, які вже понад 60 років є важливою складовою фармакотерапії ЦД 2 типу завдяки своїй здатності стимулювати вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози. У такий спосіб вони полегшують наслідки дисфункції β -клітин і сприяють досягненню цільового глікемічного контролю. До переваг зазначених препаратів належать висока антигіперглікемічна активність, добра довготривала переносимість та економічна доступність [8-11]. Цей огляд присвячений гліметіриду – ПСС третього покоління з унікальними фармакологічними властивостями – в аспекті сучасних підходів до ведення пацієнтів із ЦД 2 типу.

Критична роль раннього та довготривалого глікемічного контролю

Традиційно ведення ЦД 2 типу передбачало поетапний підхід, коли новий препарат додавали до вже наявної схеми лікування. Однак на сьогодні накопичено достатньо доказів на користь проактивнішої стратегії, за якої комбінацію цукрознижувальних засобів призначають уже з моменту встановлення діагнозу [12].

Раннє застосування комбінацій препаратів дозволяє досягти кращого контролю рівня глюкози порівняно з монотерапією окремими препаратами, тому комбіноване лікування рекомендоване для пацієнтів, у яких рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) перевищує цільовий показник на $>16,3$ ммоль/моль ($>1,5\%$) на момент діагностики (тобто ≥ 70 ммоль/моль, або $>8,5\%$, для більшості пацієнтів) [12]. У спільних європейських та американських настановах (ADA/EASD), зокрема, зазначено, що в молодих дорослих із ЦД 2 типу слід прагнути негайного і стійкого глікемічного контролю, орієнтуючись на рівень $HbA_{1c} < 53$ ммоль/моль (7%) або навіть нижче [13]. Це забезпечує найкращу можливість уникнути ускладнень діабету протягом життя. Крім того, патофізіологія мікро- та макросудинних ускладнень має більше спільного, ніж колись вважали, що свідчить про можливість зменшення макросудинних ускладнень у довготривалій перспективі завдяки профілактиці мікросудинних порушень [14].

Раннє застосування комбінацій цукрознижувальних засобів виглядає особливо доцільним, якщо зважати на багатофакторний характер ЦД 2 типу [15]. Комбінована терапія дозволяє не тільки швидше досягти цільових показників HbA_{1c} , а й ефективніше впливати на різні патофізіологічні аспекти захворювання, що стає визначальним фактором у попередженні ускладнень. Рациональним компонентом такого підходу є призначення гліметіриду, який завдяки своїм фармакологічним властивостям здатен оптимально доповнити комбіноване лікування.

Похідні сульфонілсечовини: класифікація та механізми дії

Похідні сульфонілсечовини поділяють на три покоління, кожне з яких відрізняється за фармакологічними характеристиками, ефективністю та профілем безпеки [16].

До першого покоління належать такі препарати, як толбутамід, хлорпропамід і толазамід. Це найстаріші ПСС, розроблені в 1950-х роках. Вони мали низьку селективність дії, що призвело до до вищого ризику гіпоглікемії та частіших побічних ефектів, зокрема з боку кардіоваскулярної системи.

До другого покоління відносять глібенкламід, гліпізид і гліклазид. Ці ПСС мають вищу селективність дії та ефективні в нижчих дозах. Гліклазид і гліпізид випускаються також у формі з модифікованим вивільненням (MR); це сприяє поступовому всмоктуванню та стабільнішому контролю рівня глюкози, але може мати й певні недоліки.

Єдиним ПСС третього покоління є гліметірид – найновіший і найсучасніший представник цього класу, який став доступним у 1990-х роках. Гліметірид відрізняють покращений профіль безпеки завдяки високій селективності до рецепторів β -клітин підшлункової залози, подвійний механізм дії, справжня (обумовлена властивостями молекули, а не лікарською формою) тривала дія, низький ризик гіпоглікемії, відсутність збільшення маси тіла та низка корисних позапанкреатичних ефектів [17].

Загальний механізм дії ПСС полягає в стимуляції секреції інсуліну з β -клітин підшлункової залози шляхом блокування АТФ-залежних калієвих каналів, що веде до деполіризації клітинної мембрани та виділення інсуліну (рис. 1) [18]. Через це ПСС ефективні тільки в пацієнтів з ЦД 2 типу, у яких збережена функція β -клітин.

Гліметірид у веденні ЦД 2 типу

Контроль глікемії

Максимальна цукрознижувальна активність і рівень інсуліну у хворих на ЦД 2 типу досягаються через 2-3 години після прийому гліметіриду. Дія триває до 24 годин, тому режим прийому

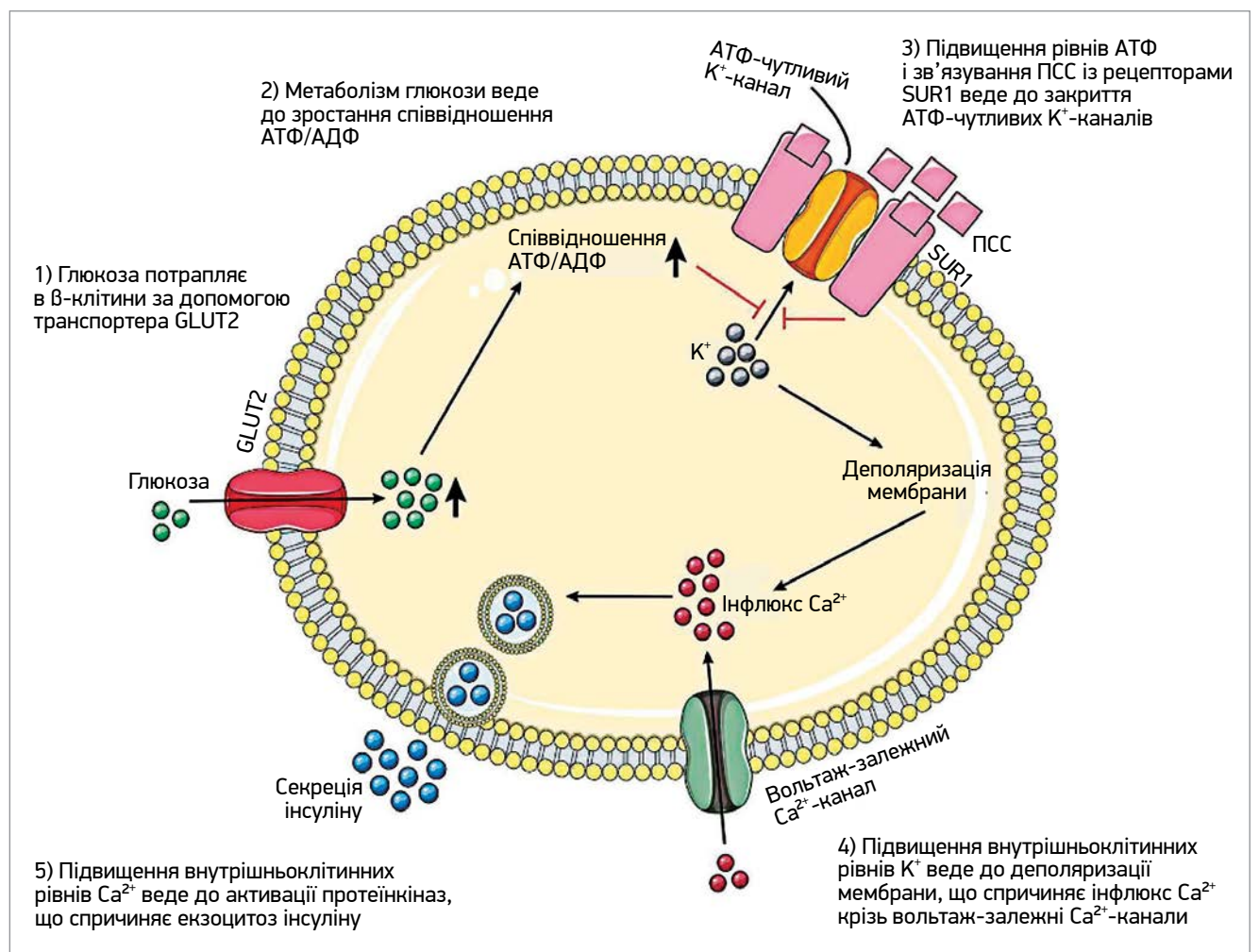


Рис. 1. Схематичне зображення механізму дії ПСС на β -клітину підшлункової залози (адаптовано за Hendriks A.M. et al., 2019)

1 р/добу дозволяє ефективно контролювати глікемію. Гліметірид можна приймати безпосередньо перед сніданком або під час нього з однаковими результатами [35].

Цукрознижувальна ефективність гліметіриду в монотерапії (зниження HbA_{1c} на 1,5-2%) подібна до такої метформіну та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) і краща, ніж у нових препаратів – інгібіторів натрійзалежного контранспортера глюкози 2 (НЗКТГ-2; зниження HbA_{1c} на 0,5-1,0%) та інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4; зниження HbA_{1c} на 0,4-0,9%) [27-32].

Подвійний механізм дії та позапанкреатичні ефекти

Крім стимуляції секреції інсуліну β -клітинами, гліметірид також помітно підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну. Ця дія може проявлятися завдяки таким механізмам:

- вплив на транспортери глюкози (GLUT4): гліметірид активує сигнальний шлях інсуліну в м'язовій та жировій тканині, стимулюючи переміщення транспортерів глюкози GLUT4 на поверхню клітин. Це сприяє ефективнішому захопленню глюкози периферичними тканинами [19];
- збільшення активності ферментів, які беруть участь у метаболізмі глюкози: гліметірид стимулює активність гексокінази та піруваткінази, що посилює процес утилізації глюкози в клітинах [20];
- вплив на рецептори інсуліну: гліметірид може сприяти підвищенню чутливості інсулінових рецепторів периферичних тканин, що також підвищує ефективність внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [21]. Це сприяє поліпшенню засвоєння глюкози без необхідності надмірного вивільнення інсуліну з підшлункової залози.

Крім того, гліметірид має низку корисних позапанкреатичних ефектів: антиагрегантний (інгібує агрегацію тромбоцитів сильніше, ніж гліклазид); ендотелій-протекторний (стимулює

продукування оксиду азоту ендотеліальними клітинами судин); антихолестеринемічний (зменшує зростання атеросклеротичної бляшки; підвищує рівень адипонектину); антиішемічний (полегшує ішемічне прекодиціювання міокарда), антиоксидантний (зменшує рівні пероксидів і малонового альдегіду в умовах гіперглікемії) [22-26].

Кардіоваскулярна безпека

У настановах ADA/EASD гліметірид відзначено як єдиний представник класу ПСС із доведеною кардіоваскулярною безпекою [13]. Підґрунтям для такого висновку стали результати великого ($n=6033$) рандомізованого контрольованого дослідження CAROLINA, в якому гліметірид порівнювали з інгібітором ДПП-4 лінагліптіном – кардіоваскулярно нейтральним протидіабетичним препаратом (за даними дослідження CARMELINA [36]). Отже, в дослідженні CAROLINA не було виявлено різниці в частоті серйозних несприятливих кардіоваскулярних подій у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком, які отримували гліметірид або лінагліптин. Первинна кінцева точка (смерть від кардіоваскулярних захворювань, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт) спостерігалася в 356 із 3023 учасників (11,8%) у групі лінагліптину та в 362 із 3010 (12,0%) у групі гліметіриду ($p=0,76$) [37].

Нещодавнє дослідження W. He та співавт. також продемонструвало, що в пацієнтів із ЦД 2 типу та хронічною серцевою недостатністю тривале безперервне лікування гліметіридом пов'язане зі зниженням кардіоваскулярної смертності та частоти госпіталізацій. Особливо відчутний позитивний вплив на прогноз відзначено у хворих зі збільшеним >50 мм лівим шлуночком і попередньо досягнутим контролем глікемії ($HbA_{1c} < 8\%$) [38].

Продовження на стор. 6.

Глімепірид у сучасному веденні цукрового діабету: фармакологічні переваги та клінічне застосування

Продовження. Початок на стор. 5.

Вплив на масу тіла

Більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають надлишкову масу тіла [39]; її зниження веде до значного покращення клінічних і метаболічних профілів, у т. ч. сприяє досягненню цільового рівня HbA_{1c} . Ефект набирання маси тіла вважають недоліком класу ПСС, а також тiazолідиндіонів та інсуліну. Проте порівняльні дослідження свідчать, що глімепірид не впливає на масу тіла пацієнтів із ЦД [40]. Кілька спостережних когортних досліджень навіть показали втрату маси тіла при застосуванні глімепіриду. Так, в одному дослідженні було зареєстровано середню втрату маси тіла на 3 кг після 1-5 років лікування глімепіридом [41]. В іншому дослідженні при лікуванні глімепіридом пацієнти позбавилися 2,2 кг протягом 8 тижнів [42].

Остаточного пояснення нейтральності глімепіриду щодо маси тіла нема, проте її пов'язують з ощадливою стимуляцією секреції інсуліну та позапанкреатичними ефектами [17]. Для пацієнтів із ЦД 2 типу це додаткова перевага як з естетичної точки зору, так і в аспекті довготривалих клінічних наслідків, адже нормалізація маси тіла – це, зокрема, усунення важливого фактора кардіоваскулярного ризику.

Зменшений ризик гіпоглікемії

Гіпоглікемія є потенційно небезпечним для життя станом та однією з найпоширеніших побічних реакцій, пов'язаних із ПСС. Однак глімепірид асоціюється з нижчою частотою гіпоглікемії порівняно з іншими ПСС завдяки своїм фармакологічним особливостям.

По-перше, глімепірид селективно взаємодіє з рецепторами сульфонілсечовини типу 1 (SUR1) на β -клітинах підшлункової залози [38]. Це дозволяє прицильніше стимулювати секрецію інсуліну в умовах гіперглікемії, зменшуючи стимуляцію секреції інсуліну на тлі нормального або низького рівня глюкози.

По-друге, глімепірид має двофазний вплив на секрецію інсуліну: викликає початковий швидкий викид інсуліну (подібний до фізіологічного), а потім спричиняє поступову, контрольовану стимуляцію секреції інсуліну, яка адаптується до рівня глюкози в крові [43]. Це забезпечує м'якший і стабільніший контроль глікемії, без надмірних коливань рівня інсуліну.

Зрештою, глімепірид додатково підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, що дозволяє організму ефективніше використовувати інсулін, знижуючи потребу в надмірній його секреції [17].

Ще одним ПСС із низьким ризиком гіпоглікемії вважають гліклазид MR. Проте в нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що в пацієнтів старшого віку спостерігається підвищена частота тяжкої гіпоглікемії при застосуванні гліклазиду MR порівняно з глімепіридом [44]. Гліклазид MR також асоціювався зі значно вищим ризиком тяжкої глікемії, що потребувала невідкладної госпіталізації, вищим ризиком переломів, невідкладної госпіталізації з кардіоваскулярних причин і повторних невідкладних госпіталізацій. Одне з можливих пояснень – недолік форми з модифікованим вивільненням: у пацієнтів із порушеннями травлення чи зміненою моторикою кишечника (зокрема, при гастропарезі – частому ускладненні діабету) швидкість і рівень всмоктування гліклазиду з MR-форми можуть змінюватися [45], що, своєю чергою, може призводити до коливань рівнів препарату в крові та менш контрольованого ефекту.

Прихильність до лікування та фармакоекономічний аспект

Глімепірид поєднує високу ефективність у зниженні рівня глюкози, безпеку та доступність за ціною, тому в багатьох випадках може бути раціональною альтернативою іншим, навіть сучаснішим протидіабетичним препаратам. Пероральний шлях застосування, а також схема дозування 1 р/день забезпечують кращу прихильність пацієнтів до лікування [46].

У дослідженні GRADE пацієнтів із ЦД 2 типу розподілили на чотири групи для лікування глімепіридом, ситагліптіном, ліраглутидом або інсуліном ларгін на додаток до метформіну. Результати показали, що протягом першого року лікування ліраглутид і глімепірид були найефективнішими щодо утримання рівня $HbA_{1c} < 7\%$ [47]. А після 4 років терапії не було відмінностей за частотою мікросудинних ускладнень залежно від виду втручання [48]. Не спостерігали також істотних відмінностей щодо ризику розвитку серйозних несприятливих кардіоваскулярних подій, менш значущих несприятливих кардіоваскулярних подій чи смерті в досліджуваних групах. Отже, з урахуванням співвідношення ефективності, безпеки, вартості та зручності застосування, а також беручи до уваги відсутність суттєвих відмінностей щодо впливу на жорсткі кінцеві точки найраціональнішим із фармакоекономічного погляду вбачається додавання до метформіну саме глімепіриду.

Клінічні сценарії застосування

Глімепірид може використовуватися у веденні осіб із ЦД 2 типу в різних клінічних ситуаціях, які залежать від рівня HbA_{1c} , наявності супутніх захворювань, відповіді на інші цукрознижувальні препарати, а також індивідуальних потреб пацієнта. Нижче наведені основні сценарії застосування глімепіриду відповідно до сучасних настанов [13].

1 Монотерапія. Глімепірид може бути призначений у вигляді монотерапії для пацієнтів, які не досягають цільового рівня глікемічного контролю тільки за рахунок модифікації способу життя. Монотерапія глімепіридом є доцільною для пацієнтів із помірним підвищенням HbA_{1c} (зазвичай до 1,5% від цільового рівня) та відсутністю значних кардіометаболічних ризиків.

2 Комбінація з метформіном. Найпоширенішою комбінацією для пацієнтів із ЦД 2 типу є поєднання глімепіриду з метформіном. Цей підхід рекомендований для пацієнтів, у яких глікемічний контроль на тлі монотерапії метформіном недостатній. Метформін знижує інсулінорезистентність і пригнічує продукцію глюкози печінкою, натомість глімепірид посилює секрецію інсуліну. Це забезпечує синергічний ефект, що дозволяє досягти кращого глікемічного контролю з мінімальним ризиком гіпоглікемії та зниженням впливу на масу тіла.

3 Потрійна терапія (глімепірид, метформін та інший препарат). Для пацієнтів, які не досягають цільового рівня HbA_{1c} на фоні двокомпонентної терапії (глімепірид + метформін), доцільним є додавання третього препарату іншого класу, наприклад інгібітора ДПП-4, агоніста рецепторів ГПП-1 або інгібітора НЗКТГ-2. Така потрійна терапія забезпечує комплексний підхід до лікування, впливаючи на кілька механізмів гіперглікемії одночасно (завдяки стимуляції секреції інсуліну, зниженню інсулінорезистентності, зменшенню реабсорбції глюкози в нирках). Це дозволяє знижувати HbA_{1c} до цільового рівня з мінімізацією ризиків побічних ефектів.

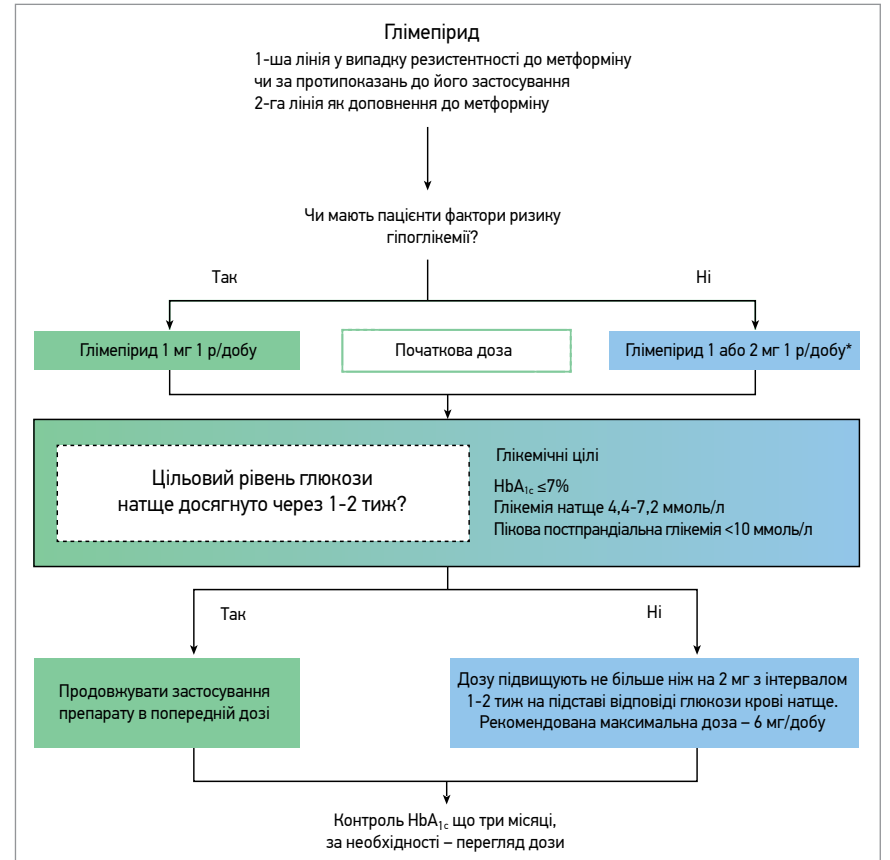


Рис. 2. Алгоритм початку терапії та титрування дози глімепіриду

Примітка: * за рекомендацією FDA. В Україні, відповідно до інструкції із застосування лікарського засобу Олтар®, початкова доза глімепіриду становить 1 мг 1 р/добу [35].

4 Застосування в рамках інтенсифікації терапії. У випадках, коли пацієнти не досягають цільового рівня глікемії навіть на потрійній терапії, або при значному підвищенні HbA_{1c} (понад 2% від цільового рівня) настанови ADA/EASD рекомендують розглядати інтенсифікацію терапії, яка може включати додавання інсуліну або інтенсивніших комбінацій цукрознижувальних засобів. Глімепірид можна використовувати разом із базальним інсуліном для підтримання стабільного рівня глікемії

протягом доби, особливо в пацієнтів із вираженою потребою в посиленні інсулінової секреції.

5 Особливі клінічні сценарії. Глімепірид може бути корисним для пацієнтів літнього віку або тих, хто має обмежені фінансові можливості, оскільки цей препарат є доступним та ефективним. Водночас необхідно враховувати загалом підвищений ризик гіпоглікемії в цих пацієнтів і ретельно контролювати дозування.

Приклад титрування дози глімепіриду наведено на рисунку 2.

Висновки

Глімепірид як представник ПСС третього покоління займає важливе місце в сучасних схемах ведення ЦД 2 типу. Завдяки здатності ефективно стимулювати секрецію інсуліну та впливати на чутливість до інсуліну периферичних тканин глімепірид забезпечує значне зниження рівня глюкози в крові, дозволяючи досягти і підтримувати цільові показники HbA_{1c} .

Використання глімепіриду в різних клінічних сценаріях – від монотерапії до комбінованої та інтенсифікованої терапії – відповідає сучасним рекомендаціям та дозволяє індивідуалізувати лікування залежно від потреб пацієнтів. Крім того, глімепірид добре переноситься та є економічно доступним, що робить його оптимальним вибором для пацієнтів з обмеженими фінансовими ресурсами.

Доведена кардіоваскулярна безпека, відносно низький ризик гіпоглікемії та нейтральний вплив на масу тіла сприяють тривалому застосуванню глімепіриду як ефективного компонента терапії. Отже, він залишається перспективним препаратом у лікуванні ЦД 2 типу, особливо в складі комбінованих схем, котрі дозволяють забезпечити ранній і стабільний контроль глікемії і в такий спосіб мінімізувати ризики віддалених ускладнень.

Олтар®

В Україні глімепірид європейського виробництва представлений компанією «Берлін-Хемі» під назвою Олтар®. Олтар® показаний для лікування ЦД 2 типу в дорослих, коли лише дієти, фізичного навантаження та зниження маси тіла виявляється недостатньо для підтримання рівня глюкози в крові. Лінійка дозувань 2, 3, 4 або 6 мг глімепіриду в 1 таблетці дозволяє індивідуально підбирати цукрознижувальну терапію та плавно титрувати добову дозу з інтервалом 1 мг.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

Клінічні ознаки, можливості діагностики та ефективного лікування порушень зовнішньої секреції підшлункової залози

За матеріалами науково-практичної конференції
«Третя національна школа терапевтів України»

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця 3. Оцінка тяжкості мальнутриції [4]

Стадія	Втрата маси тіла (%)	Зменшення ІМТ (кг/м ²)	Втрата м'язової маси
1 – помірна мальнутриція (потрібний 1 критерій, що відповідає цій стадії)	5-10% протягом останніх 6 міс або 10-20% протягом останніх >6 міс	<20 для віку <70 років <22 для віку ≥70 років	Легкий / помірний дефіцит відповідно до валідованого методу дослідження
2 – тяжка мальнутриція (потрібен 1 критерій, що відповідає цій стадії)	>10% протягом останніх 6 місяців або >20% протягом останніх >6 місяців	<18,5 для віку <70 років <20 для віку ≥70 років	Тяжкий дефіцит відповідно до валідованого методу дослідження

За фенотиповими критеріями можна встановити стадію мальнутриції (табл. 3).

Поява мальнутриції є проявом пізніх стадій хронічних захворювань ПЗ із зміщенням >90% ацинусів фіброзною тканиною. Ранніми ознаками можуть бути дефіцити окремих нутрієнтів (наприклад, вітаміну D, магнію). Наявність мальнутриції або дефіциту нутрієнтів при підтвердженому захворюванні ПЗ – підстава для призначення ЗФТ [5].

Основним напрямом лікування ЗСН ПЗ є насамперед ЗФТ для компенсації нестачі власних ферментів, щоб пацієнт міг перетравлювати нормальний набір харчових продуктів і напоїв. Обов'язковими компонентами лікування є алкогольна абстиненція – повна відмова від споживання алкогольних напоїв, без чого не можна очікувати достатньої тривалості життя пацієнта. Продовження куріння також зумовлює прогресування ХП. Основу харчування хворого із ЗСН ПЗ становить збалансована дієта, калорійність якої має бути адекватною енергетичним потребам. Дієтичні інтервенції мають урахувати нутритивний статус, вираженість ЗСН ПЗ, звичне харчування хворого, а також супроводжуватися ЗФТ [6]. Слід уникати обмежень – необґрунтовані рестриктивні дієти зумовлюють погіршення нутритивного статусу. Не варто застосовувати шаблонні дієти, як-от дієта № 5п за Певзнером; їхня ефективність не підтверджена доказами, вони мають незадовільний комплаєнс. ЗФТ допомагає компенсувати мальабсорбцію, можуть бути також рекомендовані дієтичні добавки для усунення дефіцитів нутрієнтів.

При діагностованому ХП або іншій очевидній причині ЗСН ПЗ призначати ферменти варто ще до появи стеатореї. Головна мета ЗФТ – стабілізація та поліпшення нутритивного статусу, полегшення симптомів. Ферментні препарати слід приймати на початку споживання їжі. За їхньої недостатньої ефективності збільшують дозу, додають інгібітори протонної помпи. Ефект терапії оцінюють за контролем симптомів і поліпшенням нутритивного статусу. Стартова доза становить 50 тис. ОД під час основного прийому їжі та 25 тис. ОД – при перекусі.

Очікуваними ефектами ЗФТ є:

- полегшення симптомів, асоційованих з мальабсорбцією / мальдигестією;
- компенсація дефіциту поживних речовин, поліпшення засвоєння макро- та мікронутрієнтів;

- відновлення якості життя завдяки полегшенню симптомів і нормалізації нутритивного статусу;

- набір маси тіла завдяки покращенню перетравлювання нутрієнтів;

- зниження ризику ускладнень, які є наслідком мальабсорбції та дефіциту енергії;

- зниження смертності (неоптимальна ЗФТ асоційована зі зростанням смертності при ЗСН ПЗ).

Вищі дози ферментних препаратів зумовлюють кращу абсорбцію жиру. Крім того, призначати ЗФТ обов'язково слід з адекватною тривалістю – при тривалому застосуванні ферментів спостерігають кращі результати в усуненні симптомів, наборі маси тіла та покращенні якості життя. Так, у випадку первинної ЗСН ПЗ на тлі ЦД ЗФТ має бути пожиттевою. У випадку вторинної ЗСН ПЗ при запальних захворюваннях кишечника можна під час ремісії спочатку зменшити дозу, а згодом відмінити ферменти.

Для компенсації погіршення функції ПЗ препаратами вибору є міні- чи мікротаблетки, стартова доза становить 40-50 тис. ОД ліпази. Вибір сучасних препаратів досить широкий. Одним із «ветеранів» ЗФТ є добре відомий препарат **Мезим®** капсули у формі мінітаблеток, який виготовляється за інноваційною технологією Eurand Minitabs™. Завдяки цій технології мінітаблетки мають однаковий розмір (≈2×2 мм) і вкриті функціональною мембраною. В такий спосіб забезпечуються контроль швидкості вивільнення ліпази, рівномірність перемішування з їжею та оптимальна активація ферментів.

Спікер зауважив, що в пацієнтів із діагностованою ЗСН і раком ПЗ доза має становити 75 тис. ОД під час основного прийому їжі та 50 тис. ОД при перекусі.

Завершуючи свою доповідь, Олег Віталійович зазначив, що:

- 1) ЗСН ПЗ може бути наслідком захворювань ПЗ або позапанкреатичної патології;
- 2) раннє виявлення ЗСН ПЗ дозволяє вчасно розпочати моніторинг нутритивного статусу пацієнта для запобігання появі проявів мальнутриції та початку ранніх інтервенцій;
- 3) адекватна нутритивна підтримка та ЗФТ є основними компонентами терапії ЗСН ПЗ і мальнутриції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Віталіна Хмельницька**



ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Клінічні ознаки, можливості діагностики

та ефективного лікування порушень зовнішньої секреції підшлункової залози

За матеріалами науково-практичної конференції
«Третя національна школа терапевтів України»

О.В. Швець..... 3, 7

UEG Week 2024: основні події

наймасштабнішого гастроентерологічного конгресу

Т.Л. Можина..... 10-11

Синдром подразненого кишечника:

у фокусі – терапія спазму та болю

О.Ю. Філіппова, О.Ю. Сіренко, О.Ю. Коваленко..... 13-15

Пантопразол для внутрішньовенного застосування:

ефективний інструмент для швидкої кислотосупресії..... 17



АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Імуномодуляторні ефекти фторхінолонів

при позаликарняній пневмонії..... 21

Де нові антибіотики? 22-23

Світ не бачив нового класу диво-ліків уже 40 років

НЕВРОЛОГІЯ

Неврологія • Дайджест 32

Мультидисциплінарний підхід у лікуванні

та реабілітації пацієнтів із контузіїями

За матеріалами науково-практичного симпозиуму

«Мультидисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та наркологічної допомоги під час війни»

С.М. Мороз..... 33

ГАМК-ергічна система: еволюція,

терапевтичні мішені та сучасні підходи..... 34-35

Сон як засіб лікування та профілактики:

роль циркадіанних ритмів для збереження здоров'я 39

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Глімепірид у сучасному веденні цукрового діабету:

фармакологічні переваги та клінічне застосування 5-6

«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 фізіотерії 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 Ареф'єва
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник

Дизайн/верстка:

Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова
Світлана Бойко

Редакція zu@health-ua.com

Відділ реклами та маркетингу zoya@health-ua.com

..... artemenko@health-ua.com

Відділ передплати..... podpiska@health-ua.com

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку: листопад 2024 р.
Замовлення № 1316700 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).

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://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

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



ПЕРЕДПЛАТА НА 2025 РІК!



www.health-ua.com

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
E-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



ЗМІСТ

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Можливості сучасної контрацепції

За матеріалами науково-практичної конференції
з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія:
сьогодення та перспективи»

Н.Я. Жилка 27

Головний біль під час вагітності

та в післяпологовому періоді 28-29

Клінічні настанови Американської колегії акушерів і гінекологів

Жіноче здоров'я • Дайджест 29

Деквалінію хлорид у лікуванні вульвовагінальних інфекцій:

систематичний огляд і метааналіз

F. Eckel, A. Farr, J. Deinsberger та ін. 31

КАРДІОЛОГІЯ

Розширення терапевтичного ландшафту:

езетиміб як нестатинова терапія дисліпідемії 43

Полігенний ризик, ацетилсаліцилова кислота

і первинна профілактика ішемічної хвороби серця 44

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Механізми дії екстракту EPs® 7630,

які забезпечують його ефективність у лікуванні інфекційних

і запальних респіраторних захворювань 25

Дефіцит заліза без розвитку анемії:

як діагностувати та скорегувати?

Т.Л. Можина 40-41

ФІТОМЕДИЦИНА

Лікарські рослини при захворюваннях

шлунково-кишкового тракту

О.М. Біловол, І.І. Князькова 16, 18-19, 37

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини 24



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

UEG Week 2024: основні події наймасштабнішого гастроентерологічного конгресу

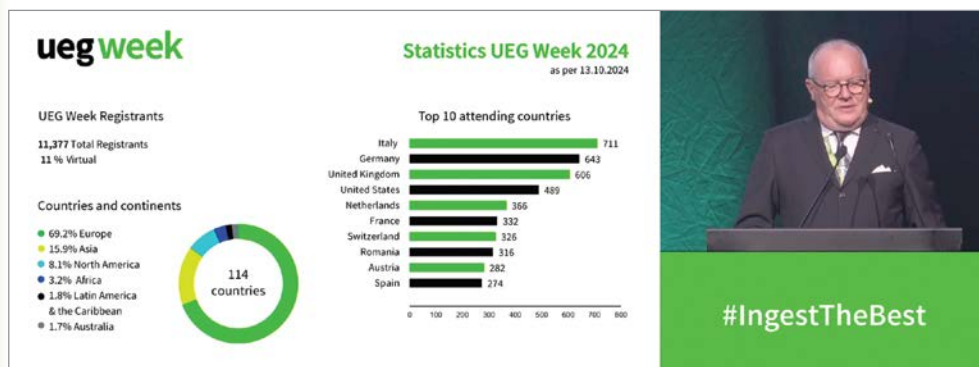
Середина жовтня, місяця насичених яскраво-жовтих осінніх кольорів, минула для гастроентерологів усього світу під егідою зеленої фірмової стилістики Об'єднаної європейської гастроентерології (United European Gastroenterology, UEG), яка огортала та вітала кожного учасника тижня UEG (UEG Week 2024). Прикрашений у зелені білборди UEG віденський конгрес-хол Messe Vienna 12-15 жовтня став майданчиком для активного професійного спілкування лікарів різноманітних спеціальностей: гастроентерологів, панкреатологів, гепатологів, ендоскопістів, колопроктологів, дієтологів і нутриціологів.



Конгрес-хол Messe Vienna, прикрашений у зелені кольори UEG, вітає учасників заходу

Обране оформлення підкреслювало «зелену політику», яку активно втілює UEG щодо «екологізації» гастроентерології – надання гастроентерологічної допомоги з максимальним зменшенням негативного впливу на довкілля та запобіганням прогресуванню змін клімату. Щоденна практична діяльність гастроентерологів тісно пов'язана з наслідками зміни клімату у вигляді порушень кишкового мікробіому, модифікації харчових звичок, поширення неінфекційної та інфекційної патології шлунково-кишкового тракту. Виконання кожної ендоскопічної процедури супроводжується утворенням значної кількості відходів – 3,09 кг відходів на 1 ліжку на добу, роблячи значний внесок у вуглецевий слід сектора охорони здоров'я. Представники UEG пропонують дотримуватися таких кроків, спрямованих на зменшення вуглецевого сліду: популяризувати здорову дієту в усьому світі («планетарна дієта здоров'я»), активно впроваджувати «зелені» методики охорони здоров'я, як-от телемедицина та діджиталізація, підвищувати обізнаність і дотримуватися принципу «Скорочуй, використовуй повторно, переробляй».

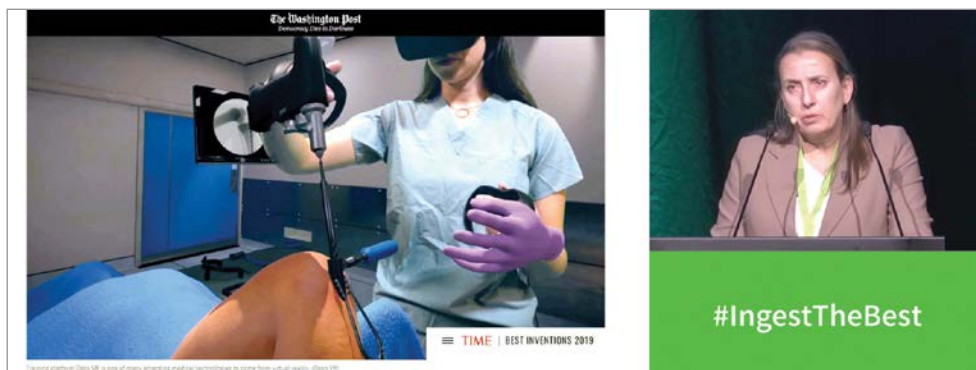
Офіційне відкриття UEG Week 2024 відбулося 13 жовтня: під час першого урочистого пленарного засідання учасників конгресу привітав президент UEG, професор Matthias Lohr. Він зауважив, що цьогоріч UEG Week розпочинає свою роботу з декількох рекордних показників: кількість учасників конгресу перевищила 11 тис. осіб, які приїхали зі 114 країн світу, когорта онлайн-слухачів становила 11% від загального числа присутніх, зареєстровано 4701 заявку на проходження курсів післядипломної освіти та схвалено публікацію 3730 анотацій. Уперше наукова програма заснована на проведенні 178 семінарів, які транслювалися в інтернеті в режимі реального часу, та відкриті доступу до понад 730 навчальних відеозаписів у форматі 24/7. Також уперше в роботі UEG Week використовували штучний інтелект, за допомогою якого забезпечували переклад кожного семінару, кожного виступу на 11 найпоширеніших мов світу.



Привітальний виступ президента UEG, професора Matthias Lohr

Зазвичай будь-який науковий конгрес світового рівня відкриває лекція, що висвітлює особливості патофізіології, діагностики та лікування найактуальнішої хвороби. Цьогоріч почесне право прочитати першу лекцію перед привітальним виступом президента UEG і задати тон усьому UEG Week 2024 отримала професорка Marlies Schijven (Нідерланди), яка спеціалізується в проведенні досліджень у галузі цифровізації (діджиталізації) охорони здоров'я.

Її презентація під назвою «Важливість гри при шлунково-кишкових захворюваннях: готуємо покоління Z в ігровій формі» не залишила жодного байдужого в аудиторії. Доповідка наголосила, що мета її виступу полягає в зміні погляду на підходи до навчання гастроентерологів, які були народжені після 1995 року та належать до так званого покоління Z. Представники цього покоління потребують включення ігрових елементів у процес навчання та надзвичайно залежні від комплементів, похвали при досягненні успіху; така поведінка представників покоління Z зумовлена переважним проведенням вільного часу в комп'ютерних або онлайн-іграх. Професорка підкреслила серйозні недоліки сучасного стандартного навчання: після закінчення інституту майже 30% інтернів не мають достатньої практичної підготовки для виконання своїх робочих обов'язків. Навчальний підхід, який активно використовувався раніше, – тренування на «звичайних» симуляторах – уже не викликає інтересу в студентів. Водночас застосування технологій віртуальної реальності (VR) дає змогу підвищити ефективність навчання на 230%. M. Schijven нагадала слова Альберта Ейнштейна, який говорив, що «гра – це вища форма дослідження». На думку доповідачки, найефективнішим буде поєднання VR-технологій та ігровізації. M. Schijven поділилася досвідом застосування штучного інтелекту в навчанні інтернів, яким пропонували грати в гру, створену в жанрі фантастичного шутеру на кшталт Borderlands, з метою вивчення видів мікроорганізмів, які становлять кишково мікробіоту. «Покоління, котрі співпрацюють одне з одним на роботі, як хімічні речовини: якщо вони дійсно взаємодіють, тоді всі вони трансформуються».



Змінюючи погляд на стандарти медичної освіти: професорка Marlies Schijven (Нідерланди) представляє результати використання VR-технологій у навчальному процесі

У колі делегатів-гепатологів, безперечно, панувало обговорення сучасних підходів до лікування стеатотичної хвороби печінки (СХП) та її форм – метаболічно-асоційованої СХП (МАСХП) та МАСХП з надлишковим уживанням алкоголю (метаболічно-алкогольна хвороба печінки – МетАХП), метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ). Учасники UEG Week 2024 не лише детально обговорювали сучасні підходи до діагностики та фармакотерапії МАСХП, а й приділили багато уваги немедикаментозним способам корекції цієї патології. Презентація професорки Shira Zelber-Sagi (Ізраїль) «Як запобігти розвитку МАСХП і МАСГ» містила пояснення та докладну характеристику провідних положень настанови Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, 2024) з нефармакологічної корекції МАСХП (рис.).

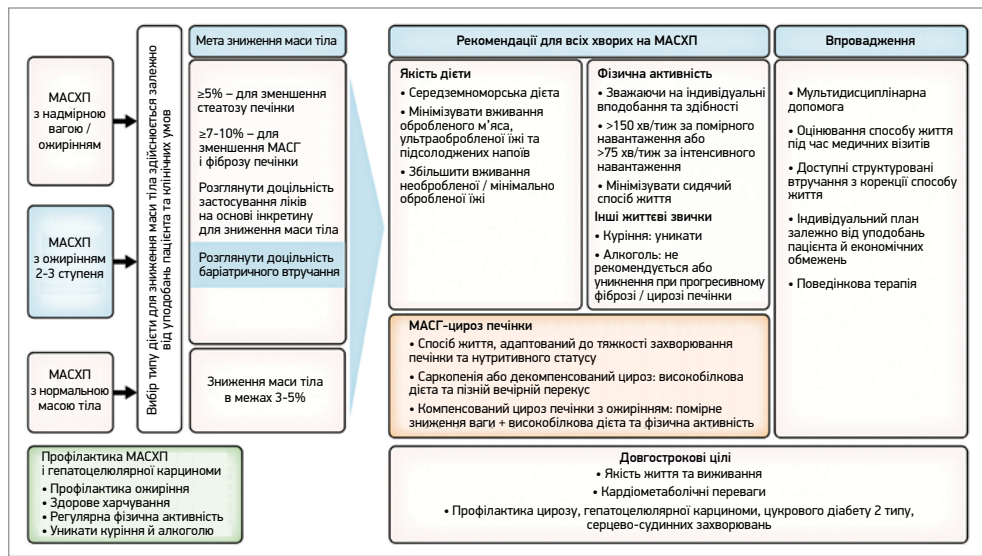
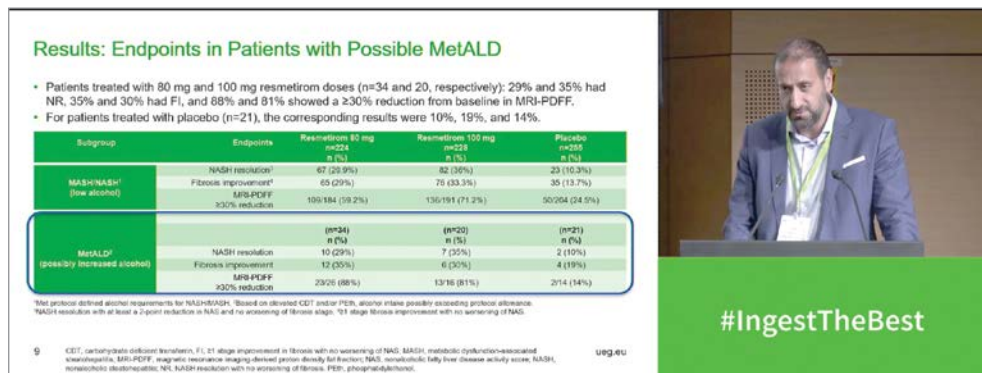


Рис. Положення настанови EASL (2024) з немедикаментозної терапії МАСХП

Angelo Armandi (Італія) розкрив сучасні демографічні характеристики MetAHP як нової нозологічної одиниці серед хвороб печінки. Спікер наголосив, що поширеність MetAHP у загальній популяції становить 1-2%, а поєднана дія двох патологічних факторів (метаболического синдрому й алкоголю) чинить синергетичний негативний вплив, підсилюючи активність запального процесу та фіброгенезу в печінці. На думку доповідача, клініцистам слід регулярно оцінювати кількість вживаного алкоголю, адже цей показник здатний значно впливати на прогноз. Доведено, що ризик розвитку значних небажаних печінкових наслідків у хворих на АХП зростає втричі, а смертність у хворих на MetAHP й АХП збільшується, відповідно, на 33 та 75% порівняно з СХП. Для стратифікації ризику розвитку ускладнень та оцінювання прогнозу доцільно застосовувати специфічні неінвазивні методики.

Згідно з положеннями настанови EASL з лікування МАСХП (2024) нині існує тільки один препарат, схвалений для терапії МАСГ, – ресметиром. Він являє собою селективний агоніст β-рецепторів гормонів щитоподібної залози, який імітує дію гормонів, що беруть участь у метаболізмі жирів. **Naim Alkhoury (США)** присвятив свій виступ розгляду ефективності призначення ресметирому пацієнтам з вірогідною MetAHP. Він представив результати ІІ фази подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження MAESTRO-NASH, у якому взяли участь хворі з гістологічно підтвердженим діагнозом неалкогольного стеатогепатиту / МАСГ (n=966) і фіброзом печінки F1, F2 або F3. Учасників, які самостійно визнали, що приймають щоденно ≤2 порції (чоловіки) або ≤1,5 порції (жінки) алкоголю, рандомізували (1:1:1) для прийому ресметирому в добовій дозі 80 мг (n=322) та 100 мг (n=323) або плацебо (n=321) протягом 52 тиж. Вірогідну MetAHP діагностовано та підтверджено в 75 (9,6%) пацієнтів. У гендерній структурі хворих на MetAHP переважали чоловіки; рівні аспартатамінотрансферази, γ-глутамілтранспептидази та середні значення FIB-4 були вищими в чоловіків, хворих на вірогідну MetAHP. Прийом ресметирому в дозі 80 і 100 мг сприяв розрешенню MetAHP у 29 та 35% хворих відповідно, зменшенню ступеня фіброзу в 35 та 30% пацієнтів відповідно. У групі ресметирому зафіксовано зниження протонної щільності жирової тканини, яку вимірювали за допомогою магнітно-резонансної томографії, на ≥30% у 88 та 81% хворих відповідно. Перелічені зміни були статистично достовірні порівняно як з вихідними значеннями, так і з плацебо. Автори дослідження резюмували, що ресметиром, імовірно, однаково ефективний у лікуванні МАСХП і вірогідної MetAHP.



Naim Alkhoury (США) характеризує ефективність призначення ресметирому хворим на вірогідну MetAHP

Ще одна сесія «Від настанов до клінічної практики: верхні відділи шлунково-кишкового тракту» привернула до себе увагу великої кількості делегатів конгресу. Лекція «Розумний діагностичний підхід до дисфагії», яку представив **професор Amir Mari (Ізраїль)**, була насичена обговоренням положень європейської настанови з лікування дисфагії.

ueg week

Follow us on social media:

- Facebook [myUEG](#)
- Instagram [@my_ueg](#)
- Twitter [@my_ueg](#)
- LinkedIn

Download the **GI Guidelines App**

Explore interactive diagrams and treatment options

#IngestTheBest

Професор Amir Mari (Ізраїль) рекомендує використовувати застосунок GI Guidelines App у повсякденній практиці

Як зазначив доповідач, за підозри на орофарингеальну або езофагеальну дисфагію показано гастроскопію, консультації ЛОР-лікаря та невропатолога, манометрію з високою роздільною здатністю й візуалізаційні дослідження (рентген, комп'ютерну томографію). Професор зауважив, що всі положення зазначеної настанови представлені в офіційному мобільному застосунку GI Guidelines App, розробленому під егідою UEG. Цей безплатний застосунок містить текстовий варіант кожної настанови UEG, а також діагностичні та терапевтичні алгоритми, що робить його використання максимально комфортним у різноманітних практичних ситуаціях.

Значною частиною UEG Week 2024 стало післядипломне навчання: в межах цієї ініціативи проведено 26 наукових сесій, протягом яких пролунала 121 доповідь. Серед різноманіття курсів післядипломного навчання велика кількість делегатів відвідала сесію «Антибіотик-асоційована діарея: раптове порушення здорової екосистеми». Розпочав засідання **Gianluca Ianiro (Італія)**, котрий представив клінічний випадок виникнення діареї на тлі антибіотикотерапії з приводу бактерійної інфекції верхніх дихальних шляхів. **Професор Giovanni Barbara (Італія)** прокоментував сучасні погляди на концепцію дисбіозу, згідно з якою на тлі використання антибіотиків і порушення роботи кишкового мікробіому з'являються ніші для опортуністичних мікроорганізмів, які займають умовно-патогенні та патогенні бактерії. За останніми статистичними даними, в країнах Європи зростає частота призначення антибіотиків як амбулаторним, так і стаціонарним хворим. Антибіотик-асоційована діарея (AAD) являє собою діарею (рідкі випорожнення ≥3 рази на добу), яка виникає протягом ≤8 тиж після застосування антибіотика. Найчастішим етіологічним збудником AAD вважають *Clostridium difficile*. Приєднання інфекції *C. difficile* асоційовано з різким зростанням смертності, високим ризиком оперативних втручань, збільшенням тривалості стаціонарного лікування й економічного тягаря. Інфікування *C. difficile* підтверджують за допомогою визначення в калових масах глутаматдегідрогенази, а також виявлення токсинів збудника у фекаліях на підставі тестів, заснованих на ампліфікації нуклеїнових кислот. При виникненні AAD обов'язковою умовою одужання є скасування антибіотикотерапії. Провідною превентивною стратегією виникнення AAD визнано застосування пробіотиків: у низці систематичних оглядів продемонстровано ефективність лакто- та біфідомісних пробіотиків, а також препаратів, які містять *Bacillus subtilis*.

Сучасні підходи до лікування AAD докладніше представив **Christian Lodberg Hvas (Данія)**. Доповідач наголосив, що стратегія ведення хворих з інфекцією *C. difficile* залежить від частоти виникнення епізодів діареї (первинної або рецидивної), ступеня тяжкості хвороби (легка/помірна, тяжка, фульмінантна), наявності клінічної відповіді (рефрактерність до призначеної терапії). Згідно з настановою Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID, 2021) першою лінією стандартної стартової терапії інфекції *C. difficile* є фідаксоміцин (200 мг 2 рази на добу протягом 10 днів), другою лінією – ванкоміцин (125 мг 4 рази на добу протягом 10 днів). Фідаксоміцин (200 мг 2 рази на добу протягом 10 днів) також є препаратом вибору при веденні пацієнтів з високим ризиком рецидиву, як терапія другої лінії таким хворим може бути призначена комбінація стандартної стартової терапії разом з безлотоксумабом. У разі рефрактерності до призначеного медикаментозного лікування доцільно проводити трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ).

Treatment – ESCMID guideline

- 1. CDI
- 2. CDI

#IngestTheBest

Christian Lodberg Hvas (Данія) коментує положення настанови ESCMID з лікування AAD

Наступний доповідач у цій сесії, **професорка Georgiana-Emmanuela Gilca-Blanariu (Румунія)** перелічила основні клінічні й екологічні перспективи проведення ТФМ. Більшість чинних настанов вважають показанням до ТФМ наявність ≥2 рецидивів інфекції *C. difficile*, тоді як оновлені рекомендації BSC (2024) пропонують «розглянути доцільність ТФМ до виникнення другого епізоду *C. difficile* в пацієнтів з тяжким, фульмінантним або ускладненим перебігом хвороби, яка не відповідає на призначену антибіотикотерапію». Перед виконанням ТФМ зазвичай проводять курс антибіотикотерапії (переважно із застосуванням ванкоміцину 125-250 мг 4 рази на добу протягом 4-10 днів) і здійснюють підготовку кишечника, обирають спосіб уведення фекальних мас донора (ендоскопічний доступ, ректальна піна, назогастральний/назоудоенальний зонд, капсульована/ліофілізована форма), а також обговорюють кількість інфузій фекального матеріалу. Проведення ТФМ асоціюється зі зменшенням кількості первинних жовчних кислот у кишечнику, підвищенням умісту вторинних жовчних кислот і коротколанцюгових жирних кислот, нормалізацією кишкової мікробіоти. Ефективність проведеної ТФМ оцінюють за клінічною симптоматикою: зменшення патологічних симптомів, нормалізація температури та консистенції калових мас підтверджують результативність процедури. Доповідачка підкреслила недоцільність лабораторного підтвердження ерадикації *C. difficile* після проведення ТФМ, навіть незважаючи на персистенцію клінічних ознак хвороби чи підозру на рецидив. Європейські експерти рекомендують утримуватися від призначення антибіотиків протягом 8 тиж від моменту проведення ТФМ. ТФМ визнана безпечною та ефективним способом лікування інфекції *C. difficile*, який може призначатися хворим з тяжким/фульмінантним перебігом хвороби завдяки здатності відновлювати екологічний баланс мікрофлори кишечника.

Закриваючи роботу UEG Week 2024, організатори запросили всіх охочих продовжити наукове спілкування в межах наступного міжнародного конгресу, який відбудеться 4-7 жовтня 2025 року в Берліні (Німеччина).

Дуспаталін®

мебеверину гідрохлорид

Дуспаталін® – контроль над спазмом і болем протягом 24 годин*,1,2



- ✓ Діє на спазм та біль та зберігає нормальний тонус гладко-м'язових клітин^{1,**}
- ✓ Оригінальний препарат мебеверину
- ✓ Селективна дія проти спазму та болю^{1,***}

* Згідно з інструкцією до медичного застосування, при прийомі Дуспаталін® капсули пролонгованої дії 200 мг по 1 капсулі 2 рази на день

** Усуває спазм без пригнічення нормальної моторики кишечника

*** Міотропний спазмолітик з прямою дією на гладку мускулатуру шлунково-кишкового тракту

1. Інструкція до медичного застосування Дуспаталін®

2. Toporkov A.C. Effectivnost` selectivnyh miotropnyh spazmolitikov dlya kupirovaniia abdominalnoy boli. RMZh. 2011; 28:1752

Коротка інформація про лікарський засіб ДУСПАТАЛІН®, капсули пролонгованої дії, тверді, по 200 мг

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: №UA / 8813/02/01, дійсне безстроково.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії, тверді.

Склад. 1 капсула містить мебеверина гідрохлориду 200 мг.

Фармакотерапевтична група: засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни.

Код АТС: А03А А04.

Показання. Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування абдомінального болю і спазмів, розладів кишечника і відчуття дискомфорту в області кишечника при синдромі подразненого кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Капсули запивати достатньою кількістю води (не менше 100 мл). Не рекомендується розжовувати в зв'язку з тим, що покриття капсули призначене для забезпечення механізму пролонгованого вивільнення. Дорослим і дітям від 10 років приймати по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці і ввечері). Тривалість застосування не обмежена.

Побічні реакції. Повідомлялося про наступні побічні реакції, які виникали спонтанно протягом постмаркетингового застосування. Частоту за наявними даними точно визначити неможливо. Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висип. Гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Передозування. При передозуванні теоретично може спостерігатися збудження центральної нервової системи. У випадках передозування мебеверина симптоми були відсутні або вони були легкими і швидко зникали. Симптоми передозування, що спостерігалися, були неврологічного або кардіоваскулярного походження. Специфічний антидот не відомий. Рекомендовано симптоматичне лікування.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Дуспаталін® не рекомендується застосовувати під час вагітності та в період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Проводилися дослідження взаємодії з алкоголем. Дослідження in vitro та in vivo на тваринах продемонстрували відсутність будь-якої взаємодії препарату Дуспаталін® і етанолу.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуспаталін® від 05.06.2018 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ ПОШИРЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

UMB2288826

The logo for Abbott, featuring a stylized white 'A' inside a dark blue square, with the word 'Abbott' in white text below it.



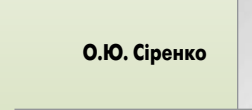
О.Ю. Філіппова, д.м.н., професор, О.Ю. Сіренко, к.м.н., доцент, О.Ю. Коваленко, к.м.н., доцент, Дніпровський державний медичний університет

Синдром подразненого кишечника: у фокусі — терапія спазму та болю

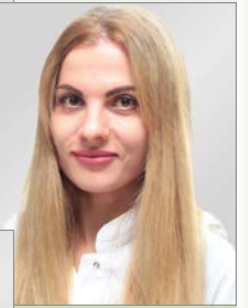
Не згасає інтерес у сучасній медицині до вивчення найрозповсюдженіших функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР). ФГІР – група хвороб, яким притаманні хронічні симптоми з боку травного тракту (біль у животі, дисфагія, диспепсія, діарея, закрепи та здуття живота) за відсутності видимого при обстеженні патологічного стану. ФГІР виникають унаслідок порушень міжорганної комунікації між мозком і кишечником [12]. З урахуванням біопсихосоціальних факторів, використанням даних інтегративного опитувальника наразі встановлюють нові підтипи ФГІР. Ідентифіковано 4 підтипи ФГІР: легкий, тяжкий, а також із переважанням розумових і тілесних симптомів [13].



О.Ю. Філіппова



О.Ю. Сіренко



О.Ю. Коваленко



У структурі ФГІР однією з найпоширеніших нозологічних одиниць є синдром подразненого кишечника (СПК). Незважаючи на значну кількість досліджень, які проводили з метою пояснити причини виникнення СПК, це захворювання продовжує бути складною проблемою XXI ст.

СПК – поширений хронічний рецидивувальний ФГІР із ремітвальним перебігом, за якого біль у животі пов'язаний з дефекацією, зміною частоти та характеру випорожнень. Симптоми СПК з'являються і зникають із часом, вони асоціюються з іншою функціональною та позакишковою соматичною патологією. Показники поширеності СПК варіюються від 1,1 до 45% на основі досліджень населення в країнах усього світу. Поширеність коливається від 6,0 до 12% у Європі, США та Японії [15], в Україні становить 16-20%. Із 2022 р. збільшується кількість хворих на СПК. СПК із діареєю зустрічається в 37% хворих, із закрепом – у 25%, зі змішаним субтипом – у 19%, некласифікований СПК спостерігається в 19% [4]. Жінки в 2-4 рази частіше страждають через СПК, ніж чоловіки. Симптоми виникають переважно в пацієнтів віком до 45 років. Останніми роками спостерігається зростання поширеності ФГІР-патології серед людей літнього віку [20]. Поява клінічної симптоматики в осіб віком >40 років не виключає СПК, але передбачає ретельний пошук недиагностованої органічної патології. Поширеність захворювання варіює у різних країнах і залежить від використаних діагностичних критеріїв [14].

Уперше СПК описано в XIX ст. Джоном Хаушіпом у 1830 р. зі шпиталю Святого Георгія в Лондоні. Надалі Вільям Ослер у 1892 р. позначив цей стан як слизовий коліт. За тривалий час його вивчення СПК отримав значну кількість синонімічних визначень, як-от спастичний коліт, невроз кишечника. Перші критерії СПК запропоновані А.Р. Manning і співавт. у 1978 р. Міжнародна робоча група з вивчення функціональної патології травного тракту на чолі з професором Д.А. Дроссманом уперше офіційно затвердила термін СПК у 1992 р. під час роботи IX Всесвітнього конгресу гастроентерологів у Римі та надала його критерії для установлення діагнозу, які отримали назву «Римські критерії СПК». У 1999, 2006 і 2016 рр. критерії були модернізовані – Римські критерії II, Римські критерії III, Римські критерії IV [14].

Л. Енжел запропонував біопсихосоціальну модель розвитку СПК, згідно з якою він розвивається в результаті стресового втручання в біологічні, психологічні та соціальні сфери, що взаємодіють на різних рівнях. Подальші психосоціальні дослідження продемонстрували, що розвиток СПК зумовлюють порушення взаємодії центральної нервової системи (ЦНС) та автономної ентєральної нервової системи [18].

Вагому роль у патофізіології СПК відіграють порушення перистальтики, проникності кишкової стінки, гіперчутливість шлунково-кишкового тракту (ШКТ), стресорні фактори, порушення мікробного пейзажу, що сприяють розвитку мікрозапалення [6]. Незважаючи на те що СПК належить до групи функціональних хвороб, із кожним роком збільшується кількість доказів наявності мікрморфологічних ознак цього захворювання. Нині численними дослідженнями доведено, що 25% випадків розвитку СПК передують гострі інфекційні захворювання, а в 40% випадків прогресування СПК відбувається на тлі порушеного мікробного пейзажу кишечника [18].

Ролі генетичної схильності у виникненні СПК приділяється багато уваги. Обтяжений сімейний анамнез СПК мають приблизно 33% пацієнтів. Під час низки досліджень вивчався можливий вплив поліморфізму генів, що кодують протизапальні та прозапальні інтерлейкіни, α_2 -адренергічні, серотонінові й холецистокінінові рецептори. Зафіксовано значний взаємозв'язок між поліморфізмом серотонінових рецепторів і ступенем вираженості симптомів СПК [16].

Феномен вісцеральної гіперчутливості в пацієнтів із СПК виявив Вільям Е. Вайтхед за допомогою балонно-дилатаційного тесту за швидкого механічного розтягування стінки прямої кишки [21]. Клінічні прояви СПК високо корелюють з вираженістю вісцеральної гіперчутливості. Розвиток вісцеральної гіперчутливості може обумовлюватися двома механізмами: зниженням порогу сприйняття болю та інтенсивнішим відчуттям болю за нормального порогу сприйняття. СПК

притаманний дифузний характер порушення сприйняття болю протягом усього кишечника. Основними клінічними ознаками вісцеральної гіперчутливості є симптоми гіпералгезії та алодинії. Гіпералгезія проявляється як підвищеною чутливістю до больових стимулів, так і відчуттям болю, що виникає у відповідь на дію не больових стимулів. Алодинія проявляється розладами різних функцій у відповідь на дію больових стимулів [10]. Вісцеральна гіперчутливість – багатфакторний процес, який може зачіпати периферичну і ЦНС, а також відігравати основну роль у патогенезі СПК. Селективна гіперчутливість розвивається внаслідок стимуляції різних рецепторів вісцеральних аферентних нервових волокон у кишкової стінці, крім того, провокує розтягування чи здуття кишечника, що може пояснити виникнення різних симптомів СПК [8].

Традиційно СПК – стан, що супроводжується зміною моторики кишечника (із зумовленням діареї чи закрепу), вісцеральною гіперчутливістю (зі спричиненням абдомінального дискомфорту або болю), психопатологією. Зміна моторики кишечника в хворих на СПК, емоційний стрес або сильні емоції через вісь «головний мозок – кишечник» можуть сприяти порушенню моторики (особливо тонкого та товстого кишечника). Кишечник хворих на СПК є чутливішим до впливу стресових факторів порівняно зі здоровими особами. Порушення моторики тонкого кишечника може маніфестувати прискоренням транзиту їжі, схиляючи до появи діареї, а також уповільненням її проходження із зумовленням закрепу [14].

З огляду на обмеження успіху у лікуванні ФГІР за допомогою традиційних методів існує нагальна потреба в індивідуальному лікуванні, яке враховує гетерогенність і біопсихосоціальні фактори, пов'язані з ФГІР [13]. Ідентифікація нових підтипів ФГІР пропонує основу для персоналізованих стратегій лікування, потенційно покращуючи терапевтичні результати через унікальні біопсихосоціальні профілі пацієнтів із ФГІР.

Сучасні стратегії менеджменту хворих цієї групи передбачають, що діагностика і тактика терапії СПК здійснюються з позиції Римських критеріїв IV [7]. Згідно з IV Римськими рекомендаціями медикаментозну терапію пропонується призначати з урахуванням переважання в пацієнтів із СПК тих чи інших клінічних симптомів. Абдомінальний біль – головна ознака СПК, відсутність болю в животі виключає цей клінічний діагноз. Абдомінальний біль – значущий фактор, що зумовлює суттєве зниження якості життя пацієнтів, тому саме лікування спазмолітичними препаратами, які впливають на вісцеральну гіперчутливість, може бути патогенетично обґрунтованим. Спазмолітики – препарати вибору в пацієнтів із дискомфортом або абдомінальним болем, котрі сприяють релаксації гладкої мускулатури кишечника, зменшують або усувають абдомінальний біль та спазм. Важливою умовою призначення спазмолітиків є тривалість терапії з можливістю застосування лікарського препарату не менш ніж 1 місяць, надалі – тривало в режимі «за потреби». Тому доцільним є застосування міотропних спазмолітиків із вибірковою дією на гладенькі м'язи травного тракту, що підтвердили як свою високу клінічну ефективність, так і високий ступінь безпеки саме при тривалому використанні [5].

Одним із найвивченіших селективних міотропних спазмолітиків для ШКТ є мебеверину гідрохлорид. Експериментальні дослідження показали, що мебеверин має два ефекти. Перший – блокада швидких натрієвих каналів клітинної мембрани міоциту, що порушує процеси надходження натрію до клітини, сповільнює процеси деполяризації, припиняє надходження кальцію до клітини через повільні канали. В результаті знижуються процеси фосфорильовання міозину, швидко знімається спазм м'язового волокна (антиспастичний ефект). Другий ефект обумовлений зниженням поповнення внутрішньоклітинних кальцієвих депо, що зумовлює лише короточасний вихід іонів калію із клітини та її гіперполяризацію, а це, своєю чергою, запобігає розвитку гіпотонії м'язового волокна після усунення спазму. Цей ефект мебеверину вигідно відрізняє його від дії інших міотропних спазмолітиків, які зумовлюють тривалу гіпотонію. Поряд зі спазмолітичною дією мебеверину гідрохлорид має прокінетичну активність [9].

Наразі в Україні в розпорядженні лікарів є оригінальний препарат мебеверину (Дуспалалін®) [2]. Нами проведено дослідження, метою якого була оцінка клінічної ефективності оригінального препарату мебеверину в купіюванні абдомінального больового синдрому та порушень випорожнення за різних клінічних фенотипів СПК.

Матеріали та методи

До випробування залучили 72 пацієнтів (жінки – 51, чоловіки – 21) віком від 18 до 57 років. Медіана віку складала 35,7 (30,6; 46,5) року. Критерії включення: вік >18 років, наявність у хворих клінічних симптомів СПК (абдомінальний біль, здуття живота, діарея, закрепи, чергування діареї та закрепу), відсутність органічної патології, яка могла пояснити симптоми. Критерії виключення пацієнтів із дослідження: вагітність або період годування грудьми, одночасне застосування інших спазмолітиків, наявність онкологічних захворювань, депресії, тривоги, психічних розладів, патології ШКТ, що потребує хірургічного лікування, перенесені в анамнезі операції на черевній порожнині, за винятком апендектомії та холецистектомії, наявність хвороби Крона, виразкового коліту чи іншого захворювання кишечника у фазі загострення, а також декомпенсованих захворювань інших органів і систем, що перешкоджають достовірній оцінці ефективності препарату. Діагноз СПК встановлювали на основі IV Римських критеріїв [7]. За нозологічним принципом і методом лікування сформували 3 групи: групу 1 склали 26 пацієнтів із СПК із діареєю (СПК-Д); групу 2 – 24 хворі з СПК із закрепами (СПК-З); до групи 3 увійшли 22 пацієнти із СПК змішаного варіанту (СПК-ЗВ). Групи хворих були зіставними за гендерною структурою, віком, індексом маси тіла (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із СПК залежно від клінічного фенотипу

Параметр	Група 1	Група 2	Група 3	p
Клінічний фенотип СПК	СПК із діареєю	СПК із закрепами	СПК змішаного варіанту	-
Загальна кількість пацієнтів	26	24	22	0,64
Чоловіки	8	7	6	0,36
Жінки	18	17	16	0,84
Медіана віку	32 (29,2; 45,3)	35,5 (30,4; 48,1)	37,5 (31,8; 48,8)	0,49
Індекс маси тіла	22,6 (20,6; 32,7)	24,85 (21,8; 33,3)	30,5 (23,2; 34,1)	0,52
Пацієнти із супутніми хронічними захворюваннями, n	9	13	12	0,78
Пацієнти, котрі приймають супутні медикаменти, n	3	6	5	0,61

Усі хворі приймали оригінальний препарат мебеверину (Дуспалалін®) по 135 мг 3 р/добу за 20 хвилин до прийому їжі протягом 8 тижнів [2]. Хворим із діареєю додатково призначали кишкові адсорбенти (діосмектит у загальноприйнятій дозі) через 1 годину після вживання їжі до нормалізації випорожнень. Хворі із закрепами додатково отримували лактулозу в індивідуально підібраних дозах до відновлення випорожнень. Усім пацієнтам рекомендували дотримання дієти відповідно до типу СПК.

Методи дослідження включали загальноклінічне обстеження (збір скарг, анамнезу, клінічний огляд, антропометричні показники). Всім хворим робили загальний аналіз крові, копрограму, УЗД органів черевної порожнини. Пацієнтам із діареєю призначали

Продовження на стор. 14.



О.Ю. Філіппова, д.м.н., професор, О.Ю. Сіренко, к.м.н., доцент,
О.Ю. Коваленко, к.м.н., доцент, Дніпровський державний медичний університет

Синдром подразненого кишечника: у фокусі – терапія спазму та болю

Продовження. Початок на стор. 13.

дослідження для визначення показників С-реактивного білка, кальпротектину калу, антитіл до ендомізію (IgA, IgG), антитіл до тканинної трансглутамінази (IgA, IgG); за потреби досліджували показники еластази калу та рівень тиреотропного гормону (ТТГ). Пацієнтам із закрепами визначали рівні ТТГ, Са крові. Колоноскопію не проводили через відсутність у всіх хворих симптомів тривоги. Пацієнтам віком >50 років на момент дослідження колоноскопія не проводилася; діагноз СПК у цієї вікової категорії був встановлений у віці <50 років.

Оцінка ефективності лікування проводилася клінічно щодо зменшення (зникнення) болю, діареї, закрепів на 1-й та 7-й дні лікування, на 2-му та 4-му тижні лікування, а також через 2 місяці після лікування.

Визначення інтенсивності болю проводилося за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). ВАШ – це горизонтальна 10-сантиметрова лінія, на одному кінці якої зазначено «немає болю», а на іншому – «найсильніший біль, який можна уявити». Пацієнта просять поставити на цій лінії крапку, яка відповідає рівню пережитих ним болевих відчуттів. Відстань, виміряна між кінцем лінії «відсутність болю» та зазначеною точкою, є цифровою оцінкою болю. ВАШ – проста, ефективна та мінімально обтяжлива для хворого методика, яка добре корелює з іншими достовірними тестами. ВАШ визначає лише інтенсивність болю, не надаючи інформації про якісні характеристики [1].

У дослідженні використовували два опитувальники: валідований неспецифічний опитувальник якості життя SF-36; валідований специфічний опитувальник Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

У гастроентерологічній практиці найпоширенішим опитувальником є специфічний опитувальник GSRS – шкала оцінки шлунково-кишкових симптомів; саме тому в нашому дослідженні для оцінки вираженості гастроентерологічної симптоматики і якості життя (ЯЖ) використовувалася українськомовна версія спеціального опитувальника GSRS [11, 3]. Спеціальний опитувальник GSRS складається з 15 запитань, згрупованих у 5 шкал: абдомінальний болювий синдром (AP), рефлюкс-синдром (RS), діарейний синдром (DS), диспепсичний синдром (IS), синдром закрепів (CS), шкала сумарного вимірювання. Виразність симптомів оцінювалася в балах від 1 до 7, де 1 бал відповідав повній відсутності суб'єктивних проявів симптому, а 7 балів – дуже сильному суб'єктивному прояву симптому. Сума балів певних номерів запитань становить значення шкали. Отже, вищі значення відповідають вираженішим симптомам, тому і нижчий ЯЖ. Опитувальник GSRS може застосовуватися для оцінки абдомінальних симптомів у пацієнтів із СПК [17].

ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям, вивчали за допомогою української версії валідованого стандартизованого неспецифічного опитувальника The 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) [11], який містить 36 запитань, об'єднаних у 8 шкал, і 2 інтегральні показники.

Вони дозволяють оцінити всі компоненти ЯЖ:

- ➔ фізичне функціонування (ФФ) – оцінка буденних фізичних навантажень;
- ➔ рольове ФФ (РФФ) – обмеження життєдіяльності за рахунок фізичних проблем;
- ➔ інтенсивність тілесного болю характеризує роль болевих відчуттів в обмеженні життєдіяльності;
- ➔ загальний стан здоров'я людини – суб'єктивна оцінка пацієнтом свого здоров'я на час анкетування;
- ➔ життєва активність – суб'єктивна оцінка хворим життєвого тону;
- ➔ рольове емоційне функціонування – обмеження життєдіяльності за рахунок емоційних проблем;
- ➔ соціальне функціонування (СФ) – оцінка пацієнтом рівня відносин із рідними, друзями, колегами;
- ➔ психічне здоров'я – оцінка настрою.

За цими шкалами розраховують інтегральні показники – фізичний компонент здоров'я і психічний компонент. Результати за кожною шкалою визначаються в балах від 0 до 100, де 100 відповідає повному здоров'ю. Градація показника ЯЖ для різних доменів відповідає таким інтервалам: низький показник ЯЖ – 0-20 балів; знижений – 21-40 балів; середній – 41-60 балів; підвищений – 61-80 балів; високий – 81-100 балів. Опитувальник не є специфічним для вікових груп, певних нозологій або програм лікування.

Перед проведенням випробування всіх пацієнтів проінструктували щодо того, як заповнювати щоденник хворого для реєстрації зменшення / зникнення абдомінального болю, метеоризму, частоти випорожнень, інших диспепсичних симптомів і проявів астеничного синдрому.

Пацієнти досліджуваних груп були зіставними за статтю, віком та інтенсивністю болю за ВАШ.

Статистичний аналіз

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням ліцензійної програми STATISTICA та Microsoft Excel.

Використовували методи непараметричної статистики, визначали медіану показників (Me), межі інтерквартильного відрізка (25; 75%) під час опису кількісних ознак, якісних – у відсотках за допомогою критерію χ^2 . Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна – Вітні та критерій Вілкоксона (W) для порівняння двох залежних груп. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, проводилася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (r). Статистично значущі відмінності результатів досліджень визначали за рівня $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При аналізі характеристик болювого синдрому на початку спостереження встановлено, що хворі з різними фенотипами СПК не мали достовірних відмінностей в інтенсивності абдомінального болю за шкалою ВАШ (табл. 2). За основними характеристиками болювого синдрому групи були зіставними. Водночас варто зауважити, що достовірно більший відсоток хворих з абдомінальним болем після стресу в групі СПК із діареєю порівняно з 2-ю та 3-ю групами становив 92,3; 58,3 та 68,2% відповідно ($p < 0,05$).

Параметр	Група 1 – СПК із діареєю, n=26	Група 2 – СПК із закрепами, n=24	Група 3 – СПК змішаного варіанту, n=22
Періодичний абдомінальний біль, n	21	18	16
Постійний абдомінальний біль, n	5	7	6
Ніючий абдомінальний біль, n	11	8	6
Розпирюючий абдомінальний біль, n	16	17	13
Колючий абдомінальний біль, n	13	9	12
Невизначений абдомінальний біль, n	4	3	4
Абдомінальний біль після вживання їжі, n	8	9	7
Абдомінальний біль у разі порушення дієти, n	18	16	16
Абдомінальний біль після стресу, n	24*	14	15
Абдомінальний біль після перевтоми, n	12	12	10
Інтенсивність абдомінального болю за шкалою ВАШ у початковому стані	7 (5,2; 8,9)	6 (4,8; 8,2)	7 (5,0; 8,6)

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з 2-ю та 3-ю групами.

Усі 72 пацієнти, включені в дослідження, були комплаєнтні за препаратами, які призначалися. Під час лікування небажані явища були поодинокими ($p > 0,05$) і не пов'язувалися із симптомами СПК. Під час аналізу динаміки інтенсивності болювого синдрому встановлено, що в усіх трьох групах хворих із СПК інтенсивність болювого синдрому за шкалою ВАШ достовірно знизилася наприкінці спостереження (рис. 1). Отже, в групі 1 інтенсивність абдомінального болю зменшилася на 85,7%, а в групах 2 і 3 – на 90% та 88,6% відповідно ($p < 0,05$).

Динаміку абдомінального болювого синдрому в групі пацієнтів із СПК на тлі лікування оригінальним препаратом мебеверину продемонстровано на рисунку 2. Встановлено, що зменшення інтенсивності болювого синдрому спостерігалось в більшості пацієнтів уже на 1-й день лікування, котрий повністю купіювався протягом 1 тижня незалежно від клінічного фенотипу СПК. Слід зазначити, що повне зникнення абдомінального болю через 2 місяці спостереження встановлено в усіх хворих із СПК.

При аналізі часу виникнення протипролепного ефекту оригінального препарату мебеверину (Дуспаталін®) встановлено, що в середньому ефект відбувався на 15,06 (9,2; 16,2) хвилину від прийому препарату та не залежав від клінічного фенотипу СПК (рис. 3).

Диспепсичний синдром у вигляді метеоризму виявили в 58,3% обстежених хворих, при цьому групи хворих за формами СПК достовірно не відрізнялися на початку спостереження. В більшості пацієнтів спостерігалось зменшення метеоризму на 1-й день лікування оригінальним препаратом мебеверину – в 65,3% хворих; найзначиміша

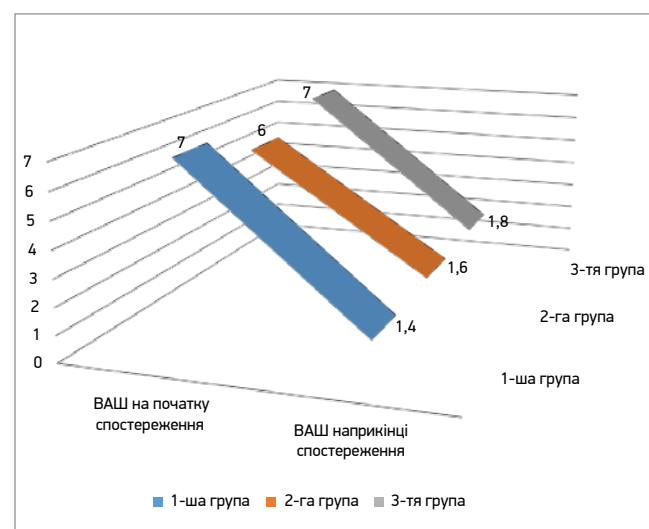


Рис. 1. Динаміка інтенсивності болювого синдрому на тлі лікування оригінальним препаратом мебеверину в хворих із СПК залежно від клінічного фенотипу

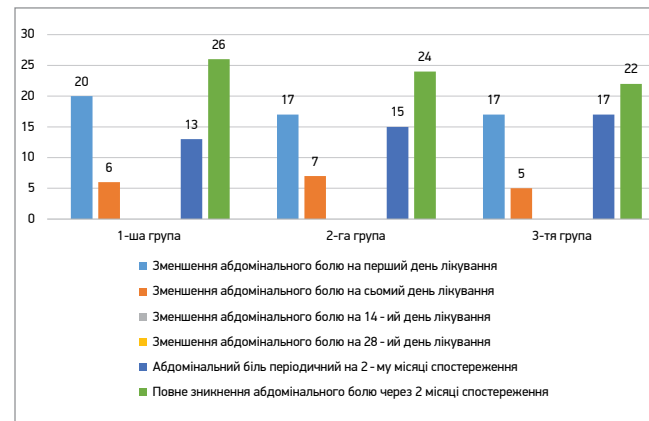


Рис. 2. Динаміка болювого синдрому в пацієнтах із СПК на тлі лікування оригінальним препаратом мебеверину (Дуспаталін®) залежно від клінічного фенотипу

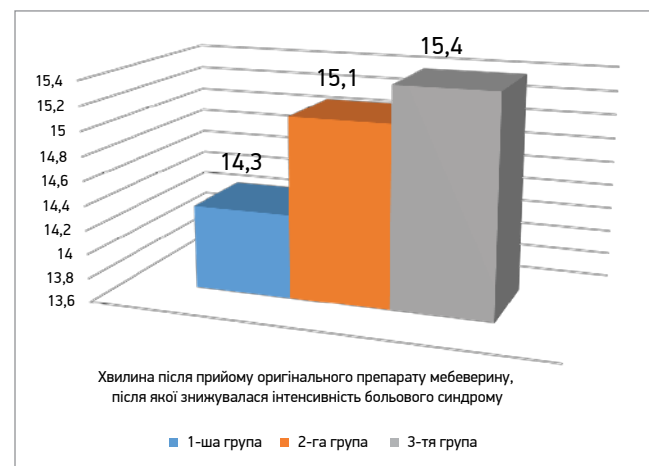


Рис. 3. Медіана часу настання ефекту зниження інтенсивності болю після прийому оригінального препарату мебеверину в хворих із СПК залежно від клінічного фенотипу

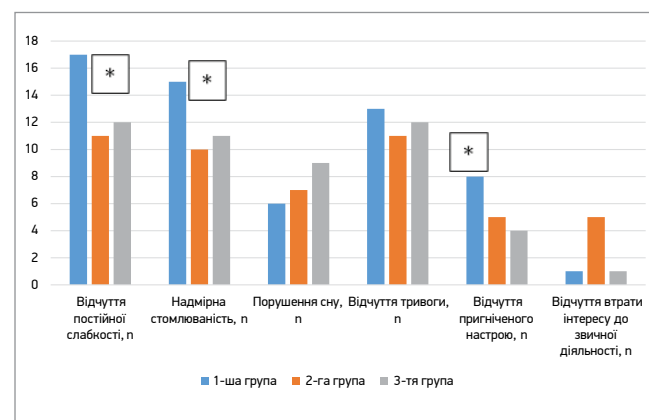


Рис. 4. Характеристика астеничного синдрому в пацієнтах із СПК залежно від клінічного фенотипу

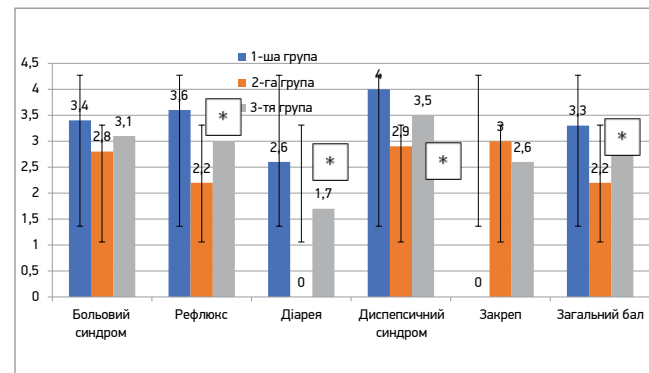


Рис. 5. Показники основних симптомів за опитувальником GSRS серед обстежених хворих із СПК на початку спостереження залежно від клінічного фенотипу

Примітка: * достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$).

динаміка зниження встановлена в пацієнтів із варіантом СПК з діареєю із повним зникненням симптомів у 73,1% хворих після 2 місяців спостереження (табл. 3). Зменшення проявів діареї / закрепу на 1-й день лікування встановлено в 53,7% хворих із СПК, у 93,1% пацієнтів симптоми зменшилися протягом 1-го тижня лікування, при цьому в 96,2% пацієнтів 1-ї групи після 2 місяців лікування симптоми діареї були повністю відсутні.

Таблиця 3. Динаміка диспепсичного синдрому в пацієнтів із СПК на тлі лікування оригінальним препаратом мебеверину залежно від клінічного фенотипу

Параметр	Група 1 – СПК із діареєю, n=26	Група 2 – СПК із закрепами, n=24	Група 3 – СПК змішаного варіанту, n=22
Зменшення проявів метеоризму на 1-й день лікування	20*	18	15
Зменшення проявів метеоризму на 7-й день лікування	6	6	7
Зменшення проявів метеоризму на 14-й день лікування	0	0	0
Зменшення проявів метеоризму на 28-й день лікування	0	0	0
Метеоризм періодичний на 2-му місяці спостереження	12	13	3
Повне зникнення симптомів метеоризму через 2 місяці спостереження	19*	12	14
Зменшення проявів діареї / закрепу на 1-й день лікування	12	15	11
Зменшення проявів діареї / закрепу на 7-й день лікування	12	9	8
Зменшення проявів діареї / закрепу на 14-й день лікування	2	2	3
Зменшення проявів діареї / закрепу на 28-й день лікування	0	0	0
Епізоди діареї / закрепу на 2-му місяці спостереження	7	2	7
Повне зникнення епізодів діареї / закрепу через 2 місяці спостереження	25*	16	15

Примітка: * достовірність відмінностей (p<0,05).

На початку спостереження в 93,2% хворих із СПК встановлено ознаки астенічного синдрому, при цьому в структурі симптомів переважало відчуття постійної слабкості – в 55,6% пацієнтів (рис. 4). У хворих 1-ї групи достовірно частіше спостерігалися симптоми постійної слабкості, надмірної стомлюваності та пригніченого настрою; водночас у пацієнтів 2-ї групи – достовірно частіше відчуття втрати інтересу до звичайної діяльності.

На тлі терапії оригінальним препаратом мебеверину встановлено зменшення проявів астенічного синдрому у 89,7% хворих із СПК переважно на 2-му тижні лікування із вираженішою динамікою серед хворих 1-ї групи (табл. 4). Отже, найбільша динаміка зниження на 1-му місяці лікування спостерігалася серед проявів втомлюваності, порушення сну та пригніченого настрою – на 56,7; 62,3 та 60,3% відповідно.

На 2-му місяці спостереження на тлі терапії оригінальним препаратом мебеверину в пацієнтів із СПК повне зникнення симптомів слабкості та втомлюваності спостерігалася в переважній більшості на рівні 53,4%. Слід зазначити, що хворі 1-ї групи мали достовірно кращу динаміку зниження проявів тривоги та пригніченого настрою. Повне зникнення симптомів слабкості та втомлюваності через 2 місяці

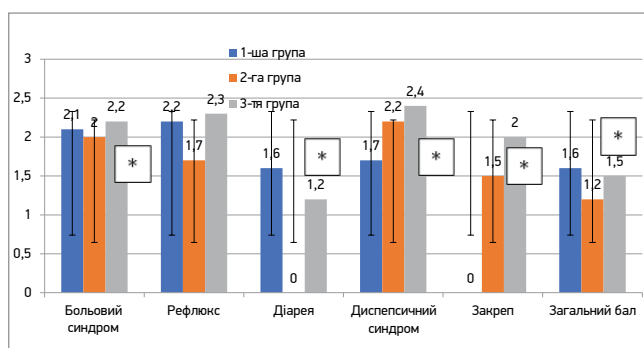


Рис. 6. Показники основних симптомів за опитувальником GSRS серед обстежених хворих із СПК наприкінці спостереження залежно від клінічного фенотипу

Примітка: * достовірність відмінностей між групами (p<0,05).

Таблиця 4. Динаміка астенічного синдрому в пацієнтів із СПК на тлі лікування оригінальним препаратом мебеверину на 1-му місяці спостереження залежно від клінічного фенотипу

Параметр	Група 1 – СПК із діареєю, n=26				Група 2 – СПК із закрепами, n=24				Група 3 – СПК змішаного варіанту, n=22			
	1-й день	7-й день	14-й день	28-й день	1-й день	7-й день	14-й день	28-й день	1-й день	7-й день	14-й день	28-й день
Зменшення проявів слабкості	4	8	7	2	4	6	7	0	3	10	4	0
Зменшення проявів втомлюваності	5	11*	7	4	5	8	6	0	0	13*	6	0
Зменшення проявів порушення сну	0	12	13	12	0	8	10	7	4	12	7	14*
Зменшення проявів тривоги	0	10*	8	0	0	5	9	5	4	6	10	5
Зменшення проявів пригніченого настрою	0	13	14	0	0	9	11	9	0	0	14	8*

Таблиця 5. Динаміка астенічного синдрому в пацієнтів із СПК на тлі лікування оригінальним препаратом мебеверину на 2-му місяці спостереження залежно від клінічного фенотипу

Параметр	Група 1 – СПК із діареєю, n=26	Група 2 – СПК із закрепами, n=24	Група 3 – СПК змішаного варіанту, n=22
Слабкість періодично на 2-му місяці спостереження	12	11	12
Повне зникнення симптомів слабкості через 2 місяці спостереження	14	11	12
Епізоди втомлюваності на 2-му місяці спостереження	11	10	9
Повне зникнення епізодів втомлюваності через 2 місяці спостереження	15	10	13
Епізоди порушення сну на 2-му місяці спостереження	12	12	14
Повне зникнення епізодів порушення сну через 2 місяці спостереження	14	11	13
Епізоди тривоги на 2-му місяці спостереження	12	11	13
Повне зникнення епізодів тривоги через 2 місяці спостереження	14*	8	8
Епізоди пригніченого настрою на 2-му місяці спостереження	2*	13	11
Повне зникнення епізодів пригніченого настрою через 2 місяці спостереження	17*	10	11

Таблиця 6. Динаміка показників ЯЖ за шкалами опитувальника SF-36 у хворих із СПК на тлі лікування оригінальним препаратом мебеверину залежно від клінічного фенотипу

Шкала опитувальника SF-36	Група 1 – СПК із діареєю, n=26		Група 2 – СПК із закрепами, n=24		Група 3 – СПК змішаного варіанту, n=22	
	на початку спостереження	наприкінці спостереження	на початку спостереження	наприкінці спостереження	на початку спостереження	наприкінці спостереження
Фізичне функціонування	38 (32,3; 46,9)	69,5* (41,6; 74,7)	44,5 (36,7; 50,7)	76 (55,8; 84,3)*	38 (32,6; 49,4)	69 (52,5; 78,3)*
Рольове фізичне функціонування	43 (33,9; 50,5)	75* (62,6; 80,7)	50 (39,8; 54,6)	74 (48,7; 79,5)*	39 (27,8; 46,8)	72 (56,6; 77,8)*
Інтенсивність болю	71 (60,1; 76,7)	29,5 (25,3; 34,4)*	75 (63,6; 79,5)	31,5 (28,3; 46,8)*	71 (52,3; 78,3)	30,5 (26,8; 42,4)*
Загальне здоров'я	38 (32,6; 44,7)	78 (63,6; 86,3)*	43 (32,5; 52,1)	76 (45,4; 79,7)*	36 (31,5; 40,6)	78 (61,7; 78,8)*
Життєздатність	40,6 (36,2; 48,3)	45 (38,6; 49,8)	49 (35,6; 56,3)	58 (42,8; 63,4)	38 (21,3; 46,9)	45 (31,6; 54,9)
Соціальне функціонування	38,3 (35,6; 54,9)	62,4 (41,5; 74,8)*	46,5 (34,4; 54,3)	51,5 (38,8; 55,8)	49,5 (31,6; 56,3)	53,2 (38,5; 57,8)
Рольове функціонування, зумовлене емоційним здоров'ям	44,9 (32,7; 53,4)	47 (35,2; 53,5)	50 (40,8; 56,9)	56,5 (44,6; 49,7)	38 (32,7; 45,6)	46 (34,7; 53,6)
Психологічне здоров'я	40,8 (34,3; 53,7)	45,7 (32,9; 56,8)	43 (37,9; 53,4)	57 (52,6; 65,3)*	38 (25,5; 46,7)	62 (59,4; 72,0)*

Примітка: * достовірність відмінностей (p<0,05).

спостереження встановлено в 71,6% пацієнтів із СПК (табл. 5). Зникнення симптомів тривожності та пригніченого настрою спостерігалася в 54,95% пацієнтів із СПК із діареєю, що достовірно частіше ніж у 2-й та 3-й групах (p<0,05).

Під час аналізу показників ЯЖ за опитувальником SF-36 у хворих із СПК залежно від клінічного фенотипу на початку спостереження встановлено достовірно нижчі показники, що характеризують СФ, психологічне здоров'я, РФФ серед пацієнтів 1-ї групи, – 46,2 та 47,7% відповідно (p<0,05) (табл. 6).

На тлі лікування із включенням оригінального препарату мебеверину через 2 місяці у хворих із СПК встановлено достовірне поліпшення показників ЯЖ за опитувальником SF-36, що характеризують ФФ, РФФ, загальне здоров'я та зниження інтенсивності болю у всіх групах пацієнтів, на 42,8%; 36,7%; 32,6% та 40,7% відповідно. Водночас у пацієнтів 1-ї групи встановлено достовірне поліпшення показників, що характеризують СФ, у хворих 2-ї та 3-ї груп – показників психологічного здоров'я.

При опитуванні хворих із СПК із діареєю за шкалою GSRS на початку спостереження встановлено достовірно вищі бали, що характеризують рефлюкс, – на 38,9%, діарею – на 30,8% та диспепсичний синдром – на 27,5%. Сумарний бал за опитувальником GSRS у хворих 1-ї групи був також достовірно вищим (на 28,3%) порівняно із 2-ю групою (p<0,05) (рис. 5).

На тлі лікування із включенням оригінального препарату мебеверину через 2 місяці у хворих із СПК встановлено достовірне поліпшення показників за опитувальником GSRS, що характеризують больовий синдром, діарею, диспепсію, закреп на 28,7%; 35,1%; 34,9% та 32,7% відповідно, при цьому найзначиміша динаміка спостерігалася в пацієнтів 1-ї групи (рис. 6).

Отже, отримані результати демонструють, що терапія пацієнтів із включенням оригінального препарату мебеверину

супроводжувалася достовірним зменшенням інтенсивності больового синдрому вже на 1-й день лікування з повним зникненням симптомів через 2 місяці незалежно від клінічного фенотипу СПК. Встановлено достовірне поліпшення показників, що характеризують диспепсичний, астенічний синдроми та ЯЖ із найзначимішим результатом у пацієнтів із СПК із діареєю.

Висновки

1 У пацієнтів із різними типами СПК на тлі комплексного лікування, яке включало оригінальний препарат мебеверину (Дуспаталін®), дієту відповідно до типу СПК, адсорбент діосмектит (у пацієнтів із діареєю) та лактулозу (у пацієнтів із закрепами), уже на 1-му тижні терапії спостерігали значне зменшення абдомінального болю, зменшення чи усунення закрепу чи діареї незалежно від типу СПК.

2 Значне зменшення або зникнення болю та спазму в кишечнику спостерігали через 15 хвилин після прийому оригінального препарату мебеверину (Дуспаталін®).

3 На тлі комплексного лікування встановлено достовірне зменшення частоти або зникнення абдомінального болю і диспепсичних скарг за опитувальниками SF-16 та GSRS (p<0,05).

4 Оригінальний препарат мебеверину (Дуспаталін®) продемонстрував сприятливий профіль безпеки під час лікування СПК упродовж 8 тижнів.

5 Застосування оригінального препарату мебеверину (Дуспаталін®) може сприяти покращенню ЯЖ пацієнтів із СПК, зменшенню астенічного синдрому, тривоги та депресії.

Список літератури знаходиться в редакції.

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор, І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Лікарські рослини при захворюваннях шлунково-кишкового тракту

Медико-соціальна значущість хвороб органів травлення визначається їх високою поширеністю [1]. Згідно з дослідженням Глобального тягаря захворювань за 2019 рік в Україні хвороби органів травлення є третьою з п'яти основних причин смерті населення [2]. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, в середині XXI сторіччя хвороби органів травлення посідають одне з провідних місць [3]. Особливо слід підкреслити, що діагностика, лікування та профілактика хвороб органів травлення є одними з найдорожчих.

Фітотерапія є найпоширенішою в азійських країнах. Зокрема, в Китаї та Індії сьогодні не лише використовують фітопрепарати в комплексному лікуванні захворювань внутрішніх органів, а й на сучасному рівні триває вивчення ефектів відомих лікарських рослин в експериментальних і пілотних клінічних дослідженнях [4].

В огляді зібрано матеріали щодо відомих фармакологічних властивостей, показань і протипоказань, особливостей використання лікарських рослин, що застосовуються в комплексній терапії при хворобах шлунково-кишкового тракту. Ці лікарські рослини мають велику історію використання в народній медицині, частина з них належить до фармакопейної сировини, або зареєстрована як лікарські засоби, або входить до прописів лікарських зборів, а також дієтичних добавок.

Засоби для підвищення апетиту. Гіркоти

Полину гіркої трава – *Artemisiae absinthii herba*



Хімічний склад (установлено 28 різних компонентів): 0,5-2% ефірної олії, що містить біциклічні монотерпеноїди – туйол (10-25%), β-туйон (близько 18%), β-пінен (23,8%) тощо; азуленогенні сесквітерпенові лактони, які надають траві полину своєрідного гіркої смаку; артабсин, абсинтин (димер артабсину); флавоноїди; органічні кислоти; дубильні речовини; каротиноїди й інші біологічно активні речовини [5].

Біологічна активність

Подразнюючі закінчення смакових нервів у порожнині рота, гіркі речовини полину (сесквітерпенові лактони) рефлекторно посилюють шлункову секрецію. Основне значення при цьому належить абсинтину, який шляхом подразнення смакових рецепторів посилює секрецію жовчі, панкреатичних ферментів і шлункового соку [6]. Ефірна олія полину гіркої збуджує центральну нервову систему, чинить кардіотонічну дію, аналогічну такій камфори.

Встановлено, що туйон (нейротоксична дія): знижує активність ГАМК-рецепторів (може зумовлювати судоми); спричиняє тривогу, безсоння, галюцинації; здатний призвести до хромосомних аберацій [7].

Азулен, виділений із трави, має протиалергійні, спазмолітичні, протизапальні й анальгезувальні властивості [5].

Сума лактонів і полісахаридів, виділена з полину гіркої, чинить протизапальну дію, активує проліферативні явища в ділянці ушкоджень слизових оболонок, стимулює чинники неспецифічного імунітету.

Є відомості про бактерицидні та фунгіцидні властивості ненасичених вуглеводнів, виділених з рослини (за рахунок 5-О-кафеоліхінної кислоти). Дослідження виявили антиоксидантну, протипаразитарну та протівірусну дію рослини [6].

Отже, біологічно активні речовини препарату збуджують апетит, стимулюють функцію залоз органів травлення, підвищують секрецію жовчі, панкреатичного та шлункового соків, чинять протизапальну, антисептичну дію.

Полин гіркий випускається в подрібненому вигляді, у формі ефірних олій, капсул, таблеток, мазей і рідкого екстракту. У сухій траві практично відсутній туйон, тому вона безпечніша для приготування відвару та чаю [8].

Показання

Для підвищення апетиту та покращення секреторної діяльності органів травлення при гастритах зі зниженою кислотністю; у складі комплексної терапії холециститів, дискінезії жовчних шляхів.

Протипоказання

Гіперчутливість до біологічно активних речовин препарату, підвищена шлункова секреція, гіперацидний гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, жовчнокам'яна хвороба; запалення жовчного міхура, захворювання нирок, наявність в анамнезі кровотеч з органів малого таза; анемія; епілепсія, дитячий вік (до 12 років).

Особливості застосування

Курс лікування – 2-3 тиж. Між курсами обов'язкові перерви до 2 міс.

За тривалого застосування можливі атонічні закрепки. Крім того, приймання в підвищених дозах, особливо тривале, пов'язане з перевищенням кількості туйону, що може призвести до розвитку судом, галюцинацій і спричинити так звану полинну епілепсію. Лікування симптоматичне.

Artemisia absinthium може взаємодіяти з препаратами, які призначають у разі занепокоєння й порушень сну (бензодіазепіни), лікарськими засобами від епілепсії та тяжких психічних розладів (нейролептики).

Дубильні речовини *Artemisia absinthium* здатні блокувати всмоктування в кишечнику препаратів заліза, у зв'язку з чим слід розділяти приймання в часі (наприклад, через 1-2 год).

Полин гіркий протипоказаний вагітним (стимулює мускулатуру матки). Екскретується з молоком матері.

Корінь тирличу – *Radices gentianae*. Тирлич жовтий – *Gentiana lutea L.*

Рід *Gentiana* – найбільший рід *Gentianaceae*, який налічує понад 400 видів, поширених переважно в альпійських зонах країн помірного клімату по всьому

світу. Рослини роду *Gentiana* історично використовувалися для лікування широкого кола хвороб [9]. Проте лише останніми роками особлива увага приділяється біологічній активності *Gentiana lutea L.*, також відомої як жовтий тирлич або гірчак.



Фітохімічні дослідження показали, що основні біоактивні компоненти, виділені з цього роду, включають іридоїди, ксантони та флавоноїди.

Хімічний склад жовтого тирличу: секоіридоїди – генціопікрозид, його глікозиди й ізомери – генціопікрин (2,5%), амарогентин; ксантони – генцизин, ізогенцизин; алкалоїди – генціанін; дисахарид генціобіоза, жирна олія, смолисті та пектинові речовини, аскорбінова кислота. Коріння не накопичує крохмаль, запасує специфічний трисахарид генціанозу (понад 5%) [10].

Біологічна активність

Секоіридоїди зумовлюють виражений гіркий смак коріння тирличу, що проявляється в розведеннях екстрактів 1:10000-1:30000.

Коріння тирличу жовтого посилює секрецію (виділення слини та шлункового соку, а також уміст вільної соляної кислоти) й моторну функцію шлунково-кишкового тракту. Відвар поліпшує травлення, збуджує апетит, виявляє жовчогінний ефект, протизапальну й антисептичну дію [11].

При введенні препаратів тирличу безпосередньо в шлунок ефекту не спостерігається [9]. Вплив препаратів тирличу на секрецію шлункового соку виражений лише за умови гіпофункції залоз шлунка. У дослідженні на здорових добровольцях цей вплив не проявлявся. У великих дозах тирлич, навпаки, пригнічує секреторну функцію шлунка. Експериментально підтверджено жовчогінну та гепатозахисну дію препаратів тирличу [11].

Лікарські рослини роду *Gentiana* мають антиоксидантні, протизапальні, антимітогенні, антипроліферативні, ліпідознижувальні, кардіозахисні, судинорозширювальні й антиагрегантні ефекти [12].

Показання

Знижена продукція шлункового соку, метеоризм, спазми й атонія кишечника, хвороби печінки та як жовчогінний засіб у разі хвороб жовчного міхура.

Корінь тирличу жовтого входить до складу гірких апетитних зборів.



О.М. Біловол



І.І. Князькова

Протипоказання

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, вагітність.

Листя бобівника трилистого – *Folia Menyanthis trifoliatae*. Бобівник трилистий – *Menyanthes trifoliata L.*



Хімічний склад: монотерпеноїдні гіркоти – логанін (основний), сверозид, ментіафолін; алкалоїд генціанін, флавоноїди – рутин, гіперозид і трифолін К; близько 3% дубильних речовин; ефірна олія, аскорбінова кислота, холін, фітостерини, певна кількість йоду [13].

Біологічна активність

Стимулює функцію травного тракту, виділення шлункового соку, жовчі та травних ферментів; поліпшує перистальтику шлунково-кишкового тракту, має легкий послаблювальний ефект [14]. Крім того, чинить антисептичну та жарознижувальну дію [15]. Продемонстровано наявність антиоксидантної дії [16]. В експерименті виявлено седативний ефект препаратів бобівника (входить до складу заспокійливих зборів).

Отже, бобівник трилистий завдяки гірким глікозидним сполукам, флавоноїдам посилює шлунково-кишкову секрецію, покращує травлення, збуджує апетит, нормалізує моторику кишечника, чинить антигіпоксичну й антиоксидантну дію.

Застосування

Препарати бобівника трилистого використовують як гіркоту для збудження апетиту, при гастритах зі зниженою кислотністю, ахілії, закрепах і метеоризмі, а також як жовчогінний засіб у разі хронічного холециститу [16].

Курс лікування – 1 міс. За потреби приймання можна повторити [8].

Бобівник трилистий застосовують у разі ранніх токсикозів вагітності як протиблювотний засіб, що поліпшує травлення [13].

У народній медицині настій листя бобівника трилистого використовують у разі застуди, кашлю, набряків як загальний тонізувальний засіб. Завдяки антисептичним властивостям відвар листя бобівника трилистого застосовують зовнішньо за різних уражень шкіри.

Протипоказання: індивідуальна непереносимість компонентів, вагітність, годування груддю [8].

Продовження на стор. 18.

Лікарські рослини при захворюваннях шлунково-кишкового тракту

Продовження. Початок на стор. 16.

Золототисячника трава – *Centaurii herba*.
Золототисячник звичайний – *Centaureum erythraea Rafn.*
Золототисячник гарненький – *Centaureum pulchellum Druce*



Хімічний склад: монотерпеноїдні гіркоти (генціопікрин, амарогентин, свертціамарин та ін.); 0,6-1% алкалоїдів, серед них основний – генціанін; дубильні речовини; флавоновий глікозид центаурин; кислоти олеанолова й аскорбінова, ефірна олія, смоли, слизи [17]. Знайдено ксантони – гентизин, мангіферин (алпізарин) тощо [18].

Біологічна активність

Лікарський засіб стимулює секрецію травних залоз, підвищує жовчовиділення, посилює перистальтику кишечника, скорочення м'язів матки, проявляє протизапальну, безболісну, гепатозахисну, легку проносну та глистогінну дії [19].

Золототисячник звичайний входить як офіційна сировина лише до складу препаратів з нефролітичною, діуретичною дією. Проте трава золототисячника може бути застосована як засіб для посилення жовчовиділення, секреції травних залоз, збудження апетиту.

Показання

Застосовують як гіркоту для підвищення апетиту й поліпшення травлення при зниженні секреторної функції шлунково-кишкового тракту в дорослих (гіпоацидні стани); нудота; метеоризм; хронічні гепатити; дискінезії жовчовивідних шляхів, жовчного міхура за гіпотонічним і гіпокінетичним типами; холецистити [20].

Centaureum pulchellum Druce входить до складу гірких апетитних зборів [8].

Протипоказання

Підвищена чутливість до препарату; підвищена шлункова секреція, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, рефлюкс-езофагіт; вагітність, період годування груддю, вік до 18 років.

При застосуванні препарату в дозах, що перевищують рекомендовані, можливі диспепсичні розлади (нудота, діарея). Лікування симптоматичне.

Коріння кульбаби – *Radices Taraxaci*.
Кульбаба лікарська – *Taraxacum officinale Wigg.*

Хімічний склад [21]: сесквітерпеноїдні гіркі глікозиди (тараксацин і тараксацерин), тритерпеноїди групи α-амірину (тараксастерол, арнідіол, фарадіол), каучукові речовини (2-3%), каротиноїди, флавоноїди, смоли, солі заліза, кальцію, фосфати, близько 5% білка. Коріння багате на полісахарид інулін: восени його накопичується до 40%, навесні близько 2%. Восени в коренях міститься до 18% полісахаридів. Виявлено також стероїди, жирну олію, ніотинову кислоту.



Біологічна активність

Посилює секрецію слини та травних залоз, збільшує жовчовиділення. Під впливом біологічно активних речовин кульбаби харчова кашка швидше проходить кишечник, що знижує гнильні та бродильні процеси. Рослина, крім того, має спазмолітичні властивості, діє послаблювально [22]. Накопичує інулін, який сприяє росту природної мікробіоти [23]. В експерименті виявлено активність щодо мікобактерій туберкульозу, противірусні, фунгіцидні, антигельмінтні, антиканцерогенні та протидіабетичні властивості коренів кульбаби [24].

Показання

В офіційній медицині використовують для підвищення апетиту й покращення травлення при гіпоацидному та хронічному атрофічному гастритах, ускладнених патологією гепатобіліарної системи та хронічними закрепками. Як жовчогінний засіб у комплексній терапії хронічного некалькульозного холециститу, дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом; у разі зміни складу жовчі з ризиком кам'янеутворення.

Під час лікування перелічених вище хвороб кульбабу використовують як самостійно, так і в суміші з іншими рослинами.

Слід підкреслити, що накопичено великий досвід ефективності використання кульбаби в клінічній медицині, включаючи ураження радіацією, седативну та детоксикаційну дії [22].

Протипоказання

Індивідуальна непереносимість компонентів, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, гастрит у стадії загострення, гіперсекреція шлункового соку, гострий панкреатит, жовчнокам'яна хвороба, вагітність, годування груддю, дитячий вік (до 12 років) [8].

Кореневище та корінь дягеля (дудника) – *Rhizomata et radices Angelicae*. Дягель (дудник) лікарський – *Angelica archangelica*

Хімічний склад [25]: кумарини та фурукумарини – ксантотоксин, бергаптен, ангеліцин, остол, остенол, імператорин, ангелікова кислота, аптерин тощо; ефірна олія (0,5%), що містить α-пінен і α-феландрен як основні компоненти, сесквітерпеноїди гіркої смаку, органічні та жирні кислоти, флавоноїди (нарингенін), дубильні речовини, фітостерини тощо.

Біологічна активність

Сировина належить до ароматичних гіркот. Кумарини, які входять до складу дягеля, уповільнюють зсідання крові,

забезпечують в'яжучу дію; сприяють розширенню судин [26]. Пінен сприяє продукції жовчі, а також посилює відхаркування мокротиння. Органічні кислоти покращують травлення, нормалізують роботу підшлункової залози, активізують метаболізм, чинять антисептичну дію. Ефірна олія забезпечує нормалізацію травлення, має седативний ефект тощо [27]. Фітостерини чинять захисну дію на мембрани клітин, сприяють утворенню стероїдних гормонів. Дубильні речовини чинять протизапальну та бактерицидну дії [28]. Гіркоти підвищують секрецію травних залоз, посилюють продукцію жовчі, знижують бродіння в кишечнику, стимулюють роботу нирок. Клітковина активізує перистальтику, знижує рівень холестерину, усуває закрепи.

Відвар чинить спазмолітичну, протизапальну та седативну дії, поліпшує травлення [30].

Дягель даурський і китайський традиційно вважається рослиною для жіночого здоров'я (корекція порушень менструального циклу, кровотворної функції, естрогенноподібна дія) [29].

Ксантотоксин у великих дозах діє мутагенно та канцерогенно [28].



Показання

Дискінезія жовчовивідних шляхів, коліти, гастрити, дуоденіти, метеоризм, відріжка; бронхіти, ларингіти, пневмонії, грип, застуда; хвороби нирок; болі (вушні, зубні); шкірні хвороби (нейродерміт, вітіліго, сверблячий дерматит); дисменорея, мастопатія, безпліддя, клімакс.

Корінь дягеля має фотосенсибілізуючий ефект [8].

Протипоказання

Індивідуальна непереносимість компонентів, вагітність, годування груддю. Крім того, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, схильність до кровотеч, маткові кровотечі, тахікардія, цукровий діабет.

Корінь дягеля не відпускається в аптеках (здатний спричинити неприємні наслідки зазвичай при ігноруванні протипоказань або недотриманні дозувань).

Рослинні проносні

Похідні антрацену (антрахінону)

За фармакологічною дією антраглікозиди відрізняються від відомих сольових та олійних проносних. Своєї властивості антраценопохідні проявляють лише в товстій кишці, де вони гідролізуються під дією кишкової флори [31]. Аглікони, що утворилися, подразнюють стінки прямої кишки й посилюють її перистальтику. Послаблювальна дія розвивається повільно та тривало (протягом 8-10 год), тому призначають на ніч (у підвищеному дозуванні) [32].

Протипоказане використання антраценопохідних: як проносних засобів у разі маткових кровотеч і вагітності (спричиняють

приплив крові до органів малого таза), в разі кишкової непрохідності, запальних процесів черевної порожнини, гострих гарячкових станів [33].

Застосовувати не більш як 2 тиж, оскільки формується звикання та розвивається «синдром скасування». В експерименті за тривалого використання похідних антрацену відзначено генотоксичність [34].

Листя сени (касії) – *Folia Sennae (Cassiae)*. Плоди сени – *Fructus Sennae*. Касія гостролиста (сена олександрійська) – *Cassia acutifolia Delile*



Хімічний склад [35]: містить суму антраценопохідних – антраглікозиди (сенозиди А та В, глюкоалоое-емодин, глюкорейн та ін.), флавоноїди (похідні кемпферолу й ізорамнетину), слиз, смоли, макро- та мікроелементи, інші біологічно активні речовини.

Біологічна активність

Дія *Folium Sennae* пояснюється головним чином гідроксіантраценовими глікозидами, особливо сенозиди А та В. Ці β-зв'язані глікозиди стимулюють секрецію й посилюють виділення рідини, особливо впливаючи на моторику товстої кишки, сприяють транзиту в ній калових мас [36]. Сенозиди, не абсорбуючись у верхньому відділі кишечника, перетворюються бактеріями товстої кишки на активні похідні (реін-антрон) [37]. Механізм дії двійстий: вплив на моторику кишечника загалом (стимулювання перистальтики та пригнічення локальних скорочень), що забезпечує прискорення евакуації через товсту кишку, тим самим зменшуючи всмоктування рідини, та вплив на абсорбцію рідини й електролітів (стимулювання виділення слизу й активного хлориду), що збільшує секрецію рідини [37]. Сена може застосовуватися при порушенні надходження жовчі в кишечник [38].

Смолисті речовини, присутні в листі касії, спричиняють болі в кишечнику, від них звільняються під час фільтрування приготованих настоїв після повного охолодження, в холодному вигляді смоли випадають в осад і залишаються на фільтрі [35]. При приготуванні зборів з листям касії від смолистих речовин позбавляються попереднім вимочуванням у спирті. У плодах смолисті речовини відсутні.

Настій листя сени чинить послаблювальну дію. Препарат зумовлює хімічне роздратування рецепторів слизової оболонки кишечника, рефлекторно посилює його перистальтику. Лікувальний ефект розвивається через 8-10 год після приймання [8].

Застосування

Препарати сени використовуються в разі атонії товстої кишки, хронічних закреплів.

Курс лікування – 2-3 тиж. У разі тривалого застосування може розвинути звикання, тому доцільно чергувати з іншими послаблювальними засобами.

Побічні ефекти: алергічні реакції, біль у животі, метеоризм, діарея. При тривалому застосуванні – коліт.

Передозування: можливі діарея, порушення водно-електролітного обміну. Лікування симптоматичне.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій: препарати сени знижують абсорбцію тетрацикліну. Одночасне застосування з хінідину сульфатом знижує рівень активних речовин у сироватці крові, із серцевими глікозидами – спричиняє серцеву аритмію, з антиаритмічними засобами, діуретиками та глюкокортикоїдами – спричиняє м'язову слабкість.

Протипоказання

Гіперчутливість до біологічно активних речовин препарату, кишкова непрохідність, проривна виразка, біль у животі невстановленого генезу, порушення водно-електролітного балансу, гострі запальні хвороби органів черевної порожнини, защемлена грижа, проктит, геморої у стадії загострення, шлунково-кишкові кровотечі, метрорагії, спастичний коліт, спастичний закрп, вагітність, період лактації, дитячий вік (до 12 років).

Крушини кора – *Frangulae cortex*.
Крушина ламка – *Frangula alnus Mill.*
(*Rhamnus frangula L.*)



Хімічний склад [39, 40]: містить близько 8% похідних антрацену – франгуларозид, гетеро- та діантрони франгуліну, а також мономерні сполуки як у відновленій, так і в окисненій формі (глюкофрангулін, франгулін, франгулаемодин), дубильні речовини, органічні кислоти, ефірну олію, інші біологічно активні речовини.

Біологічна активність

Frangulae cortex чинить м'яку проносну дію, механізм якої пояснюється наявністю антраглікозидів, які зумовлюють роздратування рецепторів слизової оболонки товстої кишки та рефлекторне посилення його перистальтики. Послаблювальна дія розвивається через 8-12 год після приймання [8].

Препарати крушини застосовують у разі хронічного звичного закрпу, який частіше розвивається в людей зі слабо розвиненою черевною мускулатурою та тих, хто веде малорухливий спосіб життя. Тривале застосування препаратів крушини призводить до звикання, тому потрібно збільшувати дозу або періодично змінювати проносне. У разі тривалого застосування великих доз препаратів крушини розвивається гіперемія органів малого таза, у вагітних може наставати викидень.

У дослідженні [41] лімфоцити периферичної крові людини обробляли екстрактом кори *Frangula alnus Mill.* або емодином (є компонентом кори з проносними властивостями) й оцінювали цитотоксичність, генотоксичність і параметри окисного стресу. Встановлено, що екстракт кори й емодин в експериментальній моделі проявляли цито-/генотоксичні ефекти, а окисний стрес бере участь у механізмі їхньої токсичності. Водночас екстракт кори

проявляв помірну антиоксидантну здатність, що може бути пов'язано з відносно високим умістом фенолів. Отже, через токсикологічні ефекти кору крушини, а також препарати, що містять емодин, варто приймати з обережністю.

Показано, що як *Frangula alnus*, так і емодин мають значну протиракову активність проти клітинних ліній гепатоцелюлярної й колоректальної карциноми HepG2 та HCT116, але помітної селективності не спостерігалось [42]. В іншому дослідженні [43] встановлено, що екстракт кори має сильну антибактерійну дію проти *Staphylococcus aureus*.

У свіжій корі крушини переважають відновлені форми – первинний антраглікозид франгуларозид, що має блювальні властивості, антраноли й антрони, здатні до мимовільного окиснення. За тривалого зберігання або нагрівання сировини відбуваються їх окиснення та ферментативний гідроліз з утворенням різних проміжних продуктів, зокрема франгуларозиду, що окислюється ферментами в глюкофрангулін, агліконом якого є франгулаемодин [44]. Тому використовувати кору крушини можна лише через рік після заготівлі сировини. Зберігання протягом року може бути замінено прогріванням сировини за температури 100 °C протягом години.

Застосування

Використовується в разі хронічного закрпу.

Курс лікування – 2-3 тиж. У разі тривалого застосування може відзначитися звикання, а також послаблення або відсутність проносного ефекту, тому доцільно чергувати з іншими послаблювальними засобами. Можливе фарбування сечі в жовтий колір, що не потребує скасування препарату.

Побічні ефекти: алергічні реакції, колькоподібний біль у животі, метеоризм, нудота.

Передозування: колькоподібний біль у животі, тенезми, нудота, блювання, діарея. Лікування симптоматичне.

Протипоказання

Гіперчутливість до біологічно активних речовин препарату, кишкова непрохідність, закрпи неврогенного й ендокринного походження, спастичні закрпи, синдром «гострого» живота, апендицит, кровотечі, гострий гастроентероколіт, інші запальні процеси в черевній порожнині, гострі пропасні стани; вагітність, період лактації, дитячий вік (до 12 років).

Жостеру проносного плоди – *Rhamni catharticae fructus*



Плоди жостеру містять антраглікозиди, похідні франгулаемодину, хризофанолу, флавоноїди (рамнетин, кемпферол, кверцетин), пектинові речовини, органічні кислоти, цукор. Не містять відновлені форми антрацену, які в разі значної кількості є токсичними [45].

Застосування

Використовується в разі хронічного закрпу.

Тривалий прийом може призводити до звикання, а також послаблення або відсутності проносного ефекту, тому доцільно чергувати з іншими послаблювальними

засобами. Можливе фарбування сечі в жовтий колір, що не потребує скасування препарату.

Побічні ефекти: алергічні реакції, відчуття дискомфорту в животі (біль спастичного характеру, метеоризм, нудота).

Передозування: колькоподібний біль у животі, тенезми, нудота, блювання. Лікування симптоматичне.

Протипоказання

Гіперчутливість до біологічно активних речовин препарату, кишкова непрохідність, закрпи неврогенного й ендокринного походження, спастичні закрпи, синдром «гострого» живота, апендицит, кровотечі, гострий гастроентероколіт, гострі гарячкові стани, порушення водно-електролітного обміну, вагітність, період лактації, дитячий вік (до 12 років).

Коріння ревеню – *Radices Rhei*. Ревінь тангутський – *Rheum palmatum L. var. tanguticum Maxim.*



Корінь ревеню містить дві протилежні за дією групи речовин: антраценопохідні (3,5-6%) і дубильні речовини (6,7-10,6%) конденсованої групи [46]. Антраценопохідні представлені щонайменше 20 сполуками з групи реїну, алое-емодину, франгулаемодину (реумемодину), хризофанолу, фасціону, що перебувають у вигляді антронів, антранолів, гетеро- та діантронів (пальмідини А, В, С, D, реїдини А, В, С, сенідин С). Крім того, в коренях ревеню містяться флавоноїди, гіркі глікозиди, пектинові речовини, смоли, крохмаль [47].

Біологічна активність

Фармакологічні властивості ревеню тангутського зумовлені насамперед антраглікозидами та дубильними речовинами. Похідні антрацену чинять послаблювальну дію й посилюють перистальтику кишечника, а дубильні речовини чинять в'язучу, протизапальну та протидіарейну дії, смолисті речовини також мають послаблювальний ефект [48].

У результаті розщеплювання антраглікозидів у товстій кишці утворюються реїн, реумемодин і хризофанова кислота, які зумовлюють роздратування нервових закінчень стінки кишечника та рефлекторне посилення його перистальтики. Реумемодин дозозалежно стимулює скорочення гладкої мускулатури тонкої кишки в концентраціях до 29,6 мМ/мл, а при вищих концентраціях ефект поступово зменшується та взагалі зникає. Тобто реумемодин має двофазний регулювальний вплив на гладку мускулатуру кишечника, що пов'язано з іонами кальцію [45]. Похідні антрахінону ревеню тангутського підвищують тонус і перистальтику товстої кишки й таким чином забезпечують послаблювальну дію, яка іноді супроводжується болями колькоподібного характеру. На перистальтику шлунка й тонкої кишки антраценопохідні ревеню тангутського не впливають [48]. Під впливом антрахінонів ревеню тангутського сповільнюється всмоктування рідини слизовою оболонкою товстої кишки, що сприяє розрідженню калових мас і збільшенню їх об'єму.

В основі в'язучої дії дубильних речовин лежить їхня здатність зв'язуватися з білками й осаджувати їх. Таким чином

виходить осад, який захищає рецептори слизової оболонки кишечника.

У великих дозах (0,5-2 г) коріння ревеню застосовують як проносний засіб, а в малих дозах (0,05-0,2 г) – як в'язучий і засіб, що збуджує апетит [49].

Проносна дія настає через 8-10 год після вживання всередину й зумовлена головним чином похідними антрацену, які внаслідок подразнення слизової оболонки товстої кишки сприяють посиленню перистальтики та швидшому проходженню калових мас. Проносна та в'язуча дії ревеню залежать не лише від дози, а й від розчинності сполук. Водні екстракти з коріння ревеню містять більше антраглікозидів, а спиртові витяги багатші на дубильні речовини.

В експерименті на тваринах коріння ревеню впливає на перебіг гепатоцелюлярної карциноми [50].

Застосування

Використовується в разі закрпу. Рекомендовано короточасне приймання. Призначається 1 раз на добу на ніч.

При лікуванні слід уживати достатньо рідини, звертати увагу на електроліти, особливо калій, що неабияк важливо для літніх людей.

Побічні ефекти: алергічні реакції, колькоподібний біль у животі, діарея з подальшою втратою рідини й електролітів, яку треба заповнювати. Дефіцит калію може призвести до серцево-судинних хвороб і м'язової астенії, особливо при використанні серцевих глікозидів, діуретиків або глюкокортикоїдів.

За тривалого застосування в підвищених дозах може розвиватися токсичний гепатит.

Протипоказання

Гіперчутливість до біологічно активних речовин препарату, кишкова непрохідність, гострі запальні хвороби органів черевної порожнини, біль у животі невстановленого генезу, порушення водно-електролітного балансу, тяжкий стан зневоднення організму, вагітність, період лактації, дитячий вік (до 12 років) [8].

Коріння щавлю кінського – *Radices Rumicis conferti*. Щавель кінський – *Rumex confertus Willd.*

Хімічний склад: коріння щавлю кінського містить близько 4% антраценопохідних – реумемодин, хризофанол і франгулаемодин та ін.; дубильні речовини (8-12%) – таніни, флавоноїди гіперозид, неопдин та ін., кавову кислоту, органічні кислоти, ефірну олію, вітамін К₁, аскорбінову кислоту, калій, фосфор, магній, солі заліза, оксалат кальцію (близько 9%) тощо [51].

Біологічна активність

Похідні антрацену чинять проносну дію й посилюють перистальтику кишечника, дубильні речовини чинять в'язучу, протизапальну та протидіарейну дії [52]. Взаємодіючи з білками, таніни стимулюють їх коагуляцію й таким чином сприяють утворенню захисної плівки на поверхні слизової оболонки кишечника. Це зменшує секреторну активність слизової оболонки, пригнічує процеси трансудації, захищає стінки кишечника від подразнювальних речовин і послаблює рефлекторні скорочення кишечника.

Отже, коріння щавлю кінського у вигляді відвару залежно від дози чинить у великих дозах послаблювальний ефект (через 10-12 год), у малих дозах – в'язучу дію та протидіарейний ефект [53].

Експериментально встановлено, що водно-спиртові екстракти коренів щавлю кінського мають виражені гіпотензивні властивості; гіпотензивний ефект тривав упродовж 7 год. Гіпотензивний ефект препаратів щавлю пов'язаний як з рефлекторними механізмами, так і з безпосереднім їх впливом на центральну нервову систему, зокрема на судиноруховий центр.

Продовження на стор. 37.

МОКСИФЛОКСАЦИН – лікарський засіб IV покоління проявляє підвищену антибактеріальну активність по відношенні до патогенів, стійких до дії фторхінолонів попередніх поколінь²



МЕХАНІЗМ ДІЇ¹

Моксифлоксацин пригнічує бактеріальні ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, необхідні для реплікації, транскрипції та репарації бактеріальної ДНК¹

ФАРМАКОКІНЕТИКА¹

При внутрішньовенному введенні моксифлоксацину немає потреби в корекції доз відповідно до віку або статі пацієнтів¹

ПОКАЗАННЯ¹

- Негоспітальна пневмонія
- Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин

ПНЕВМОКОККОВА ІНФЕКЦІЯ

Моксифлоксацин демонстрував активність в 2 рази перевершуючу гатифлоксацин, в той час як активність левофлоксацину в 4 рази поступалась моксифлоксацину²

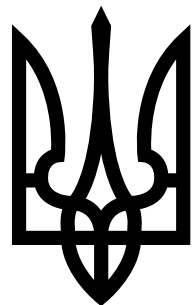
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Препарат вводити внутрішньовенно у вигляді безперервної інфузії тривалістю не менше 60 хвилин 1 раз на добу¹

Фамокс

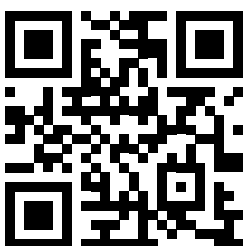
Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513.

Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою»



Входить до Національного переліку³

Основних лікарських засобів.
Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431.



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фамокс® 2. Український медичний часопис. 4(102)-VII/VIII. 2014 УДК 615.33-577.18:616.24-002. 3. Мається на увазі діюча речовина моксифлоксацин лікарського засобу Фамокс

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Р.П. №UA/20240/01/01, від 30.10.2023 р. (наказ МОЗ України від 30.10.2023 р. № 1866).

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/04/2024/ФМС/Л/001

Імуномодуляторні ефекти фторхінолонів при позалікарняній пневмонії

Позалікарняна пневмонія (ПЛП), яка є однією з найпоширеніших інфекційних хвороб, робить значний внесок у загальносвітову захворюваність та смертність (Rider A., Frazee B., 2018; Alshammari M. et al., 2023). Патогени, що спричиняють ПЛП, розподіляються на типові та атипіві. До типових патогенів належать грампозитивні (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, стрептококи групи A, анаероби) та грамнегативні (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* тощо) мікроорганізми, а до атипівих – *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, віруси грипу A і B, коронавірус гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) й інші респіраторні віруси (Regunath H., Oba Y., 2022; Cilloniz C. et al., 2019; Kishimbo P. et al., 2020). Частим феноменом за респіраторних інфекцій вірусного генезу є коінфекція бактеріями, яку також називають суперінфекцією. Суперінфекція значно підвищує показники захворюваності та смертності (Morris D.E. et al., 2017; Wang H. et al., 2018).

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги дорослим хворим на ПЛП (2016), з метою прогнозування потенційних збудників і вибору місця лікування пацієнтів із ПЛП розподіляють на 4 групи (табл.).

Група хворих	Місце лікування	Ймовірні збудники
I група – НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології та тих, хто не приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> Респіраторні віруси
II група – НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією та/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати	Можливість лікування в амбулаторних умовах (з медичних позицій)	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Респіраторні віруси
III група – НП середньотяжкого перебігу	Лікування в умовах терапевтичного або пульмонологічного відділення	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Респіраторні віруси
IV група – НП тяжкого перебігу	Лікування в умовах відділення інтенсивної терапії	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Респіраторні віруси

Цей клінічний протокол демонструє, що ПЛП – абсолютне показання до призначення антибіотиків (АБ), причому АБ-терапію слід розпочинати одразу після встановлення діагнозу. Вибір АБ здійснюється на основі оцінки природної активності різних препаратів щодо очікуваного збудника. Так, високою активністю в разі пневмококової ПЛП, у т. ч. зумовленої пеніцилінрезистентним пневмококом, характеризуються т. зв. респіраторні фторхінолони (ФХ), зокрема моксифлоксацин. Останній також використовується в лікуванні ПЛП, зумовленої *Haemophilus influenzae* та ентробактеріями.

Імунопатогенез гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС)

Першим захисним бар'єром у відповіді організму-господаря на патогени слугує вроджений імунітет. Під час розвитку інфекції нерідко виникає дисфункція вродженої імунної системи, що спричиняє збільшення тяжкості хвороби внаслідок неефективного кліренсу патогенів або незворотного ушкодження органів пацієнтів із сепсисом (Kumar V., Chhibber S. 2011; Guirif F. et al., 2014). Саме тому в результаті пневмонії може розвинути низка ускладнень, включаючи гостре ушкодження легень, або ГРДС. Підраховано, що ГРДС уражає ≈22,15% пацієнтів із пневмонією (Hsu C. et al., 2021).

ГРДС виникає унаслідок різних причин, провідною з яких є бактерійна пневмонія (Lee K.Y., 2017; Long M.E. et al., 2022). На початку патологічного стану рецептори на поверхні імунних клітин розпізнають молекулярні патерни бактерій, вірусів і грибків та зв'язуються з ними. Після потрапляння бактерій до нижніх відділів дихальних шляхів бактерії взаємодіють з макрофагами – ефекторами вродженої імунної системи легень, у результаті чого активуються фактори транскрипції, зокрема ядерний фактор κB (NF-κB). Останній відіграє ключову роль у транскрипції генів, що кодують прозапальні цитокіни та хемокіни (інтерлейкіни (ІЛ)-1β, 6, 8, 17, 18, фактор некрозу пухлини (ФНП), моноцитарний хемотактичний протеїн-1, макрофагальний запальний протеїн-1α). Високий уміст цих цитокінів і хемокінів у плазмі крові та промивних водах бронхоальвеолярного лаважу асоціюється з несприятливим прогнозом ГРДС, включаючи високий показник смертності. Крім того, деякі із зазначених цитокінів (ІЛ-1β, ФНП) можуть безпосередньо ушкоджувати ендотеліоцити судин, а також активувати низку імунних клітин-ефекторів.

Прозапальним цитокінам властивий подвійний вплив на захисні механізми організму-господаря: з одного боку, вони сприяють активації набутого імунітету з вивільненням простагландинів, лейкотрієнів і протеаз, а з іншого – індукують безпосереднє й опосередковане ушкодження мікроциркуляторної макроорганізми. За розвитку надмірної запальної реакції організм-господар продукує т. зв. аларміни (від англ. alarm – тривога) чи асоційовані з ушкодженням молекулярні патерни (damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs), які зв'язуються з рецепторами епітеліоцитів легень та альвеолярних макрофагів, спричиняючи поляризацію останніх, формування нейтрофілних позаклітинних пасток, Т-клітинну прозапальну реакцію.

Секретовані прозапальні цитокіни активують ендотеліоцити судин, а вивільнення білків-хемоатрактантів приваблює до осередку запалення моноцити та нейтрофіли, водночас зумовлюючи ексудацію прозапальних білків комплементу і гострофазових білків. Міграція нейтрофілів до епітелію легень є ключовою патогенетичною ланкою ГРДС. Нейтрофіли виділяють токсичні медіатори й активні форми кисню, необхідні для захисту від патогенів, однак надмірна активація нейтрофілів спричиняє незбалансовану імунну відповідь і розвиток ушкодження ендотеліальних та епітеліальних клітин, а також підвищення їхньої проникності. Останнє забезпечує трансміграцію лейкоцитів та еритроцитів і накопичення набрякової рідини в повітряному просторі легень, що спричиняє порушення обміну газів, глибоку гіпоксемію. Ушкодження судин та альвеолярний набряк також погіршують здатність легень до екскреції CO₂, в результаті чого виникає гіперкапінія і збільшується «мертвий простір» легень (Yudhawati R., Wicaksono N.F., 2024).

Роль ФХ у подоланні проблеми ГРДС

Надмірна прозапальна відповідь є головною перешкодою в покращенні прогнозу за ПЛП (Mantero M. et al., 2017). Одна з можливостей подолання цієї перешкоди – призначення ФХ. ФХ – клас синтетичних антимікробних засобів, які пригнічують синтез ДНК мікроорганізмів, спричиняють значну кількість дволанцюгових розривів ДНК у хромосомах бактерій, впливаючи на ДНК-гіразу та топоізомеразу IV (Akinjogunla O.J. et al., 2022). Одна з переваг ФХ – широкий спектр дії; ці препарати є ефективними щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також анаеробів, мікобактерій та атипівих патогенів (Akinjogunla O.J. et al., 2022; Sauer A. et al., 2021; Brar R.K. et al., 2020; Metlay J.P. et al., 2019). Крім того, ФХ реалізують антиоксидантний ефект, що було підтверджено як *in vitro*, так й *in vivo* (Enoki Y. et al., 2015; Akamatsu H. et al., 1996), а також блокують прозапальні цитокіни та хемокіни, протидіючи хемотаксису нейтрофілів (Sauer A. et al., 2021).

Відповідно до останніх рекомендацій та літературних джерел, ФХ притаманна імуномодуляторна дія, доцільна при лікуванні ПЛП. Доведено, що ФХ здатні зменшувати ушкодження легень, обумовлене бактерійною, вірусною та грибковою інфекцією (Yudhawati R., Wicaksono N.F., 2024). Під час проведення нещодавнього дослідження виявлено, що один із новітніх представників ФХ – моксифлоксацин – здатен зв'язувати головну протеазу коронавірусу SARS-CoV-2, пригнічуючи його реплікацію (Marciniec K. et al., 2020).

Специфічні характеристики ФХ, які забезпечують імуномодуляторні ефекти: акцент на моксифлоксацин

Хінолони – клас АБ із біциклічною структурою, що походить із 4-хінолону (Ruiz J., 2019); ФХ є підкласом хінолонів, у яких до центрального кільця молекули прикріплені атом фтору (Andersson M.I., MacGowan A.P., 2003). ФХ розподіляють на 4 покоління, проте перше з них (налідиксова кислота, циноксацин) було знято з ринку незабаром після впровадження. Друге покоління (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин) відрізняється фторуванням молекули хінолону в положенні С6, що підвищує активність цієї сполуки щодо грамнегативних бактерій. Третью поколінню (левофлоксацин, гатифлоксацин) притаманна наявність хлору в положенні R8; така хімічна модифікація посилює бактерицидну дію щодо грампозитивних і атипівих мікроорганізмів. Третьє і четверте покоління характеризуються також наявністю циклічного діамініперазину в положенні С7 та метоксигрупи в положенні С8. Представниками четвертого покоління є моксифлоксацин і геміфлоксацин. Показано, що імуномодуляторний ефект, тобто здатність знижувати продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП), притаманний винятково ФХ із циклопропіловою групою в положенні N1 хінолонового кільця. Саме таким ФХ є моксифлоксацин; натомість в іншого популярного ФХ – левофлоксацину – циклопропілова група в цьому положенні відсутня (Zhanell G. et al., 1999; Shalit I. et al., 1997).

Численні дослідження *in vitro* продемонстрували, що моксифлоксацин інгібує активацію NF-κB і MAP-кіназ, ослаблюючи запальну відповідь, індуковану впливом мікробів та вивільненням запальних медіаторів у різних типах клітин, зокрема клітинах респіраторного епітелію, моноцитах (Yudhawati R., Wicaksono N.F., 2024). Моксифлоксацину також притаманна здатність зменшувати вивільнення ІЛ-8 та ІЛ-1β, а також ФНП (Shalit I. et al., 2006).

Моксифлоксацин має вагомі переваги над іншими ФХ. Так, дослідження *in vitro* продемонстрували, що активність моксифлоксацину вдвічі перевищує таку гатифлоксацину та вчетверо – левофлоксацину (Andriole C.L., Andriole V.T., 2002; Boswell F.J. et al., 2002).

У лікуванні ПЛП в осіб літнього віку моксифлоксацин забезпечував достовірно більшу частку клінічного одужання через 3-5 днів лікування, ніж левофлоксацин: 97,9 проти 90,0%. Кількість побічних ефектів обох ФХ була зіставною (Anzueto A. et al., 2006). Крім того, моксифлоксацин достатньо вводить 1 р/добу, а левофлоксацин за тяжких інфекцій потребує дворазового введення. Застосування 1 р/добу значно спрощує режим фармакотерапії для медичного персоналу, зменшує імовірність ускладнень у ділянці введення препарату й підвищує прихильність пацієнта до лікування.

Імуномодуляторна дія моксифлоксацину за сепсису

Найтяжчим потенційним ускладненням ПЛП є сепсис – комплексний синдром, який є наслідком дисрегульованої системної запальної відповіді на інфекцію й асоціюється з дисфункцією органів, підвищеною смертністю (в середньому – 30%, в осіб літнього віку – 40%, у пацієнтів із септичним шоком – 50%) (Velho T. et al., 2016; Evans L. et al., 2021; Singer M. et al., 2016; Fleischmann-Struzek C. et al., 2020). Первинною локалізацією інфекції при сепсисі в >½ випадків є легень (Cecconi M. et al., 2018).

Ключова патогенетична ланка сепсису – гіперактивація імунних клітин: макрофагів, моноцитів, нейтрофілів, які продукують прозапальні цитокіни, насамперед ІЛ-1β та ФНП (Wang B. et al., 2023; Nedeva C., 2021). Останні, своєю чергою, запускають вторинний каскад запальної відповіді за участю цитокінів, ліпідних медіаторів, активних форм кисню та молекул клітинної адгезії (Pons S. et al., 2020).

Наріжний камінь лікування сепсису – АБ-терапія. За нещодавно опублікованими даними T.R. Velho та співавт. (2024), одним із найпотужніших інгібіторів ФНП та ІЛ-1β є моксифлоксацин. Експеримент цих науковців передбачав інкубацію клітин з *E. coli* або бактерійними ліпополісахаридами за наявності моксифлоксацину чи за його відсутності. Виявилось, що бактерійні тригери швидко підвищують клітинну секрецію ФНП, дещо пізніше – ІЛ-1β, а моксифлоксацин зменшує секрецію обох прозапальних цитокінів. Так, моксифлоксацин у концентрації 20 мкмоль/л знижував індуковану *E. coli* секрецію ФНП на 51,2%, а ІЛ-1β – на 41,4%. T.R. Velho та співавт. також дослідили ефекти моксифлоксацину за сепсису *in vivo* в моделі на мишах. Інтраперитонеальне введення моксифлоксацину підвищувало виживаність тварин із сепсисом на 80%. Хоча моксифлоксацин і меропенем ефективно знижували бактерійне навантаження, лише моксифлоксацин зменшував смертність; натомість меропенем лише відтермінував смерть. Загалом автори дійшли висновку, що при сепсисі моксифлоксацин відіграє імуномодуляторну та протекторну роль, зменшуючи вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП), маркерів ураження органів (лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази, сечовини).

Висновки

При ПЛП як грампозитивні, так і грамнегативні патогени індукують продукцію прозапальних цитокінів, яка за надмірної імунної відповіді здатна зумовити ГРДС. ФХ – клас синтетичних АБ, що часто застосовуються при ПЛП через широкий спектр дії та імуномодуляторні властивості. Останні обумовлені впливом ФХ на продукцію цитокінів і хемокінів, транскрипцію генів, активацію / інгібування факторів транскрипції. Впливаючи на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, ФХ модулюють вроджену та набуто імунну відповідь, що забезпечує опосередкований антибактерійний ефект і протизапальні властивості цього класу АБ.

Моксифлоксацин (наприклад Фамокс, «АТ «Фармак», Україна. – Прим. ред.) – ФХ IV покоління з унікальними властивостями. Фамокс представлений у формі розчину для інфузії у дозі 400 мг у 250 мл, що становить рекомендовану добову дозу. За призначення Фамоксу пацієнти отримують не лише всі переваги АБ широкого спектра дії (чутливими до нього є *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus milleri*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae* тощо), а й протизапальну та імуномодуляторну дію, що запобігає найнебезпечнішому ускладненню пневмонії – ГРДС. Здатність Фамоксу пригнічувати вивільнення ІЛ-1β і ФНП обумовлюють цінність цього препарату в протидії надмірній запальній реакції організму, яка спричиняє смерть при ускладненій ГРДС або сепсисі ПЛП.

Підготувала Лариса Стрільчук

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.

Продовження. Початок у № 19/1.

Швейцарська компанія Novartis має багатий клінічний портфель із 81 продукту для лікування різних хвороб. Її річний дохід становив >50 млрд дол. у 2022 році. У 2018 році Novartis припинила свої антибактеріальні та протівірусні дослідження.

Компанія Johnson & Johnson із річним доходом у 95 млрд дол. США має 74 препарати, які наразі знаходяться на стадії клінічної розробки. Приблизно 38% продукції стосується онкології. У 2017 році з придбанням компанії Actelion вона отримала права на антибіотик кадазолід для лікування діареї, пов'язаної з *C. difficile*; хоча препарат вже дійшов до III фази клінічних випробувань, у 2018 році Johnson & Johnson припинила розробку цього антибіотика.

Pfizer із річним доходом у 100,3 млрд дол. у 2022 році мав 89 продуктів у клінічному плані. Онкологічні засоби займають у ньому ≈35%. Зараз у розробці Pfizer 6 бактеріальних вакцин.

GlaxoSmithKline, глобальна біофармацевтична компанія зі штаб-квартирою у Великій Британії, є одним із головних гравців зі збереженням акцентом на антибіотиках. У 2022 році її річний дохід склав >29 млрд фунтів стерлінгів (1 фунт = 1,28 дол. США); майже 18% з них було інвестовано в дослідження та розробки. Нинішній клінічний конвеєр компанії містить 75 молекул, причому значна частка (≈63%) зосереджена на інфекційних захворюваннях, включаючи ВІЛ. У цьому сегменті компанія має 8 антибактеріальних препаратів для лікування та 10 бактеріальних вакцин.

Користуйся або втраши

«Для відкриття ліків потрібен спеціальний набір навичок. Жоден інститут не навчає крок за кроком різним аспектам розробки ліків, тому цей потенціал розсіюється, якщо компанія не користується ним широко, та більше не буде доступним, коли в ньому виникне потреба», – говорить Махеш Пател, директор відділу досліджень

та розробки Wockhardt. Ця індійська фармацевтична компанія розробляє 5 антибіотиків, 1 із яких проходить переєстраційні випробування в різних країнах. «Однак це був складний шлях, оскільки інколи не вистачало коштів. У результаті нам довелося перенести міжнародні клінічні випробування деяких наших молекул назад до Індії, оскільки це було економічно вигідніше», – додає Пател.

У 2016 році світові фармацевтичні виробники об'єдналися, щоб підтримати розробку антибіотиків у рамках AMR Industry Alliance – коаліції з >100 компаній приватного сектору, яка базується в Швейцарії. Кілька з тих компаній, які були або є членами альянсу, більше не мають антибіотиків у своєму клінічному портфелі. В рамках нещодавно створеного фонду деякі члени альянсу взяли на себе зобов'язання тимчасово заповнити прогалину фінансування розробки нових антибіотиків, поки велике фінансування не надійде з урядових джерел. До фонду входять 100 млн дол. США від Eli Lilly і Johnson & Johnson, 100 млн дол. від Merck на 10 років і 100 млн дол. від Pfizer на 5 років. Вочевидь цієї суми недостатньо для вкрай необхідної розробки антибіотиків, тому постає запитання: хто ще, крім «великої фарми», здатний ефективно вести пошук цих життєво необхідних ліків?

Справа молодих

Що можна зробити, щоб допомогти малим і середнім компаніям, які розпочинають дослідження антибіотиків?

Оскільки великі гравці залишають розробку антибіотиків, малі та середні фірми намагаються заповнити звільнений простір. На малі компанії припадає 80% нових відкриттів антибіотиків, на великі – 12%, а на некомерційні інститути та університети – 8%, про що йдеться у звіті «Стан інновацій у антибактеріальній терапії» за 2022 рік

Організації інновацій у біотехнологіях – найбільшій у світі торгової асоціації, що представляє біотехнологічні фірми і споріднені організації.

Однак маленьким компаніям доводиться боротися з великими труднощами, щоб довести свої розробки до впровадження та заробити на них гроші. «Із 12 компаній-виробників антибіотиків, які стали публічними за останні 10 років, лише 5 все ще працюють. 4 компанії були придбані (більшість за результатами розпродажу через клінічний провал або обвал ринку), 2 пройшли через процес зворотного злиття через невдачі випробувань, а 1 компанія, яка отримала на свій продукт схвалення FDA, просто припинила існування після банкрутства», – йдеться в повідомленні.

Візьмомо випадок Melinta Therapeutics. Заснована в 2000 році американська компанія зосередилася на розробці нових антибіотиків широкого спектра дії для лікування резистентних інфекцій. У 2011 році вона розпочала глобальну дослідницьку співпрацю з міжнародною компанією Sanofi та отримала 10 млн дол. Через фінансові проблеми Melinta оголосила про банкрутство у 2019 році. Однак пізніше вона відновилася та продовжує розробляти антибіотики. Інший американський розробник антибіотиків, Achaogen, заявив про банкрутство в тому самому році, після того як FDA в 2018 році схвалило його антибіотик Plazomicin (Zemdri) для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених мультирезистентними *Enterobacteriaceae*, але відмовило в реєстрації показання для лікування інфекцій крові.

Деякі дрібні гравці, які беруть участь у розробці антибіотиків, також зіткнулися зі зменшенням вартості. Оцінка Tetrphase Pharmaceuticals, американського розробника антибіотиків, у 2015 році становила 1,8 млрд дол.





У 2020 році американська La Jolla Pharma, біотехнологічна компанія, що спеціалізується на інфекційних захворюваннях, придбала її лише за 43 млн дол. Коли такі компанії, як Achaogen, Aradigm, Melinta Therapeutics і Tetrphase Pharmaceuticals, зазнали краху, вони вилучили з обігу чи різко зменшили доступність 5 з 15 антибіотиків, схвалених FDA з 2010 року, про що йдеться в статті журналу *Nature* за 2020 рік. Зараз ці малі фармацевтичні компанії диверсифікуються. Наприклад, компанія Bugworks Research India Pvt, яка спочатку була зосереджена винятково на розробці антибіотиків, тепер також розробляє ліки для онкології.

Підтримка досліджень і виходу на ринок

Відхід великих фармацевтичних гравців від розробки антибіотиків і відсутність ринкових стимулів створили порожнечу, яка стала очевидною з 2000 року. Зростає консенсус щодо необхідності підтримки досліджень і розробок антибіотиків шляхом інвестицій за допомогою загалом двох підходів – «штовхати» та «тягнути».

«Штовхальні» заохочення включають фінансування ранньої стадії розробки антибіотиків – від відкриття до клінічних випробувань. Вони надають пряму підтримку через гранти, позики та податкові пільги, а також залучають некомерційні організації, промисловість й уряд. Американська компанія Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X) є одним із відомих спонсорів, який отримує кошти від урядів і некомерційних організацій і виділяє їх розробникам антибіотиків. Ще один такий приклад – швейцарська некомерційна організація Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP). Поштовхові стимули можуть допомогти знизити витрати на розробку, а спонсор розділить ризик невдачі.

Стимули «втягування» забезпечують віддачу від інвестицій тим, хто розробив новий антибіотик, а також допомагають вивести його на ринок. Вони застосовуються, коли антибіотик пройшов клінічні випробування. На відміну від «штовхальних» стимулів, вони переважно керуються урядами. Такі стимули можуть набувати різних форм: наприклад, винагороди за вихід на ринок (mers), ваучери ексклюзивності, які можна продавати, прискорені затвердження. Mers – це грошові стимули, які надаються, коли протимікробний препарат виходить на ринок, і не пов'язані з кількістю проданих одиниць. Ваучери ексклюзивності використовуються компаніями для продовження ексклюзивного періоду на продажі іншого, прибутковішого препарату чи для прискорення регуляторного розгляду та схвалення прибутковішого препарату, що забезпечує швидший вихід на ринок. Обидва типи ваучерів можна продати іншим фірмам. Окрім того, можливою формою заохочення для розробників є розширення ринкової ексклюзивності, яке забезпечує захист оригінального препарату від генеричного копіювання на триваліший період. Країни, які наразі розглядають можливість стимулювання для виведення на ринок нових антибіотиків, включають Велику Британію, США, Японію, Швецію, Францію та Німеччину. У 2020 році Велика Британія запровадила пілотні проекти грошової винагороди, не пов'язаної з обсягом продажу, та зараз розглядає можливість розширення цієї програми. Того самого року Швеція також запустила пілотну модель відшкодування, частково від'язану від продажів.

За останнє десятиліття стимули (включно із фінансуванням урядів і неурядових зацікавлених сторін) надали підтримку переважно малим та середнім компаніям на ранніх

стадіях розвитку. Але успіх виявився меншим, ніж потрібно або очікувалося. Вплив стимулів залучення, запроваджених останніми роками та впроваджених у кількох країнах, ще належить оцінити.

Критично необхідні реформи

З огляду на обмежене приватне фінансування більшість експертів закликають до збільшення громадського фінансування. Це означає, що уряди мають відігравати більшу роль. Політики повинні знати про обґрунтування фінансування та потреби. Не менш важливо, щоб уряди були заохочені до розробки низки ринкових реформ і реформ відшкодування для стимулювання інноваційної екосистеми, включаючи гармонізацію регуляторних схвалень, вартості нових антибіотиків, підходів до клінічних випробувань. Набір реформ також має забезпечити стабільний і справедливий доступ до антибіотиків будь-де, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Уряди повинні скоординувати заходи щодо пріоритизації антибіотиків і розробників, впровадження стимулів і усунення бар'єрів доступу. Якщо великі світові економіки (країни G7, G20) не об'єднуються на основі домовленостей щодо регуляції ринку антибіотиків, ініціативи, схожі на ініціативу Великої Британії, матимуть обмежені довгострокові вигоди.

Ще один момент, про який слід поміркувати, – це роль таких країн, як Індія, що має велику індустрію генеричних ліків і забезпечує дешевими антибіотиками різні частини світу. Це відкриває питання економічних зв'язків між генериками та запатентованими молекулами, що, як вважається, насамперед допоможуть розробникам відшкодувати свої витрати та фінансувати подальші дослідження.

Існує нагальна потреба знайти правильний баланс у державно-приватному партнерстві. Думка про те, що уряди мають взяти на себе всю розробку антибіотиків, не підтримується багатьма. Однією з ключових причин є обмежені можливості та навички, які урядові інститути мають для розробки антибіотиків. Експертиза великих фармацевтичних компаній у галузі досліджень і розробок антибіотиків, можливо, значною мірою зменшилася, але можна скористатися їхнім досвідом виведення ліків на різні ринки. У статті 2021 року в *The Lancet Microbe* запропоновано Модель мережі інститутів для публічних випробувань антибіотиків, яка може проводити всі випробування, укласти із фармвиробниками ліцензійні угоди про глобальне виробництво та дистрибуцію, використовувати угоди про державні закупівлі для забезпечення комерційно життєздатного виробництва ліків за справедливими цінами.

Суспільне благо

Масштаб і напрям таких необхідних змін ґрунтуватимуться на цінності, яку світ надає антибіотикам. Лікування інфекції антибіотиками в однієї людини пов'язано із запобіганням поширенню інфекції на багатьох людей. І навпаки, відсутність лікування однієї людини може призвести до більшого використання антибіотиків багатьма, що зрештою зробить препарат марним для всіх. Це означає, що антибіотики є ресурсом глобального суспільного блага, хоча й не відповідають усім ознакам суспільного блага.

Суспільні блага мають бути невиключними (це означає, що вони доступні для всіх) і неконкурентними (це означає, що ними кожен може скористатися знову і знову, не зменшуючи переваг, які вони приносять іншим). Залежно від сфери застосування суспільні блага можуть

бути місцевими, національними або глобальними. Ринки часто не можуть оптимально забезпечити суспільні блага. Не вистачає стимулів для приватних гравців, які не можуть фіксувати ціни за власним бажанням через невиключність. Так само неконкурентність означає, що оптимальне споживання на рівні суспільства є вищим, ніж рівень споживання за ринковою ціною, тому уряди мають втручатися, щоб забезпечити оптимальне постачання, як, наприклад, у випадку з антибіотиками.

Порівняно з національним суспільним благом, глобальні суспільні блага складно забезпечити оптимально через необхідний масштаб координації, брак повноважень для забезпечення регуляторної політики та проблеми розподілу. Декілька членів Глобальної групи лідерів з протидії АМР нещодавно виступили за те, щоб класифікувати антибіотики як глобальні суспільні блага, до яких ставлення має бути інакшим, ніж до решти ліків, з погляду дослідження, розробки та доступу. Їхня користь для суспільства змушує дивитися на них саме так.

Малі компанії, великі задачі

Загалом у світі 77 антибактеріальних препаратів-кандидатів перебувають у клінічній розробці, а 3 – на стадії попередньої реєстрації. Більшість компаній, які займаються їхньою розробкою, є малими та середніми підприємствами.

Традиційні антибіотики-кандидати*: всього 46				
Фаза 1: 22	Фаза 2: 14	Фаза 3: 9	На реєстрації: 1	
Проти пріоритетних патогенів ВООЗ 28	16	3	8	1
Розробники у фазі 1: Bugworks Research, Juvabis, Entasis Therapeutics, Pfizer / Arixa Pharmaceutical, KBP BioSciences Pharmaceutical Technical, MicuRX, Meiji Seika, Qpex Biopharma, Roche, Spero Therapeutics, TAXIS Pharmaceutical, Venatorx, Sinovent, Wockhardt.				
Розробники у фазі 2: Debiopharm International, TenNor Therapeutics.				
Розробники у фазі 3: Sichuan Pharmaceutical Holding Group, Glaxo SmithKline (GSK), Entasis Therapeutics, Allegra Therapeutics, Wockhardt, Iterum Therapeutics, VenatoRx Pharmaceuticals / Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP), Entasis Therapeutics/GARDP.				
Розробники на етапі реєстрації: Fujifilm Toyama				
Проти Mycobacterium tuberculosis 13	6	7	-	-
Розробники у фазі 1: GSK-TB drug accelerator / Bill and Melinda Gates Foundation, Innovative Medicines for Tuberculosis Foundation, TB Alliance, Institute of Mediria Medica, Institute of Mediria Medica/TB Alliance.				
Розробники у фазі 2: GSK, University of Munich, LegoChem Biosciences/Haihe Biopharm, Otsuka Pharmaceutical, TB Alliance / Sequella, TB Alliance / Bill and Melinda Gates Foundation, Qurient				
Проти Clostridioides difficile 5	-	4	1	-
Розробники у фазі 2: Crestone, Deinove, Acurx Pharmaceutical, MGB Biopharma.				
Розробники у фазі 3: Summit Therapeutics				

Нетрадиційні антибіотики-кандидати**: всього 34				
Фаза 1: 12	Фаза 2: 15	Фаза 3: 5	На реєстрації: 2	
Проти пріоритетних патогенів ВООЗ 21	7	10	3	1
Розробники у фазі 1: Mabwell Biosciences, Aptorum Group, Eagle Pharmaceuticals, GSK, Locus Biosciences, Servatus, Trellis Bioscience.				
Розробники у фазі 2: Armata Pharmaceuticals, Aridis Astra Zeneca / MedImmune, BiomX, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Lumen Bioscience, Riivant Sciences / inTron Biotechnology, AlgiPharma AS, Adaptive Phage Therapeutics, BioAegis Therapeutics, Felix Biotechnology / Yale University.				
Розробники у фазі 3: Tashkent Pediatric Medical Institute, Aridis Pharmaceutical, Contrafect.				
Розробники на етапі реєстрації: Atox Bio				
Проти Mycobacterium tuberculosis 1	1	-	-	-
Розробник у фазі 1: Bioversys/GSK				
Проти Clostridioides difficile 12	4	5	2	1
Розробники у фазі 1: Artugen Therapeutics, Lumen Bioscience, Nubiyota/Takeda, Ferring (Ribiotx).				
Розробники у фазі 2: Finch Therapeutics, Da Volterra, ImmuniMed, Synthetic Biologics, Vedanta Biosciences.				
Розробники у фазі 3: Ferring Pharmaceuticals, Seres Therapeutics.				
Розробники на етапі реєстрації: Biome Bank				
Примітки: етап клінічної розробки включає випробування за участю людей у 3 фази: фаза 1, фаза 2 і фаза 3, де препарат перевіряють на безпеку, ефективність, дозування та взаємодію (спочатку в невеликій групі здорових суб'єктів, згодом – у більшій вибірці пацієнтів). Це може тривати до 8 років); * агенти, які діють, безпосередньо націлюючись на компоненти, необхідні для росту бактерій, або вбивають збудника; ** засоби, що не мають внутрішньої антибактеріальної активності, а також діють за допомогою інших механізмів. Здебільшого вони можуть доповнювати традиційні антибіотики, але не обов'язково замінювати їх.				

За матеріалами: Whither New Antibiotics? Ed. Sunita Narain. DOWN TO EARTH, 16-31 JULY 2023. DOWNTOEARTH.ORG.IN.

Підготував Ігор Петренко

Швидкий 3D-біопринтер може виготовляти структури, які точно імітують різноманітні тканини людського тіла

Біомедичні інженери з Університету Мельбурна в Австралії винайшли нову високоточну систему 3D-друку – біопринтер, здатний виготовляти структури, які точно імітують різноманітні тканини людського тіла – від м'якої тканини мозку до твердіших матеріалів, як-от хрящі та кістки. Ця новітня технологія пропонує дослідникам передовий інструмент для реплікації конкретних органів і тканин, значно покращуючи потенціал прогнозування та розроблення нових фармацевтичних методів лікування. Це прокладає шлях до просунутих і етичніших досліджень ліків, адже зменшується потреба в тестуванні на тваринах.

Керівник лабораторії Collins BioMicrosystems університету, доцент Девід Коллінз розповідає: «Крім різкого підвищення швидкості друку, наш підхід дозволяє певною мірою позиціонувати клітини в надрукованих тканинах. Неправильне розташування клітин є основною причиною неспроможності більшості 3D-біопринтерів створювати структури, які точно імітують людські тканини. Як і механічні компоненти автомобіля, що точно організовані для належного функціонування, клітини в наших тканинах також мають бути правильно розташовані. Сучасні 3D-біопринтери залежать від клітин, котрі вирівнюються природним шляхом без керівництва, це створює значні обмеження». Нова система застосовує акустичні хвилі, що створює допоміжна апаратура, аби позиціонувати клітини в 3D-надрукованих структурах.

Інноваційна техніка використовує вібрацію для 3D-друку клітинних структур усього за лічені секунди, що в ≈ 350 разів швидше, ніж традиційні методи. Значно скоротивши час друку та створюючи матеріал безпосередньо на стандартних лабораторних пластинах, команда вчених змогла значно підвищити рівень виживання клітин. Водночас зберігаються цілісність і стерильність створених структур. Зараз науковці співпрацюють із ≈ 60 дослідниками з різних медичних установ, зокрема онкологічного центру ім. Пітера Мак-Каллума, Гарвардської медичної школи та онкологічного центру Слоуна Кеттерінга. Відгуки вчених винятково позитивні, тому автори нового принтера вже готують патент і створюють проекти майбутніх досліджень.

Джерело:

<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08077-6>

Перша в світі терапія стовбуровими клітинами для відновлення зору надає позитивні результати

Троє осіб із глибоким порушенням зору, яким трансплантували стовбурові клітини, спостерігали значне його поліпшення, що тривало >1 рік. 4-та особа в дослідженні також помітила покращення, проте воно не тривало довго. Ці перші в світі пацієнти отримали трансплантацію перепрограмованих стовбурових клітин для лікування ушкодженої рогівки. За словами дослідника стовбурових клітин із Національного інституту зору США Капіла Бхарті, висновки, опубліковані в авторитетному журналі The Lancet, є приголомшливими.

Лімб (місце переходу рогівки в склеру) містить стовбурові клітини, які забезпечують регенерацію структур ока. Коли це джерело оновлення виснажується (розлад, відомий як дефіцит лімбальних стовбурових клітин, LSCD), на рогівці утворюється рубцева тканина, що зрештою спричиняє сліпоту. LSCD може бути зумовлений ушкодженням очей, а також аутоімунними та спадковими захворюваннями. Лікування патології обмежене: зазвичай проводять трансплантацію стовбурових клітин рогівки, вилучених зі здорового ока людини, що є інвазивним процесом із сумнівними результатами. Якщо уражені обидва ока, виконують пересадку рогівки від померлих донорів, однак імунна система реципієнта може не прийняти трансплантат.

Офтальмолог з Університету Осаки в Японії Коджі Нішіда та його колеги зробили трансплантацію рогівки із застосуванням альтернативного джерела клітин – індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPS). Учені використали клітини крові здорового донора й «перепрограмували» їх в ембріональний стан, а потім перетворили на тонкий прозорий шар епітеліальних клітин рогівки у формі бруківки – зручну форму для операції. У період із червня 2019 по листопад 2020 року команда науковців залучила 2 жінок і 2 чоловіків віком від 39 до 72 років із LSCD обох очей.

У рамках операції дослідники видалили шар рубцевої тканини, що вкривав ушкоджену рогівку лише в одному оці, потім зшили епітеліальні шари, отримані від донора, і помістили зверху м'яку захисну контактну лінзу. Через 2 роки після трансплантації жоден із реципієнтів не відчував серйозних побічних ефектів. Трансплантати не утворювали пухлини – відомої побічної дії після використання iPS, а також не демонстрували явних ознак атаки з боку імунної системи реципієнтів, навіть у 2 пацієнтів, котрі не отримували імунодепресантів. Після трансплантації всі 4 реципієнти продемонстрували миттєве покращення зору та зменшення площі рогівки, ураженої LSCD. Учені вже планують масштабні клінічні випробування в березні 2025 року для визначення ефективності методу.

Джерело:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01764-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01764-1/fulltext)

Результати клінічного дослідження демонструють, що телемедицина допомагає запобігати самогубствам

Самогубства залишаються гострою проблемою охорони здоров'я. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку в усьому світі 703 000 людей вкорочують собі віку. Згідно з останньою статистикою, в 2019 році Україна мала вдвічі вищі показники кількості самогубств, ніж середньосвітові. Результати нового дослідження продемонстрували, що нетривала когнітивно-поведінкова терапія для запобігання суїциду (якщо вона проводиться дистанційно з використанням телемедицини) зменшує спроби самогубства та суїцидальні думки.

Науковці з медичного центру Векснера та медичного коледжу Університету штату Огайо виконали роботу, яку опублікували в журналі JAMA Network Open. Рандомізоване клінічне дослідження за участю 96 дорослих американців із суїцидальними думками та/або суїцидальною поведінкою засвідчило, що психіатри можуть дистанційно ефективно допомагати таким пацієнтам. Головний висновок експерименту – лікарі можуть рятувати життя у складний для людини момент, навіть не перебуваючи поряд із нею.

Нетривала когнітивно-поведінкова терапія – це лікування, що, як було показано, знижує спроби самогубства на 60% порівняно зі стандартною психіатричною допомогою. Мета підходу полягає у розпізнанні та перетворенні неправильних установок пацієнта, які виникають. Однак дистанційне надання такої допомоги з використанням сучасних можливостей ніколи не вивчалось. Дослідження проводилося із 2021 по 2023 рік під час розпаду глобальної пандемії COVID-19.

«Поштовхом до такого дослідницького питання став майже миттєвий перехід від переважно особистих до здебільшого віртуальних прийомів терапії після початку пандемії COVID-19. Історично хворих із високим ризиком суїциду вважали невідповідними кандидатами для віртуальної медичної допомоги через ризику та занепокоєння щодо відповідальності», – розповідає головний дослідник і клінічний психолог Джастін К. Бейкер. «Це дослідження має потенціал для розширення доступу до необхідного лікування, заснованого на доказах, для жителів сільських і важкодоступних районів», – додає Крейг Браян – колега Бейкера.

Джерело:

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2826055>

Додаткові 5 хв вправ на день ефективно знижують артеріальний тиск

Додавання незначної кількості фізичних вправ у повсякденну рутину, наприклад підйом сходами або їзда на велосипеді, може допомогти знизити артеріальний тиск. Лише 5 додаткових хвилин на день нададуть можливість для контролю тиску, як показало нове дослідження Університету Сіднея. В роботі, опублікованій у Circulation, проаналізували дані про здоров'я 14 761 добровольця, що носили трекери активності, щоб установити зв'язок між щоденними рухами й артеріальним тиском.

Науковці об'єднали дані 6 досліджень консорціуму ProPASS, які охоплювали 14 761 людину з 5 країн, щоб побачити, як рухова поведінка впродовж дня пов'язана з артеріальним тиском. Дослідники розподілили щоденну активність на 6 видів поведінки: сон, сидіння, повільна ходьба (<100 кроків/хв), швидка ходьба (частота >100 кроків/хв), стояння та інтенсивніші вправи (наприклад, біг, їзда на велосипеді або підйом сходами).

Середній 24-годинний день учасників складався з >7 годин сну, 10,5 год сидячої роботи, 3 год стояння, 2 год повільної ходьби, 1 год швидкої ходьби та лише 16 хв фізичних вправ. Згодом використовували ці дані, щоб оцінити вплив заміни одного виду діяльності на інший. Учені виявили, що заміна будь-якої менш активної поведінки 5 хв вправ може знизити систолічний артеріальний тиск (САТ) на 0,68 мм рт. ст. і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) на 0,54 мм рт. ст.

На популяційному рівні зниження САТ на 2 мм рт. ст. і ДАТ на 1 мм рт. ст. еквівалентно $\approx 10\%$ зниженню ризику серцево-судинних захворювань. За допомогою дослідження підраховано, що цих «клінічно значущих» покращень можна досягти лише за 20 додаткових хвилин вправ на день для САТ і 10 додаткових хвилин на день для ДАТ. Висновки підкреслюють, що навіть повсякденні дії, які підвищують частоту серцевих скорочень, як-от їзда на велосипеді, підйом сходами чи біг середньої швидкості, можуть мати переваги для нормальних показників артеріального тиску.

Джерело:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069820>

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі



Механізми дії екстракту EPs® 7630, які забезпечують його ефективність у лікуванні інфекційних і запальних респіраторних захворювань

Коріння і кореневища *Pelargonium sidoides* DC – африканської чи південноафриканської герані – протягом століть використовувалися як складова традиційної медицини в Південній Африці для лікування шлунково-кишкових розладів, а також респіраторних захворювань, включаючи туберкульоз (Bladt & Wagner, 2007; Kolodziej, 2011; Careddu & Pettenazzo, 2018; Brendler et al., 2024). EPs® 7630 є запатентованим екстрактом подрібнених коренів *Pelargonium sidoides* (Schoetz et al., 2008), який у Німеччині схвалено для лікування гострого бронхіту ще в 2005 році (Conrad et al., 2007). Водночас препарати на основі EPs® 7630 були схвалені в низці країн Європи, Азії, Австралії, Центральної та Південної Америки для лікування таких захворювань, як гострий бронхіт, гострі респіраторні вірусні інфекції, гострий риносинусит, гострий тонзилофарингіт (Malek & Funk, 2024).

Основні механізми дії EPs® 7630

Механізми антибактеріальної дії. Уперше повідомлення про антибактеріальні властивості екстракту кореня *Pelargonium sidoides* щодо 5 грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*) і 3 грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus*, бета-гемолітичний стрептокок, *Streptococcus pneumoniae*) (Kayser & Kolodziej, 1997) з'явилися ще в 1997 році.

Під час проведення двох клінічних досліджень порівнювали ефективність EPs® 7630 та антибіотиків у лікуванні неускладненого гострого бактеріального риносинуситу: згідно з результатами одного випробування повідомлено про значне покращення стану пацієнтів як на тлі приймання EPs® 7630, так і антибіотикотерапії порівняно з контрольною групою (Perić et al., 2020). В іншому повідомлялося про вищу клінічну й антибактеріальну ефективність EPs® 7630 порівняно з амоксициліном (Perić et al., 2020).

Виявлено, що антибактеріальні ефекти EPs® 7630 опосередковані такими її складовими, як проантоціанідини, галова кислота та катехін, що посилюють активність екстракту в пацієнтів із бактеріальними інфекціями дихальних шляхів.

Механізми противірусної дії. Дослідження з використанням панелі респіраторних вірусів показало, що концентрації EPs® 7630 <100 мкг/мл пригнічують індуковане вірусом формування цитопатогенного ефекту в клітинах, інфікованих вірусами різних видів (Michaelis et al., 2011).

Доведено, що EPs® 7630 може перешкоджати реплікації низки вірусів шляхом індукції відповіді інтерферону, інгібування проникнення вірусу до клітин, інгібування вивільнення вірусу тощо. До компонентів, які забезпечують противірусну дію EPs® 7630, належать проантоціанідини, скополетин, епігалокатехін, епігалокатехінгалат і таксифолін, а також галова кислота як індуктор реакції інтерферону.

Механізми імуномодулювальної дії. На додаток до індукції передачі сигналів інтерферону – шляху, що бере участь у вродженій імунній відповіді (Minkoff & tenOever, 2023), – повідомляється, що EPs® 7630 властиві додаткові імуномодулювальні ефекти. Kayser і співавт. (2001) продемонстрували, що екстракт кореня *Pelargonium sidoides* захищає макрофаги від інфікування облигатними внутрішньоклітинними найпростішими *Leishmania donovani*, не проявляючи при цьому прямих антипротозойних ефектів. Серед компонентів, які спричиняють такі ефекти, виокремлюють галову кислоту та її метиловий ефір (Kayser et al., 2001).

Подальші дослідження показали, що екстракти *Pelargonium sidoides* можуть чинити імуномодулювальну дію, яка одночасно посилює імунну відповідь і запобігає надмірній активації імунної системи (Luna et al., 2011).

Імуномодулювальні ефекти EPs® 7630 також спостерігалися і в клітинах, інфікованих SARS-CoV-2; зокрема, продемонстровано, що EPs® 7630 може протидіяти розвитку цитокінового шторму (Papies et al., 2021; Emanuel et al., 2023).

Отже, в численних клінічних дослідженнях продемонстровано, що екстракти кореня *Pelargonium sidoides* проявляють численні імуномодулювальні ефекти, які також забезпечують сприятливий вплив EPs® 7630 на організм пацієнтів із респіраторними захворюваннями.

Безпосередню участь у цьому впливі беруть проантоціанідини та галова кислота як фармакологічно активні компоненти, що чинять імуномодулювальний ефект.

Ад'ювантні механізми дії EPs® 7630

Крім вищезазначених антибактеріального, противірусного й імуномодулювального ефектів, продемонстровано, що EPs® 7630 властиві додаткові фармакологічні ефекти, які, ймовірно, сприяють його ефективності при лікуванні респіраторних захворювань.

Покращення функції епітеліального бар'єра. Результати нещодавно проведеного дослідження показали, що EPs® 7630 захищає епітеліальні клітини дихальних шляхів, а також протидіє ушкодженню, спричиненому риновірусом (Fang et al., 2023). Крім того, EPs® 7630 посилює проліферацію епітеліальних клітин дихальних шляхів і загоєння ран як за відсутності, так і в разі наявності риновірусу, сприяє зміцненню складу позаклітинного матриксу в культурах клітин, інфікованих риновірусом, до незапального фенотипу, а також додатково знижує регуляцію білків щільного з'єднання, що зв'язують вірус. Отже, отримані результати свідчать про те, що EPs® 7630 покращує бар'єрну функцію епітелію дихальних шляхів, індукуючи реплікацію епітеліальних клітин і загоєння ран, а також зменшуючи прикріплення вірусу (Fang et al., 2023).

Оскільки епітелій дихальних шляхів є критично важливою першою лінією захисту від інфекції (Jakwerth et al., 2022), позитивний вплив EPs® 7630 на епітеліальні клітини дихальних шляхів робить значний внесок у загальну ефективність EPs® 7630 при лікуванні респіраторних захворювань.

Вплив на «хворобливу поведінку». Термін «хвороблива поведінка» описує низку фізіологічних і поведінкових змін у відповідь на інфекцію та/або запалення як механізм захисту. Такі симптоми, як лихоманка, нездужання, млявість, втрата апетиту та втома, спричинені системною й місцевою секрецією цитокінів (Krajić et al., 2021), при цьому EPs® 7630 може впливати на «хворобливу поведінку», зумовлюючи проти-запальну дію.

Протикашльову дію EPs® 7630 досліджували на двох різних моделях тварин; на моделі кашлю, спричиненого аміаком, а також на моделі кашлю, зумовленого лимонною кислотою, продемонстровано, що EPs® 7630 значно зменшив прояви кашлю в обох моделях (Bao et al., 2015).

Секретолітична та секретомоторна дії. Мукоциліарна система захищає дихальні шляхи від патогенів і сторонніх частинок як фізичний бар'єр (Pangeni et al., 2023). Слиз, що виробляється секреторними клітинами, транспортується війчастими клітинами з дихальних шляхів (Pangeni et al., 2023). Початкові свідчення того, що EPs® 7630 сприяє очищенню дихальних шляхів, задокументовані в дослідженні P. Neugebauer і співавт. (2005), а також підтверджені подальшим випробуванням Y. Bao та співавт. (2015). Слід зауважити, що секретолітичні ефекти пеларгонії можуть сприяти спостережуваним протикашльовим ефектам (Bao et al., 2015).

Антиоксидантна дія. Продемонстровано, що EPs® 7630 запобігає ушкодженню легень, зменшує запалення в експериментальній моделі гострого бактеріального бронхіту (Bao et al., 2015). Антиоксидантна дія EPs® 7630, ймовірно, сприяла таким терапевтичним ефектам, що реалізувалося

за рахунок підвищення рівня супероксиддисмутази – важливого ендogenous антиоксиданта, а також зниження рівня малонового діальдегіду – маркера рівня окисного стресу (Bao et al., 2015).

Противірусний і антипаразитарний ефекти. Грибкові збудники та паразити рідко спричиняють респіраторні інфекції (Araujo et al., 2024; Ling et al., 2024). Однак варто зазначити, що EPs® 7630 продемонстрував також і противірусну й антипаразитарну активність (Mativandlela et al., 2006; Mooyo et al., 2013).

Висновки

З огляду на наявні дані широкий спектр механізмів дії сприяє високій ефективності EPs® 7630 у лікуванні інфекційних і запальних респіраторних захворювань. Ці механізми включають антибактеріальну, противірусну, імуномодулювальну, протизапальну, тканинозахисну та секретолітичну / секретомоторну дії, а також збереження та відновлення цілісності епітеліального бар'єра.

Поєднання численних ефектів, які реалізуються за рахунок різних механізмів дії, сприяє комплексній етіопатогенетичній дії EPs® 7630

(Papies et al., 2021; Emanuel et al., 2023). Водночас реалізація механізмів дії EPs® 7630 може відрізнятися залежно від типу захворювання. Однак очевидно, що широкий спектр клінічної ефективності EPs® 7630 безпосередньо залежить від його множинної комплексної фармакологічної дії.

Отже, на відміну від інших екстрактів пеларгонії, EPs® 7630 є стандартизованим екстрактом із підтвердженою в рандомізованих контрольованих дослідженнях і багаторічній клінічній практиці ефективністю щодо цілої низки гострих респіраторних захворювань (Conrad et al., 2007; Malek & Funk, 2024). Його клінічна ефективність щодо лікування інфекційних і запальних гострих респіраторних захворювань пояснюється механізмами дії.

В Україні EPs® 7630 представлений препаратом європейської якості Умкалор.

За матеріалами: Cinatl J. Jr., Wäss M.N., Michaelis M. Multiple mechanisms enable broad-spectrum activity of the *Pelargonium sidoides* root extract EPs 7630 against acute respiratory tract infections. *Front. Pharmacol.* 2024 Oct 14; 15: 1455870.

Реферативний огляд підготувала Людмила Суржко



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



- ✓ Має доведену противірусну, антибактеріальну та протизапальну дію¹
- ✓ Зменшує потребу у використанні антибіотиків у лікуванні гострого бронхіту¹
- ✓ Прискорює процес виведення мокротиння з бронхів²

1. Berezniy, V.V. Hostri respiratorni zakhorovuvannya u ditey: ranni startoviy pidkhd do terapii. Dokazova baza danykh (ohlyad) [Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start/Up Approach to Therapy. Evidence Database (review)]. *SOVREMENNAYA PEDIATRIYA*. 2019. 97. 89-100. 10.15574/SP.2019.97.89. [in Ukrainian].

2. Ilyenko L. I., Parfenova O. N., Syryeva T. N., Garashchenko T. I. Opyt primeneniya preparata «Umkalor» pri zabolevaniyakh LOR-organov u ditey [Experience in the use of the drug Umkalor in diseases of the upper respiratory tract in children]. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2007. 5. 35-38. [in Russian].



Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Умкалор® таблетки РП UA/6691/03/01 необмежений з 02.04.2020. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Умкалор. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг екстракту рідкого з кореня пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*) (EPs® 7630) [1:8-10], висушеного (екстракт): етанол 10% (w/v). Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу / медичного виробу перш ніж застосувати або призначити препарат. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції / або маєте запитання стосовно медичної інформації / або скарги на якість лікарського засобу Умкалор, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpherpharma.com Виробник: Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПраТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Обміркована лікарська рекомендація надійної контрацепції!



Меріжен та Жозегуд створено у співпраці
з Європейським виробником гормональних препаратів



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



Задоволення потреб жінок в контрацепції допомагає:

- знизити частоту незапланованих вагітностей
- вести активний спосіб життя в сексуальному плані та успішно рухатися кар'єрними сходами.*

Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування: перорально. Препарати не призначають після настання менопаузи. Препарати протипоказані до застосування жінкам із тяжкою печінковою та тяжкою нирковою недостатністю або гострою нирковою недостатністю. Діти. Лікарські засоби показані для застосування тільки після настання першої менструації. Відсутні дані, що показують різницю у безпеці та ефективності застосування у цій групі пацієнток порівняно з жінками віком від 18 років. **Термін придатності.** 2 роки. Упаковка. МЕРІЖЕН По 21 таблетці у блістері; по 1 блістеру разом з картонним футляром для зберігання блістера у паці. ЖОЗЕГУД По 28 (24 таблетки рожевого кольору + 4 таблетки (плацебо) білого кольору) таблеток у блістері; по 1 блістеру разом з картонним футляром для зберігання блістера, тижневим календарем-стікером у паці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** 1. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». 2. Сіндеа Фарма, С.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 1. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua 2. Полігоно Індустріал Еміліано Ревілья Санс. Авеніда де Агреда, 31, Ольвега, 42110 Сорія, Іспанія

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу МЕРІЖЕН® та ЖОЗЕГУД®

Склад: діючі речовини: дроспіренон, етинилестрадіол; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка: МЕРІЖЕН - дроспіренону 3 мг; етинилестрадіолу 0,03 мг; ЖОЗЕГУД - дроспіренону 3 мг та етинилестрадіолу 0,02 мг. **Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Дроспіренон та етинилестрадіол. Код АТХ G03A A12. Протизаплідна дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) базується на взаємодії різних чинників, найважливішими з яких є пригнічення овуляції і зміни цервікальної секреції. У терапевтичних дозах дроспіренон виявляє антиандрогенні та помірні антимінералокортикоїдні властивості. Він не має естрогенної, глюкокортикоїдної та антиглюкокортикоїдної активності. Отже, дроспіренон має схожий фармакологічний профіль з природним прогестероном. Згідно даних клінічних досліджень помірні антимінералокортикоїдні властивості препарату призводять до помірної антимінералокортикоїдної впливу. **Індекс Перля контрацептивних невдач:** МЕРІЖЕН - 0,09 (верхній двосторонній 95 % ДІ 0,32). ЖОЗЕГУД - 0,41 (ДІ 0,85). **Загальний індекс Перля** (контрацептивні невдачі + помилки з боку пацієнток): МЕРІЖЕН - 0,57 (ДІ 0,90). ЖОЗЕГУД - 0,80 (ДІ 1,30). **Показання.** Оральна контрацепція.

Перед використанням ознайомтесь з повною інструкцією до препарату! Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
* Література: World Health Organization. (n.d.). Sexual and Reproductive Health.

РП МОЗ України № UA/19919/01/01 № UA/19899/01/01 від 25.02.2023



Можливості сучасної контрацепції

3-4 жовтня в Ужгороді відбулися щорічний пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи» – потужний науково-освітній захід, який щороку збирає >1000 учасників зі всієї України. Під час конференції було розглянуто сучасні проблемні питання акушерства та гінекології, особливості ведення пацієнток з екстрагенітальною патологією, досягнення і проблеми репродуктології та інші важливі теми. Одна з доповідей, яку представила професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), експерт з питань репродуктивного здоров'я, доктор медичних наук Надія Яківна Жилка, стосувалася можливостей сучасної контрацепції.



Н.Я. Жилка

У всьому світі контрацепція вирішує питання контролю народжуваності, адже кожна родина має ухвалювати рішення, коли та скільки дітей народжувати. Планування сім'ї – базове питання охорони здоров'я та, згідно із ключовими міжнародними документами й положеннями, вважається засобом збереження репродуктивного здоров'я населення і належить до розряду фундаментальних прав людини. Велике значення має стан репродуктивного здоров'я сучасних жінок і той репродуктивний «багаж», який вони набули.

На жаль, в Україні одним із методів контролю народжуваності залишається аборт; динаміка щодо кількості штучного переривання вагітності негативна. Близько 20 років тому в нашій країні відбувалося активне впровадження системи планування сім'ї, програм із репродуктивного здоров'я, завдяки чому вдалося досягти величезних результатів саме в зниженні показника абортів. Так, ще в 2006 р. Всесвітня організація охорони здоров'я визначила Україну серед країн, які в цьому сенсі йшли правильним шляхом. Однак сьогодні питання планування сім'ї має суттєві проблеми: значну кількість центрів планування сім'ї було скасовано, методична допомога в регіонах не завжди надається належно. Отже, останніми роками статистика щодо абортів демонструє негативні тенденції. Дані показників абортів у дівчат-підлітків віком <14 років і 15-17 років за період 2018-2023 рр. є невтішними; звертає на себе увагу їхня найвища кількість у 2022 р. Доповідачка зазначила, що в країнах Європи статистика щодо абортів у дівчат віком <18 років узагалі не ведеться.

Ефективне застосування контрацептивів знижує ризик небажаної вагітності. Дані опитування в період 1999-2006 рр. показали незадоволення жінок у потребах контрацепції, тоді як у 2006 р. цей показник змінився, отже, стрімко знизився показник небажаної вагітності. На сьогодні існують широкі можливості застосування контрацептивів із високим показником ефективності. Зокрема, комбіновані оральні контрацептиви (КОК) становлять важливу частину цієї палітри.

КОК ≈637 тис. заміжніх жінок репродуктивного віку, що становить <6%. І це в той час, коли на фармацевтичному ринку доступні якісні сучасні препарати КОК.

Зокрема, Меріжен® і Жозегуд®, розроблені вітчизняним виробником АТ «Київський вітамінний завод» у співпраці з європейським виробником гормональних препаратів Cyndea Pharma, мають високу ефективність і доведену еквівалентність оригінальним препаратам.

Метод характеризується високою контрацептивною надійністю. На тлі застосування КОК спостерігається хороший контроль менструального циклу; після припинення прийому фертильність швидко відновлюється. Важливо зауважити, що сучасні КОК не впливають на масу тіла й артеріальний тиск, а ризик тромбоемболії (найсерйознішого з побічних ефектів) є низьким. Окрім того, КОК забезпечують низку додаткових неконтрацептивних переваг.

КОКи мають лікувально-профілактичні й онкопротекторні властивості. З огляду на те що внаслідок менструації жінка втрачає у середньому до 7 років активного життя, одна з додаткових переваг – ці препарати сприяють зменшенню тривалості й об'єму менструальних виділень.

Іншими неконтрацептивними перевагами КОК є те, що вони:

- ефективні при лікуванні дисменорії;
- позитивно впливають на анемію (можуть запобігати її виникненню або зменшувати тяжкість її перебігу);
- сприяють установленню регулярного менструального циклу;
- мають позитивний вплив під час гіперандрогенних станів;
- зменшують тяжкість передменструальних симптомів;
- чинять позитивний ефект за наявності синдрому хронічного тазового болю та деяких форм ендометріозу;
- знижують ризик розвитку раку яєчників та ендометрію;
- знижують ризик розвитку доброякісних пухлин молочної залози та кіст яєчників;
- запобігають ектопічній вагітності;
- знижують ризик розвитку деяких запальних захворювань органів малого таза.

Протипоказання до застосування КОК чітко прописані в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги

«Планування сім'ї», затверженому наказом Міністерства охорони здоров'я України № 59 від 21.01.2014 р. [1].

Побічні ефекти КОК включають головний біль, нудоту, чутливість молочних залоз, емоційну нестабільність, підвищення артеріального тиску, порушення роботи шлунково-кишкового тракту, алергічні прояви, зниження лібідо, виведення значної кількості рідини завдяки сечогінному ефекту дроспіренону.

При вирішенні питання щодо призначення КОК виокремлюють 4 категорії пацієнток з урахуванням стану їхнього здоров'я:

- 1 стан здоров'я, за якого протипоказання до застосування цього методу контрацепції відсутні;
- 2 стан здоров'я, за якого очікувана користь від застосування цього методу контрацепції загалом перевищує теоретичні або доведені ризики;
- 3 стан здоров'я, за якого теоретичні або доведені ризики загалом перевищують очікувану користь від застосування цього методу контрацепції;
- 4 стан здоров'я, за якого застосування цього методу контрацепції абсолютно протипоказане.

Ціна та доступність препаратів, особливо сьогодні, коли в Україні можливі перебої з постачанням іноземних ліків, залишаються важливими питаннями під час вибору методу контрацепції. З огляду на це оптимальним вибором можуть бути вітчизняні КОК Меріжен® і Жозегуд®, доступні як за ціною, так і за наявністю в аптеках.

Вища концентрація гормонів підвищує силу впливу КОК, але водночас збільшує ризик виникнення і ступінь вираженості побічних ефектів. Жозегуд® містить меншу кількість гормона – 20 мкг етинілестрадіолу, тоді як Меріжен® – 30 мкг, але обидва препарати демонструють високу ефективність. Класичним варіантом призначення для покращення ефективності є перехід із препарату Жозегуд® на Меріжен®.

Наостанок спікерка нагадала про таке: згідно зі стратегією Всесвітньої організації охорони здоров'я, під час обрання КОК потрібен індивідуальний підхід із наданням вичерпної інформації та врахуванням стану здоров'я, віку, репродуктивних планів, бажань, матеріальних можливостей пацієнток.

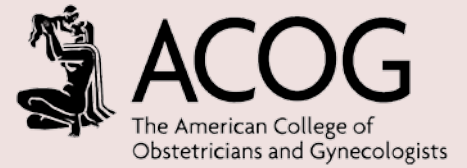
Підготувала Віталіна Хмельницька

КОК – високоефективні та безпечні засоби контрацепції за умови відсутності протипоказань та дотримання режиму прийому. Це найпопулярніший метод контрацепції у розвинених країнах. У наш час КОК застосовують >100 млн жінок у всьому світі.

Майже половина заміжніх жінок у країнах Західної Європи (48%) застосовує контрацептиви у формі таблеток. В Україні на сьогодні приймають

Головний біль під час вагітності та в післяпологовому періоді

Клінічні настанови Американської колегії акушерів і гінекологів



Головний біль є поширеною скаргою у жінок під час вагітності та після пологів. У пацієнок із головним болем в анамнезі вагітність може спричинити збільшення частоти епізодів такого болю та його інтенсивності. Адекватний підхід до вибору методів діагностики первинного й вторинного головного болю та фармакологічної підтримки має вирішальний вплив на стан плода, результат вагітності та перебіг післяпологового періоду.

Первинний головний біль

Виділяють такі види первинного головного болю, які відрізняються за тривалістю, локалізацією, симптоматикою та періодичністю.

- ▶ Мігрень:
 - тривалість болю: від 4 до 72 год;
 - локалізація болю: у 60% випадків – однобічна й у 40% – двобічна;
 - характер та інтенсивність болю: пульсуючий, від помірного до важкого;
 - симптоми, асоційовані з болем: нудота або блювання; фото- або фонофобія; загострення болю під час звичних фізичних навантажень.
- ▶ Головний біль напруги:
 - тривалість болю: від 30 хв до 7 днів;
 - локалізація болю: двобічна;
 - характер та інтенсивність болю: здавлюючий або стискаючий, від легкого до помірного;
 - симптоми, асоційовані з болем: відсутні.
- ▶ Кластерний головний біль:
 - тривалість болю: від 15 до 180 хв;
 - локалізація болю: однобічна, орбітальна, супраорбітальна, скроневі ділянки або будь-яка комбінація;
 - характер та інтенсивність болю: гострий колючий, від важкого до нестерпного;
 - симптоми, асоційовані з болем: як правило, відсутні, але можуть спостерігатися кон'юнктивальна ін'єкція, слезотеча, закладеність носа, набряк повік та обличчя, занепокоєння та збудження.

Загальні відомості про первинний головний біль

- ▶ На первинний головний біль припадає 90% випадків хронічного та повторюваного головного болю у жінок репродуктивного віку.
- ▶ Наразі високоякісні дані щодо препаратів для профілактики головного болю обмежені.
- ▶ Американська колегія акушерів і гінекологів (ACOG) рекомендує застосування індивідуалізованого, пацієнт-орієнтованого підходу із прийняттям спільного рішення щодо вибору лікарських засобів для профілактики головного болю.

Профілактика первинного головного болю

- ▶ **Нефармакологічні заходи**
 - Обмежені дані про ефективність/ймовірність не нашкодять.
 - Модифікація способу життя: уникнення тригера, методи релаксації,

адекватний сон, управління стресом, адекватна гідратація, когнітивна поведінкова терапія, акупунктура, біологічний зворотний зв'язок.

Фармакологічна профілактика

- ▶ Обмежені дані про ефективність та безпеку призначення фармакологічної профілактики головного болю під час вагітності й лактації.
- ▶ Непрямі дані безпечності використання за інших обставин (наприклад, застосування β-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів як антигіпертензивних засобів).
- ▶ Групи лікарських засобів: протиепілептичні препарати, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, β-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, стероїдні препарати, бензодіазепіни, антигістамінні та ін.
- ▶ Препарати першої лінії для профілактики головного болю без потенційного ризику для матері та плода, асоційованого з лікуванням:
 - блокатори кальцієвих каналів: амлодипін, ніфедипін, верапаміл;
 - антигістамінні: ципрогептадин, дифенгідрамін.
- ▶ Лікарські засоби, які потребують оцінки можливих ризиків та потенційних переваг перед призначенням:
 - бензодіазепіни (наприклад, алпрозолам): потенційний ризик розвитку вроджених незрозумілих губи та піднебіння й інших вроджених вад;
 - β-адреноблокатори (наприклад, лабеталол): потенційний ризик розвитку вроджених аномалій серцево-судинної системи, вроджених незрозумілих губи та піднебіння, дефектів нервової трубки плода, затримки росту плода;
 - трициклічні антидепресанти (нортриптілін): потенційний ризик народження немовлят, малих для гестаційного віку (SGA), вроджених вад розвитку, розвитку вроджених аномалій серцево-судинної системи, неонатальних судом та респіраторного дистрес-синдрому.
- ▶ Лікарські засоби, які завдають шкоди і не мають використовуватися для профілактики первинного головного болю:
 - протиепілептичні препарати (наприклад, вальпроєва кислота та топірамат): потенційний ризик смерті плода, викидня, вроджених вад розвитку;
 - інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (наприклад, лізиноприл): потенційний ризик вроджених вад розвитку, вроджених судинних мальформацій, олігогідрамніону;

- моноклональні антитіла до пептиду, зв'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) (наприклад, галканезумаб): застосування має бути призупинено за 6 міс до настання вагітності. Наразі немає достатньої кількості даних щодо впливу на організм людини.

Вторинний головний біль

Вторинний головний біль є поширеним розладом у жінок під час вагітності та після пологів. Найбільш розповсюдженим у післяпологовому періоді є скелетно-м'язовий головний біль.

Диференційна діагностика вторинних причин головного болю

- ▶ Асоційовані із преєклампсією:
 - оборотна церебральна вазоконстрикція (RCVS);
 - синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES).
- ▶ Незважаючи на те що преєклампсія є найпоширенішою причиною вторинного головного болю, слід розглядати й інші етіологічні чинники за наявності головного болю та неврологічних симптомів, особливо якщо має місце змінений стан свідомості, блювання або лихоманка.
 - ▶ Тромбоз центрального венозного синуса (CVST):
 - постійний і неспецифічний головний біль у III триместрі або після пологів;
 - з/без судом та вогнищевих дефіцитів.
 - ▶ Постпункційний головний біль (PDP):
 - потилично-фронтальний, після регіонарної анестезії.
 - ▶ Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія:
 - ретрокулярний, фронтальний головний біль;
 - зорові симптоми.
 - ▶ Дисекція сонної артерії або субарахноїдальний крововилив:
 - сильний рефрактерний громоподібний головний біль;
 - біль у шиї;
 - вогнищевий неврологічний дефіцит.
 - ▶ Апоплексія гіпофіза:
 - сильний головний біль, раптовий візуальний дефіцит;
 - можливий гіпопітуїтаризм;
 - гіпотензія.
 - ▶ Новоутворення.
 - ▶ Інфекція:
 - головний біль із лихоманкою, ознобом, втомою та задишкою.

Обстеження пацієнок із вторинним головним болем

- ▶ Виявлення осіб із наявністю в анамнезі мігрени перед вагітністю.

▶ Якщо артеріальний тиск (АТ) становить >140/90 і термін гестації >20 тиж, слід провести обстеження на наявність гестаційної гіпертензії та преєклампсії.

- ▶ Якщо головний біль неперервний, має новий характер або відмінний від іншого головного болю із «червоними прапорцями» (див. нижче), показані:
 - МРТ або КТ головного мозку з/без контрастування (залежно від того, чи пацієнтка вагітна, чи знаходиться у післяпологовому періоді);
 - консультація невролога.
- ▶ Якщо жінка перебуває в післяпологовому періоді й під час пологів їй була виконана регіонарна анестезія, слід розглянути наявність постпункційного головного болю та отримати консультацію анестезіолога.

«Червоні прапорці», що потребують невідкладного обстеження

- ▶ Швидкий початок головного болю, громоподібний характер, підвищення АТ, лихоманка, III триместр, вогнищевий неврологічний дефіцит, змінений стан свідомості, відхилення лабораторних показників:
 - своєчасне візуалізаційне дослідження вкрай важливе для запобігання можливому розвитку неврологічного дефіциту;
 - у 25% вагітних із гострим головним болем вторинний етіологічний чинник може бути виявлений при проведенні візуалізаційного обстеження головного мозку.
- ▶ Коли візуалізаційне дослідження є виправданим, ACOG стверджує, що «за обмеженої доступності МРТ у деяких закладах охорони здоров'я не слід зволікати з діагностикою головного болю, натомість має бути виконана КТ головного мозку».

Лікування

Лікування первинного головного болю

- ▶ Рекомендації ґрунтуються на експертній думці та опублікованих даних щодо безпеки плода, часто опосередковано отримані у ході досліджень, у яких були використані такі самі лікарські засоби з іншими показаннями з боку матері.
 - ▶ Наступні препарати є рекомендованими ACOG як терапія першої лінії:
 - ацетамінофен;
 - кофеїн;
 - дифенгідрамін;
 - метоклопрамід;
 - нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (ібупрофен, індометацин, напроксен) призначаються відповідно до триместру

вагітності: I триместр – використання обмежене; II триместр – слід зважити можливі ризики та потенційні переваги застосування НПЗП до 48 год; III триместр – слід уникати призначення.

► ACOG рекомендує з обережністю використовувати такі препарати з обов'язковою оцінкою співвідношення переваги/ризика:

- магнію сульфат внутрішньовенно;
- метилпреднізолон або преднізон;
- ондансетрон;
- суматриптан.

► Наступні препарати не рекомендовані через потенційні ризики, пов'язані з їх застосуванням:

- буталбітал;
- кодеїн;
- фентаніл;
- гідрокodon;
- оксикодон.

► Наступні препарати наразі не рекомендовані через відсутність опублікованих даних щодо їх впливу на організм вагітної:

- ласмідитан;
- рімегепант;
- уброгепант;
- алкалоїди ерголіну (ерготамін або дигідроерготамін) – слід уникати під час вагітності через потенційний ризик виникнення скорочень матки.

► Невідкладна допомога у пологовому блоці або приймальному відділенні при первинному головному болю:

- ретельний збір анамнезу щодо попередніх епізодів головного болю для встановлення діагнозу стійкої мігрени, що важко піддається лікуванню, або ж виявлення вторинної причини головного болю;
- слід враховувати історію нещодавнього прийому препаратів для керування доступними фармакологічними опціями;
- забезпечення адекватної гідратації. Нудота й блювання є частими ускладненнями мігрени, тому при втраті рідини може бути показана інфузійна терапія;
- комплексна метаболічна панель може бути корисною при підозрі на зневоднення та для визначення інших етіологічних чинників.

Лікування вторинного головного болю

Лікування залежить від типу головного болю:

- преєклампсія: у разі невирішення проблеми показане розродження;
- синдром задньої оборотної енцефалопатії: невідкладне введення антигіпертензивних препаратів та розродження;
- оборотна церебральна вазоконстрикція: розродження;
- ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія: ацетазоламід, люмбальна пункція;
- постпункційний головний біль: епідуральна кров'яна пробка;
- тромбоз центрального венозного синусу: антикоагулянтна терапія зі скоригованою дозою низькомолекулярного гепарину;
- апоплексія гіпофіза: ендоскопічна трансфеноїдальна резекція, високі дози гідрокортизону.

Поетапний підхід до лікування пацієнток зі скаргами на головний біль

Первинний головний біль

► Комбінація перорального ацетамінофену (1000 мг) та кофеїну (130 мг).

► Якщо протягом 60 хв не настає послаблення симптомів: внутрішньовенна комбінована терапія метоклопрамідом 10 мг і дифенгідраміном 25 мг.

► Внутрішньовенну терапію можна повторити через 6 год, якщо після спостереження/сну протягом декількох годин у пацієнтки присутній помірний залишковий головний біль.

Вторинний головний біль

► Слід розглянути призначення таких лікарських засобів, якщо немає відповіді на препарати для лікування первинного головного болю:

- разова доза НПЗП (пероральний ібупрофен або індометацин, кеторолак внутрішньовенно) для лікування стійкого головного болю у II триместрі;
- суматриптан, доступний в ін'єкційній, пероральній формі та у формі назального спрею;
- магнію сульфат 2 г внутрішньовенно, вводити протягом 10-20 хв.

► Можливо, доведеться розглянути продовження внутрішньовенної терапії.

Лактація

► НПЗП та ацетамінофен є терапією першої лінії для невідкладного купіювання первинного головного болю.

► Триптани можуть бути призначені лише за умови прийняття спільного рішення:

- згідно з думкою експертів, рекомендовано уникати грудного вигодовування протягом 9-12 год після прийому суматриптану і протягом 24 год після прийому інших триптанів.

► Лікарські засоби, які містять опіоїди (кодеїн, гідрокodon, гідроморфон), не слід застосовувати, оскільки вони можуть спричинити седацію в немовлят.

► Алкалоїди ерголіну не рекомендовані до призначення.

Ключові положення

► На три типи первинного головного болю (мігрень, головний біль напруги та кластерний) припадають 90% випадків хронічного головного болю.

► Індивідуалізований, пацієнт-орієнтований підхід із прийняттям спільного рішення щодо фармако-терапії для профілактики головного болю є рекомендованим з огляду на обмежені літературні дані.

► Обстеження пацієнток із первинним головним болем включає збір анамнезу до вагітності. Водночас діагностика вторинного головного болю потребує ретельного збору анамнезу, фізикального огляду та інших досліджень, зокрема візуалізаційного, а також консультації спеціалістів за необхідності.

► Невідкладна допомога при головному болю включає призначення препаратів для домашнього використання, а в разі виникнення головного болю, що важко піддається купіюванню, рекомендований огляд пацієнтки у відділенні невідкладної допомоги.

За матеріалами: [Clinical Practice Guidelines of The American College of Obstetricians and Gynecologists. Headaches in Pregnancy and Postpartum. Number 3, May 2022.](https://doi.org/10.1093/humrep/deae249/7888983)

Реферативний огляд підготувала **Дарина Чернікова**

ДАЙДЖЕСТ

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

У дітей, матері яких приймали добавки вітаміну D під час вагітності, кістки міцніші

Відповідно до нового дослідження, проведеного Університетом Саутгемптона та Університетською лікарнею Саутгемптона у Великій Британії, діти, матері яких приймали додаткову кількість вітаміну D під час вагітності, мають міцніші (ніж в однолітків) кістки у віці 7 років. Сканування щільності кісткової тканини показало, що в таких дітей кістки містять більше кальцію та інших мінералів, що робить їх міцнішими і зменшує ризики переломів.

У 2009 році вчені розпочали дослідження MAVIDOS, у якому взяли участь >1000 жінок із Саутгемптона, Оксфорда та Шеффілда. Під час вагітності жінок рандомно розподілили на дві групи: перша група приймала додатково 1000 МО вітаміну D на день, а друга – таблетку плацебо щодня. За підрахунками, середня доза вітаміну, яку отримувала друга група щодня, становила ≈400 МО. Попередні наукові розвідки оцінювали здоров'я кісток дітей у віці 4 років; результати показали, що кісткова маса була більшою в дітей, народжених від матерів, які отримували добавки вітаміну D під час вагітності, порівняно з тими, хто цього не робив.

Під час останнього дослідження з'ясували, чи зберігався позитивний вплив добавок на здоров'я кісток. Команда спостерігала за 454 дітьми віком від 6 до 7 років, котрі народилися під час дослідження MAVIDOS. Результати підтвердили, що сприятливий вплив на кістки дітей був схожим у віці 4 і 6-7 років. До головних функцій кальциферолу належать регуляція фосфорно-кальцієвого обміну, вплив на проліферацію і диференціацію всіх клітин організму, а також участь у більшості клітинних процесів.

Дослідження MAVIDOS допомогло вченим із Саутгемптона у 2018 році зрозуміти, що добавки вітаміну D зумовили зміни активності генів, які є частиною його шляху. У 2022 році вони виявили, що приймання добавок під час вагітності суттєво знизило ймовірність розвитку атопічної екземи в дітей віком до 1 року. Крім того, вчені помітили, що вагітні, котрі отримували додатковий вітамін D, частіше народжували природним шляхом.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916524007469?via%3Dihub>.

Сучасні технології дозволяють відбирати найздоровіші ембріони для екстракорпорального запліднення

Дослідники з Університету Монаша в Австралії розробили світловипромінювальний мікрочип, який може безпечно визначати здоров'я ембріонів перед майбутнім екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ). Результати дослідження, опублікованого в журналі Human Reproduction, підтвердили, що передову технологію візуалізації можна інтегрувати в мікрочип для зображення живих ембріонів миші. Зараз учені об'єднують з іншими установами для майбутніх експериментів із використанням людських зразків.

Новий пристрій є оптичним мікрочипом розміром у декілька міліметрів. Використовуючи передові мікролінзи, він освітлює ембріони, вимірюючи їхню метаболічну активність без ушкодження. Потім зображення аналізують для визначення здоров'я зразків. Сьогодні відбір ембріонів здебільшого виконують досвідчені оператори за допомогою стандартних оптичних мікроскопів. Однак багато пацієнтів обирають інвазивне, дороге та недосконале генетичне тестування для подальшого вдосконалення процесу відбору.

Останнім часом учені визначають здоров'я ембріона за допомогою двох маркерних коферментів – НАД і ФАД, які беруть участь у клітинному диханні, метаболічному статусі мітохондрій та декількох функціях, наприклад стабільності геному, нормальному функціонуванні клітинного циклу. Новий пристрій дозволяє створювати 3D-зображення високої роздільної здатності, які майже не завдають опромінення.

Провідний дослідник і репродуктолог доктор Фабріціо Хорта зазначає, що найближчою альтернативою новому пристрою є складні та дорогі дослідницькі системи, які можуть коштувати ≈1 млн доларів США і не підходять для клінічного використання. «Новий мікрочип можна виготовити за невелику частку цієї вартості, що надає змогу розробити доступні багатофункціональні пристрої, сумісні із... процесом ЕКЗ», – ділиться Хорта. «Пристрій ефективно дозволяє нам реконструювати зображення високої роздільної здатності метаболічної активності або енергії ембріона, які можуть сигналізувати про генетичні чи метаболічні аномалії».

Джерело: <https://academic.oup.com/humrep/advance-article/doi/10.1093/humrep/deae249/7888983>.

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

Для жіночої чистоти



- Широкий спектр бактерицидної та фунгіцидної дії¹
- Рівень доказовості ефекту терапії - A (I)²
- Можна порівняти за ефективністю з кліндамицином²
- Короткий курс лікування - всього 6 днів¹
- Зручний режим дозування - 1 вагінальна таблетка на ніч¹
- Дозволений на всіх термінах вагітності і при годуванні груддю¹
- Якість від КВЗ – іспанська субстанція, стандарт GMP

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу «Феміклін»: Склад: 1 таблетка вагінальна містить 10 мг деквалінію хлориду; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат. Показання. Вагінальні інфекції бактеріального та грибкового походження (наприклад бактеріальний вагіноз та кандидоз), Трихомоніаз. Санация перед гінекологічними втручаннями та пологами. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Виразки епітелію піхви і шийки матки. Дитячий вік. Особливості застосування. Феміклін містить допоміжні речовини, що повністю не розчиняються. Залишки таблеток іноді можна знайти на спідній білизні. На ефективність препарату це не впливає. Інколи у випадках, коли спостерігається сухість піхви, існує можливість того, що вагінальна таблетка не розчиняється і виділяється з піхви цілою. Як наслідок таке лікування не є ефективним. Для запобігання цьому, перед тим як вводити таблетку у суху піхву, можна зволожити таблетку невеликою кількістю води. Пацієнткам слід використовувати гігієнічні прокладки або щоденні прокладки. Препарат не змінює кольору білизни. Пацієнткам слід рекомендувати щоденно міняти спідню білизну та прати її при температурі не менше 80 °С. Застосування у період вагітності або годування груддю. Феміклін можна застосовувати у період вагітності або годування груддю. Проте, як і щодо лікарських засобів у цілому, слід дотримуватися обережності при призначенні Фемікліну вагітним у I триместрі вагітності. Дані, отримані при застосуванні деквалінію хлориду вагітним, у т. ч. дані постмаркетингових досліджень, вказують на відсутність жодних небезпечних впливів деквалінію хлориду на вагітність або здоров'я плода/новонародженого. Немає даних щодо проникнення деквалінію хлориду у грудне молоко. З огляду на низьку вагінальну абсорбцію деквалінію хлориду та той факт, що лікування триває лише 6 днів, побічний вплив на плід або новонародженого є малоімовірним. Спосіб застосування та дози. Рекомендується застосовувати 1 вагінальну таблетку щодня протягом 6 днів. Вагінальну таблетку вводити глибоко у піхву ввечері перед тим, як лягти спати. Краще це зробити лежачи на спині, ледь зігнувши ноги. Під час менструації лікування слід припинити і продовжити після її припинення. Необхідно продовжувати лікування, навіть якщо вже немає відчуття дискомфорту (свербіж, виділення, запах). Лікування, що триває менше 6 днів, може призвести до рецидиву. Курс лікування – 6 днів. Діти. Оскільки дані щодо безпеки та ефективності застосування деквалінію хлориду дітям (віком до 18 років) обмежені, не рекомендується призначати препарат пацієнтам даної вікової категорії. Упаковка. По 6 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці. Категорія відпуску. Без рецепта.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Феміклін.
2. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review (Werner Mendling, Ernst Rainer Weissenbacher, Stefan Gerber, Valdas Prasauskas, Philipp Grob) Arch Gynecol Obstet (2016) 293:469–484.
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.
Web-сайт: www.vitamin.com.ua.
РП МОЗ України №UA/17193/01/01 з 25.08.2023.



F. Eckel, A. Farr, J. Deinsberger і співавт., Австрія

Деквалінію хлорид у лікуванні вульвовагінальних інфекцій: систематичний огляд і метааналіз

Вагініт, який є частим патологічним станом у жінок фертильного віку, – причина ≈50% амбулаторних консультацій гінеколога. Типовими симптомами вагініту є свербіж вульвовагінальної ділянки, виділення, подразнення, диспареунія та неприємний запах. Зазвичай ці симптоми – наслідок вульвовагінального кандидозу (ВВК), бактерійного вагінозу (БВ), десквамативного запального вагініту / аеробного вагініту (ДЗВ/АВ) і трихомоніазу. Встановлення точного етіологічного діагнозу вульвовагінальної інфекції потребує спеціального обладнання та навченого персоналу, що рідко доступно на первинній ланці медичної допомоги.

75% жінок мають щонайменше 1 епізод ВВК протягом життя. 80-95% усіх симптоматичних випадків ВВК зумовлює *Candida albicans*. Хоча діагноз зазвичай встановлюється клінічно, рекомендовано верифікувати його за допомогою виявлення псевдогіфів при фазово-контрастній мікроскопії. Застосовуються також культуральний метод і полімеразно-ланцюгова реакція, які мають велике значення в складних та рецидивувальних випадках.

БВ – дисбіоз вагіни; переважними патогенами є грамнегативні бактерії: *Gardnerella*, *Fannyhessea vaginiae*. В більшості випадків БВ діагностують на основі критеріїв Амседа: гомогенні сіро-білі виділення, рН вагіни $\geq 4,5$, позитивний аміний тест і наявність ключових клітин при мікроскопії мазка. Крім того, використовуються шкала Нугента, мікроскопічна оцінка забарвленого за Грамом мазка та критерії Хей – Айсон. Лікування БВ рекомендовано лише симптоматичним пацієнткам.

ДЗВ/АВ зустрічається значно рідше, ніж перші 2 стани; характеризується підвищенням рН вагіни, вагінальним лейкоцитозом і значним порушенням мікробіоти вагіни, спричиненим аеробними бактеріями (стафілококи, *Escherichia coli*).

Деквалінію хлорид

Антисептичний засіб деквалінію хлорид (ДХ) – четвертинна амонієва сполука, що має широкий спектр антимікробної дії, а також характеризується протизапальним ефектом. Антимікробна дія ДХ ґрунтується на декількох механізмах: мітохондріотропних властивостях, які спричиняють пригнічення синтезу енергетичних сполук у бактерійній клітині, денатурацію білків і підвищення проникності клітин із подальшим лізісом клітинної мембрани. Крім того, дослідження *in vitro* свідчать, що ДХ здатен ефективно руйнувати біоплівки, які відіграють важливу роль у патофізіології вагінальних інфекцій, зокрема зумовлених гарднерелами. Продемонстрована також ефективність ДХ щодо *T. vaginalis* і *C. albicans*.

Клінічна ефективність ДХ у лікуванні різноманітних вагінальних інфекцій добре вивчена. Цей систематичний огляд і метааналіз містить джерела, представлені в базах даних PubMed/MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (Кокранівська бібліотека) та clinicaltrials.gov. Автори мали на меті порівняти ефективність ДХ для вагінального застосування зі стандартним лікуванням вагінальних інфекцій (ВВК, БВ, ДЗВ/АВ і трихомоніазу). В ролі стандартного лікування – антибіотики, протигрибкові препарати чи інші місцеві антисептики. Оцінювалися також безпека та переносимість ДХ. Загалом цей метааналіз узагальнив дані 1416 пацієнток із вагінітом різної етіології.

Деквалінію хлорид при БВ

A. Vives і співавт. (2022) ретроспективно проаналізували дані 573 пацієнток із БВ, які лікувалися ДХ (по 1 вагінальній таблетці 10 мг протягом 6 днів). Майже 85% хворих повідомили про повну відсутність симптомів БВ через 4-6 тиж після встановлення діагнозу. Лише 4,3% повідомляли про побічні ефекти, більшість з яких були незначними.

G. Donders і співавт. (2017) порівнювали ефективність ДХ, рифаксиміну та плацебо в асимптоматичних жінок із БВ. Усі засоби застосовувалися у формі інтравагінальних таблеток протягом 6 днів. Обидва види активного лікування виявилися ефективнішими за плацебо, але ДХ чинив додатковий сприятливий вплив на супутній ВВК (на відміну від рифаксиміну).

E. Petersen і співавт. (2002) оцінювали ефективність ДХ за різних вагінальних інфекцій, у т. ч. порівнювали ДХ (10 мг протягом 6 днів) із повідон-йодом (200 мг протягом 6 днів) у жінок із БВ. Ефективність та переносимість лікування оцінювали через 5-7 днів і через 3-4 тиж. ДХ виявився не гіршим за повідон-йод; в обох групах лікування в 75% пацієнток через 3-4 тиж спостерігалася повна або часткова ремісія. Автори зауважили, що в групі ДХ ремісія відбувалася швидше, ніж у групі контролю.

E. Weissenbacher і співавт. (2012) зіставляли ефективність таблеток ДХ (10 мг; 6 днів) та вагінального крему кліндаміцину (2%; 7 днів). Критеріями клінічного вилікування вважалися відсутність ключових клітин і не більше 1 позитивного критерію Амседа. Через 3-4 тиж після лікування частка вилікування становила 79,5% у групі ДХ і 77,6% – у групі кліндаміцину. ДХ виявився не гіршим за кліндаміцин і за іншими показниками: сумарною

оцінкою за критеріями Амседа, частотою рецидивів та вмістом лактобацил після лікування. Цікаво, що в групі ДХ спостерігалася зменшення поширеності супутнього ВВК, а в групі кліндаміцину – зростання поширеності ВВК удвічі, хоча різниця не досягла межі статистичної достовірності. Тяжких побічних ефектів лікування не спостерігалася; переносимість обох видів лікування оцінювали як хорошу чи дуже хорошу >90% учасниць.

Отже, ДХ не поступається іншим методам лікування БВ і не спричиняє тяжких побічних ефектів.

Деквалінію хлорид при ВВК

E. Petersen і співавт. (2002) проаналізували дані 35 жінок із ВВК, 23 з яких лікувалися ДХ, а 12 – повідон-йодом. Часткова або повна ремісія спостерігалася у 84,2 та 88,9% груп ДХ і повідон-йоду (різниця недостовірні). Негативний результат мікробіологічного дослідження щодо *Candida* спостерігався у 84,2% учасниць групи ДХ і 81,8% учасниць контрольної групи. Під час проведення аналізу контрольних візитів через 5-7 днів і 4-5 тиж після завершення лікування виявлено, що ДХ не лише не поступається повідон-йоду, а й забезпечує більш раннє клінічне покращення.

M. Thamkantho та C. Chayachinda (2021) порівняли ефективність ДХ і клотримазолу у формі вагінальних таблеток у жінок із ВВК. Доза ДХ становила 10 мг, клотримазолу – 100 мг; препарати призначалися протягом 6 днів. Клінічне вилікування спостерігалася однаково часто в обох групах лікування (84,9 та 85,1% для ДХ і клотримазолу відповідно), хоча на тлі ДХ частіше виявляли позитивні на *Candida* культури. Клінічне значення цього факту невідомо, оскільки асимптоматична наявність грибків не є показанням до лікування. Побічні ефекти не спостерігалися; задоволеність пацієнток обома видами лікування була високою.

Отже, ДХ виявився принаймні не гіршим за стандартні види лікування ВВК.

Деквалінію хлорид при інших вагінальних інфекціях (ДЗВ/АВ і трихомоніаз)

Ці інфекції спостерігаються нечасто, що унеможливило проведення метааналізу. G. Donders і співавт. (2017) проаналізували дані 79 пацієнток із ДЗВ/АВ та з'ясували, що ДХ, а також рифаксимін достовірно зменшували вираженість симптомів хвороби порівняно із плацебо. В дослідженні E. Petersen і співавт. (2002) взяли участь жінки із ДЗВ/АВ та трихомоніазом. Абсолютне або значне покращення спостерігалася в 77,1% учасниць, які отримували ДХ, та в 64,3% жінок, котрі лікувалися повідон-йодом. Незначна кількість пацієнток із трихомоніазом не надала можливості дійти чіткого висновку щодо цього захворювання, однак було встановлено, що ерадикувати трихомонаду вдалося в ≈½ учасниць кожної групи.

Отже, за своєю ефективністю ДХ не поступався стандартному лікуванню ДЗВ/АВ.

Обговорення

Стандартне лікування вагінальних інфекцій залежить від фонові етіології. У рекомендаціях Центру контролю та профілактики хвороб, Робочої групи наукових медичних товариств і Міжнародного товариства вивчення вульвовагінальних захворювань стверджується, що першою лінією лікування БВ має бути пероральний або топічний метронідазол чи кліндаміцин. За неускладненого ВВК стандартом є пероральні або топічні азолі (клотримазол, флуконазол).

Протягом останніх десятиліть спостерігається швидке наростання резистентності до антибіотиків і протигрибкових засобів. Ця проблема є особливо актуальною в країнах із низьким та середнім рівнями достатку, де поширеність мультирезистентних інфекцій зростає у 4-7 разів швидше, ніж в інших регіонах. За оцінками експертів, у деяких країнах до 40-60% усіх інфекцій зумовлюють саме резистентні патогени. Водночас процес створення нових антибіотиків значно сповільнився. Ці факти обумовлюють потребу в нових методах лікування вагінальних інфекцій. Потенційною альтернативою антибіотикам є антисептичні засоби.

Місцевий антисептичний засіб ДХ демонструє антимікробний, зокрема протигрибковий, ефект стосовно патогенів, які спричиняють вагінальні інфекції. ДХ широко відомий як добре

переносимий топічний препарат, який може зумовлювати лише незначні побічні ефекти.

У цьому систематичному огляді та метааналізі оцінювали ефективність ДХ у лікуванні вагінальних інфекцій. До уваги брали лише гострі інфекції, оскільки кількість джерел на тему застосування ДХ у лікуванні хронічних і рецидивувальних інфекцій обмежена. Виявилося, що ДХ принаймні не поступається засобам порівняння при лікуванні БВ і ВВК. Також ефективність лікування ДХ була аналогічною ефективності референсних препаратів у випадку ДЗВ/АВ, але в цій підгрупі пацієнток метааналіз виявився неможливим через недостатню кількість даних. Було також виявлено деякі додаткові переваги застосування ДХ, наприклад сприятливий вплив на перебіг супутнього ВВК у жінок із БВ порівняно з антибіотикотерапією.

Вагомі проблеми вагінальних інфекцій – неправильна самодіагностика та самолікування. Такі інфекції потребують консультації лікаря та діагностичних обстежень, однак стандарти лабораторної діагностики передбачають забарвлення мазка за Грамом або культуральне дослідження, що може відтермінувати встановлення діагнозу та початок лікування. ДХ властивий ширший антимікробний спектр порівняно зі стандартним лікуванням, що обумовлює доцільність його застосування при нез'ясованій етіології процесу.

Висновки

Цей систематичний огляд і метааналіз продемонстрував, що ДХ для вагінального застосування є ефективним та добре переносимим методом лікування БВ й альтернативним засобом для терапії ВВК, який не поступається референсним препаратам. Автори вважають за доцільне рекомендувати ДХ у разі БВ і ВВК, особливо з огляду на наростання резистентності до антибіотиків та протигрибкових препаратів. Що стосується ДЗВ/АВ, то ДХ також не поступався препаратам порівняння, однак даних було недостатньо для проведення метааналізу. Існує потреба в проведенні масштабних рандомізованих контрольованих досліджень ефективності та безпеки ДХ й у разі підтвердження отриманих у цьому метааналізі результатів – у включенні ДХ до чинних рекомендацій як засобу першої лінії.

Eckel F., Farr A., Deinsberger J. et al. Dequalinium Chloride for the Treatment of Vulvovaginal Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 28 (1): p 76-83, January 2024. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000790

Адаптований переклад з англ. Лариси Стрільчук

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України ДХ представлений, зокрема, вітчизняним препаратом **Феміклін (АТ «Київський вітамінний завод»)**. 1 вагінальна таблетка Фемікліну містить 10 мг ДХ; в упаковці – 6 таблеток (повний курс лікування). Після розчинення вагінальної таблетки **Феміклін** забезпечує концентрацію ДХ у піховій рідині на рівні 4000-2000 мг/л, що перевищує мінімальну інгібувальну концентрацію, за якої пригнічується 90% штамів, для всіх протестованих патогенних мікроорганізмів (стрептококів груп А, В, D, золотистого стафілокока, лістерій, 4 видів грибів *Candida*, фузобактерій, гарднерел, кишкової палички, сератій, клібсіел, псевдомонад, найпростіших одноклітинних організмів (трихомонад) тощо). Важливо, що **Феміклін** не зумовлює резистентності мікроорганізмів. Основний механізм дії **Фемікліну** полягає у посиленні проникності бактерійної клітини та втраті активності її ферментів, що спричиняє загибель клітини. Помітне зменшення симптомів вульвовагінальних інфекцій зазвичай спостерігається через 24-72 год. Показаннями до застосування **Фемікліну** є вагінальні інфекції бактеріального та грибового походження і трихомоніаз. Також цей препарат застосовується з метою санації перед гінекологічними втручаннями та пологами. Оскільки абсорбція **Фемікліну** є незначною, він може застосовуватися під час вагітності та лактації.

Vyalev – перша безперервна інфузія для лікування хвороби Паркінсона

Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США схвалено препарат Vyalev (фоскарбідоба та фослеводоба) компанії AbbVie для дорослих із прогресувальною хворобою Паркінсона. Vyalev – це перша та єдина підшкірна 24-годинна безперервна інфузія на основі леводопи для лікування моторних порушень за хвороби Паркінсона. Виробник зазначає, що повне покриття для пацієнтів від Medicare (національна програма медичного страхування в США) очікується в другій половині 2025 року.

Схвалення було підтверджено 12-тижневим дослідженням III фази, під час якого порівнювали ефективність безперервної підшкірної інфузії препарату з пероральним прийомом комбінації карбідоба/леводоба. Результати показали, що пацієнти, які отримували Vyalev, демонстрували покращення рухових функцій із меншими ризиками побічних ефектів. «Через прогресувальний характер захворювання пероральні препарати із часом перестають бути такими ефективними для контролю рухових симптомів, тому може знадобитися хірургічне втручання», – стверджує доктор медичних наук із Центру хвороби Паркінсона та рухових розладів Університету Південної Флориди Роберт А. Хаузер. «Цей новий нехірургічний режим забезпечує безперервне введення леводопи вранці, вдень і ввечері».

Новий препарат – це комбінація проліків леводопи та карбідопи, які в організмі перетворюються на фармакологічно активний препарат. Хвороба Паркінсона уражає ≈10 млн людей у всьому світі; вона розвивається на тлі втрати нейронів, що виробляють дофамін – нейро-медіатор, відповідальний за контроль руху. Лікування зазвичай розпочинається з леводопи – препарату, який замінює дофамін. Карбідоба допомагає більшій частині введеної леводопи долати гематоенцефалічний бар'єр для безпосереднього впливу на центральну нервову систему замість периферичного метаболізму в речовини, які не можуть подолати цей бар'єр.

Джерело:

<https://news.abbvie.com/2024-10-17-U-S-FDA-Approves-VYALEV-TM-foscarbidopa-and-foslevodopa-for-Adults-Living-with-Advanced-Parkinsons-Disease>

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 є частиною Національного інституту здоров'я. Кошти планують залучити для створення портативного сканера позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) із високою роздільною здатністю, який може виявляти хворобу Альцгеймера навіть під час первинних стадій.

На відміну від уже наявних моделей, цей ПЕТ-сканер стоятиме вертикально, тому пацієнт зможе сидіти в кріслі, яке транспортується разом із пристроєм, що значно покращує його мобільність і доступність. «Ми матимемо змогу перемістити пристрій у медичні центри, в яких може не бути 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, які є білковими згустками в мозку людей із хворобою Альцгеймера.

Грант був отриманий після експериментів, під час яких доктор Голдан із колегами розробили сканер із найвищою в 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. Вчені використовують Prism-PET для виявлення зв'язків тау в енторинальній корі головного мозку, центрі пам'яті, просторової орієнтації та сприйняття часу. Це ділянка скроневої 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>

NULISAseq – платформа, що одночасно вимірює 120 біомаркерів різних нейродегенерацій (включно із хворобою Альцгеймера)

Вчені Університету Піттсбурга незалежно один від одного перевірили нову платформу для аналізу крові, яка може одночасно вимірювати >100 біомаркерів хвороби Альцгеймера та пов'язаних нейродегенерацій. Об'єднана система може покращити здатність клініцистів охоплювати багатогранну природу патології хвороби Альцгеймера та оптимізувати ранню діагностику. Звіт опубліковано в Molecular Neurodegeneration. «На хворобу Альцгеймера не слід дивитися через одну призму», – зауважив магістр наук, доцент кафедри психіатрії університету, старший автор Томас Карікарі. «Урахування аспектів патології хвороби Альцгеймера в панелі клінічно підтверджених біомаркерів підвищить імовірність її зупинки до появи будь-яких когнітивних симптомів».

Для підтвердження власної концепції Карікарі та його команда перевірили зразки крові когорти зі 113 когнітивно здорових людей літнього віку. Всі зразки надіслали для аналізу до лабораторії Altamir Biosciences – виробника нової панелі з метою аналізу біомаркерів крові під назвою «Панель NULISAseq CNS Disease 120». На додаток до вимірювання класичних біомаркерів крові Альцгеймера (включно із фосфорильованими формами білка тау, β-амілоїдом, маркером нейрозапалення GFAP і маркером ушкодження нервових клітин NEFL) панель фіксує зміни в ≈120 інших білках, пов'язаних із нейродегенеративними станами.

Продуктивність платформи NULISA була незалежно підтверджена серією аналізів класичних біомаркерів хвороби Альцгеймера для кожного окремого зразка. Зміни в профілях біомаркерів протягом 2 років також порівнювали з вимірюваннями амілоїду і тау на основі МРТ-зображень, отриманих від кожного пацієнта. Згідно з оцінкою Карікарі, NULISAseq виявила декілька біомаркерів, що корелювали з амілоїдним позитивним статусом пацієнтів. Усі ці біомаркери раніше пов'язувалися із хворобою Альцгеймера, проте їх можна було визначити після аналізу цереброспінальної рідини. Науковці сподіваються, що найближчим часом NULISAseq буде доступною для лікарів не лише країни, а й світу.

Джерело:

<https://moleculareurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-024-00753-5>

Автори інноваційного інструменту для об'єктивної оцінки болю отримали 8 млн дол. для подальших досліджень

Визначення ступеня болю в медицині часто покладається на неточні оціночні шкали, тому здобуті результати можуть бути неточними через суб'єктивність пацієнтів або лікарів. Дослідники Дитячої національної лікарні (Вашингтон, США) прагнуть змінити такий стан речей за допомогою нового пристрою, призначеного для точного вимірювання болю. Автори технології отримали премію в розмірі 8 млн дол. від Агентства передових дослідницьких проєктів охорони здоров'я (ARPA-H).

Дитячий анестезіолог і директор відділу дослідження болю в Національному дитячому університеті Джулія Фінкель зауважила, що сподівається покращити розуміння статевої відмінностей у больових відчуттях і створити краще лікування для пацієнтів різного віку й статі. «Як лікарі, ми часто відчуваємо себе безпорадними в розумінні того, як наші пацієнти відчувають біль і чи є призначене лікування ефективним. Ми використовуємо візуальну аналогову шкалу, яка не в змозі класифікувати етіологію болю чи допомогти скерувати конкретне втручання, що нерідко змушує нас лікувати методом проб і помилок. Ноціометр це змінить», – розповідає Джулія.

Застосовуючи безболісний стимул, портативний ноціометр використовує неінвазивну технологію й алгоритми для аналізу розширення зіниці та реакції організму на стимуляцію вздовж ходу окремих нервів. Менш ніж за 1 хв зібрані дані можуть сформулювати точну кількісну оцінку того, як нервова система пацієнта обробляє больові подразники. Новий пристрій може бути використаний для визначення характеристики типу болю, інтенсивності та оцінки впливу знеболювальних препаратів. Доктор Фінкель витратила 9 років на розроблення ноціометра. Вона зазначила, що ця технологія може бути застосована до будь-якої групи населення (включно з літніми, невербальними або педіатричними пацієнтами) і буде особливо корисною у вивченні жіночого болю.

Джерело:

<https://www.algometrx.com>

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал





С.М. Мороз

Мультимідисциплінарний підхід у лікуванні та реабілітації пацієнтів із контузіями

За матеріалами науково-практичного симпозиуму «Мультимідисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та наркологічної допомоги під час війни»

17-18 жовтня відбувся науково-практичний симпозиум із міжнародною участю (в online-режимі) «Мультимідисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та наркологічної допомоги під час війни», де завідувачка обласного центру психосоматичних розладів на базі психоневрологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», доктор медичних наук, професор Світлана Михайлівна Мороз представила сучасну інформацію щодо мультимідисциплінарного підходу в лікуванні та реабілітації пацієнтів із контузіями.

«Мультимідисциплінарний підхід – це загальнонауковий методологічний підхід, що передбачає поєднання різних наукових напрямів при вивченні певного явища чи процесу», – розпочала свою доповідь Світлана Михайлівна.

Контузія: патогенез, діагностика та лікування

Контузія – це загальне ураження організму внаслідок раптового різкого механічного впливу (повітряною, водяною чи звуковою хвилею, ударом об землю), яке не завжди супроводжується механічним ушкодженням органів і тканин. В основі патогенезу контузії лежить позамежне (надвисоке) гальмування центральної нервової системи, що виникає у відповідь на надсильне подразнення ушкоджувальним фактором.

Для контузії притаманна зміна нейронних зв'язків, специфічні та характерні тільки для контузії зміни аксонів.

Патогенез контузії:

- 1) первинне ураження – вплив зовнішньої сили;
 - 2) вторинне – молекулярні зміни, в т. ч. викид збуджувальних амінокислот (глутамату), що стимулює NMDA (N-метил-D-аспарататні)-рецептори.
- У результаті відбувається перевантаження кальцієвих каналів, що спричиняє розвиток окислювального стресу, інтенсивність якого перевищує можливості антиоксидантної системи. Виникають ексайтотоксичність, окисне ушкодження, окислювальна метаболічна активність, окислення всіх катехоламінів.

Доповідка наголосила, що саме зазначені патогенетичні механізми лежать в основі розвитку широкого переліку симптомів акубаротравми з боку центральної нервової системи.

До останніх належать:

- 1) позитивні психічні розлади:
 - ▶ істинні галюцинаторні розлади;
 - ▶ маячні розлади;
 - ▶ симптоми «відставлених спогадів»;
 - ▶ депресивно-дисфоричні розлади;
 - ▶ нетримання афекту;
 - ▶ порушення сну;
- 2) нейропсихологічні розлади:
 - ▶ порушення праксису;
 - ▶ порушення гнозису;
- 3) когнітивні психічні розлади:
 - ▶ порушення пам'яті на поточні та нещодавні події, амнестичні розлади;
 - ▶ порушення орієнтації;
 - ▶ розлади уваги;
 - ▶ порушення можливості навчання;
- 4) неврологічні розлади:
 - ▶ специфічна складова мови або її відсутність;
 - ▶ тремор кінцівок;
 - ▶ специфічне заїкання на кшталт зубчастого колеса;
 - ▶ вегетативні розлади;
 - ▶ пароксизмальні стани;
 - ▶ головний біль, запаморочення, втрата свідомості;
 - ▶ частковий параліч кінцівок.

Окрім того, порушення можуть проявлятися офтальмологічними симптомами (помутніння

кришталіка, зниження гостроти зору, зміни на очному дні, набряк та ерозія рогівки, крововиливи, розрив склер, спазм акомодатції), соматичними змінами (аритмія, екстрасистолія, артеріальна гіпертензія, порушення дефекації та сечовиділення) і розладами з боку ЛОР-органів (порушення слуху, вестибулопатія, набряк носоглотки й гортані, шум у вухах, носові або вушні кровотечі, контузійне ураження вуха).

Окремо доповідка зупинилася на діагностиці контузії та представила алгоритм цього процесу, згідно з яким у пацієнта потребують оцінки:

- психічний статус;
- соматичний статус;
- неврологічний статус;
- офтальмологічний статус;
- стан ЛОР-органів;
- нейропсихологічний статус;
- нейрофізіологічні дослідження, КТ або МРТ головного мозку.

Світлана Михайлівна підкреслила, що таку оцінку представник однієї спеціальності провести не може, що ще раз підтверджує необхідність мультимідисциплінарного підходу при діагностиці та лікуванні контузій.

Далі професор С.М. Мороз перейшла до питань лікування. Вона нагадала слухачам, що препаратами, які найчастіше використовують, є:

- 1) тимостабілізуючі та протиепілептичні засоби (вальпроат пролонгованої дії, ламотриджин, топіромат);
- 2) антидепресанти (пароксетин, дулоксетин, есциталопрам);
- 3) антипсихотики (рисперидон, кветіапін, оланзанін, арипіпразол).

Окремо доповідка зупинилася на препараті, що впливає на ГАМК-ергічну систему мозку, – Гамалате В₆. Вона зазначила, що засіб зменшує пароксизмальну активність мозку, нормалізує архітектоніку сну. Завдяки цим властивостям прийом Гамалате В₆ сприяє зниженню тривоги та напруги, покращенню реакції на стресори, концентрації уваги, а також підвищує ефективність навчання. Препарат зменшує нейровегетативні прояви контузії, сприяє нормалізації артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, чинить релаксуювальну дію. Світлана Михайлівна наголосила, що складники Гамалате В₆ є кофакторами в синтезі γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), а також дофаміну та серотоніну, що дозволяє покращувати енергетичний обмін нейромедіаторів мозку.

До складу препарату входять:

✓ ГАМК – амінокислота, яка є головним інгібіторним нейротрансмітером центральної нервової системи. Під впливом ГАМК гальмуються гіперактивація і сенситизація нейронів, активуються енергетичні процеси мозку, покращується кровопостачання, здійснюються трофічні та нейропротекторні процеси. Баланс «гальмування – збудження» контролює пластичність мозку дорослої людини.

✓ γ-аміно-β-оксималяна кислота посилює ефекти ГАМК, чинить вплив на холінергічні механізми когніції, через протисудомні властивості може використовуватися як засіб для ад'ювантної терапії, впливає на контроль фаз сну.

Поєднання цих складових забезпечує терапевтичну дію препарату.

Постконтузійний синдром

Наступна частина доповіді присвячувалася постконтузійному синдрому. Професор С.М. Мороз пояснила, що цей розлад включає когнітивні, емоційні, поведінкові та вольові порушення, які можуть проявлятися у вигляді психозу, порушень сну, головного болю, епілептичних нападів і навіть суїцидальної поведінки.

Алгоритм реабілітації таких хворих передбачає діагностичний етап зі створенням індивідуальної реабілітаційної програми, а також етапи ранньої, довготривалої, соціально-психологічної та професійної реабілітації. Через рік проводиться оцінка якості реабілітації та створюється нова індивідуальна програма з визначенням рівня реабілітаційного потенціалу та його психологічної складової.

Система реабілітаційних заходів має базуватися на трьох основних принципах:

- 1) комплексність, яка може бути забезпечена тільки за мультимідисциплінарного підходу;
- 2) поступовість на всіх етапах реабілітаційного процесу;

- 3) індивідуальність характеру побудови реабілітаційної програми, що складається з медичної, психологічної та соціальної реабілітації.

Прогноз при контузії, яку ще називають «автографом війни», залежить від ступеня і тяжкості ушкодження, швидкості та якості медичної допомоги й тривалості реабілітації.

Завершила свою доповідь Світлана Михайлівна такими висновками:

➔ Контузія (акубаротравма) – це розлад із різноманітними проявами, що означає необхідність залучення багатьох медичних фахівців для його діагностики та лікування.

➔ Акубаротравма – первинно хронічне захворювання, тож часто лікування та реабілітація мають здійснюватися упродовж усього життя пацієнта.

➔ Ступінь наслідків акубаротравми не завжди залежить від її тяжкості.

➔ Гамалате В₆ – один із препаратів вибору при лікуванні акубаротравми.

Підготувала Юлія Котикович



Гамалате В₆

Допоможе відновити рівновагу

Гамалате В₆
20 таблеток, акричних оболонкою. / 20 таблеток, покритих оболонкою.

Для орального застосування. / Для орального застосування.

ferrер

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

ГАМК

В6

МГГ

ГАБОМ

ferrер

Фармацевтична група. Показують тільки позитивні результати. Код АТХ N05B X. Показання. Дослідження доповнюють засіб при функціональній астмі і проявах емоційної лабільності: порушення концентрації уваги та пам'яті, дратівливість і нервовість, часті головні болі, підвищені рівні стресу. Протипозивний. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. Унікальна кислота готує нервову систему до стресу, покращує концентрацію уваги та пам'яті, зменшує тривогу і допомагає заснути. Інструкція наведена у супровідному картоні. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики.

ГАМК-ергічна система: еволюція, терапевтичні мішені та сучасні підходи

ГАМК-ергічна система є однією з найважливіших регуляторних систем, яка забезпечує злагоджену роботу нейронних мереж. Вона відіграє ключову роль у підтриманні балансу між збудженням і гальмуванням у головному мозку, що необхідно для нормального функціонування організму, відповідає за регуляцію настрою, когнітивних процесів, контролює реакцію на стрес і бере участь у формуванні поведінкових реакцій. Дисфункція ГАМК-ергічної системи асоціюється з розвитком різних патологічних станів, включно з тривожними розладами, депресією, епілепсією, іншими неврологічними й психіатричними порушеннями. Водночас завдяки використанню ГАМК-ергічних засобів можливо не лише полегшити симптоми, а й покращити якість життя пацієнтів із зазначеними розладами.

ГАМК-ергічна система в процесі еволюції

ГАМК-ергічна система, ймовірно, виникла як еволюційний механізм, котрий дозволив організму підтримувати стабільну нейронну активність, запобігаючи надмірному збудженню нервової системи, яке могло призводити до пошкодження нейронів і порушення функціонування мозку. Поява ГАМК (гамма-аміномасляної кислоти) як основного гальмівного нейромедіатора дала змогу забезпечити ефективну регуляцію нейронної активності, створюючи баланс між збудженням і гальмуванням у центральній нервовій системі (ЦНС). Це стало критичним для виживання та розвитку складніших форм поведінки та когнітивних процесів [1].

На ранніх етапах еволюції навіть у примітивних багатоклітинних організмах існували механізми для контролю нейронної активності, однак розвиток спеціалізованих гальмівних систем став ключовим кроком для збереження енергетичних ресурсів і запобігання перевантаженню («перегріву») нервової мережі. ГАМК-ергічна система дозволила нейронам працювати ефективніше, зберігаючи пластичність для навчання та адаптації. Здатність до нейронної пластичності, зокрема формування нових синаптичних зв'язків і їх модифікація, є основою когнітивних процесів, включно з пам'яттю та навчанням [1].

ГАМК відіграє важливу роль не тільки в регуляції збудження, а й у соціальному поведінці та емоційному контролі. Дослідження показали, що рівень гальмівної активності, зумовлений ГАМК, прямо пов'язаний з емоційною стабільністю та здатністю організму до соціальної взаємодії [2, 3]. Це має особливе значення для виживання соціальних видів, оскільки контроль емоційних реакцій і здатність до соціальної кооперації сприяють ефективному функціонуванню групових структур [4, 5].

ГАМК було знайдено в багатьох видів еукариотів, як-от бактерії, рослини, комахи, риби, земноводні та ссавці, що підкреслює її універсальність і значення для регуляції життєвих процесів. У комах, наприклад, ГАМК бере участь у координації рухів і регулюванні м'язової активності, що дозволяє організму виконувати складні рухові завдання [6]. У риб і земноводних ГАМК забезпечує регуляцію сенсорної обробки та контролю рухів, що важливо для їхнього виживання в умовах змінного середовища [7, 8]. У рослин (уперше знайшли в картоплі [9]) ГАМК є не лише метаболітом, а й сигнальною молекулою, що відповідає за реакції на біотичні й абіотичні стресові фактори, підтримання вуглецево-азотного балансу, регуляцію розвитку тощо [10].

Отже, функції ГАМК не обмежуються гальмівною нейромедіацією у тварин, а поширюються на широкий спектр фізіологічних процесів у різних царствах життя. Наявність ГАМК у рослинах свідчить про її давню еволюційну походження та універсальність як біологічно активної молекули, котра бере участь в адаптивних реакціях організмів на змінні умови навколишнього середовища. Від еволюційно ранніх організмів до вищих ссавців функції ГАМК поступово ускладнювалися, набуваючи нових ролей у підтриманні поведінкової пластичності та когнітивних процесів.

Таблиця. Деякі фізіологічні функції та ефекти активації рецепторів ГАМК

Рецептори ГАМК / підтипи (субодиниці)	Фізіологічні функції	Ефекти активації	Приклади речовин і препаратів*
ГАМК-A (α_1)	Контроль сну, зниження збудженості	Седативний, снодійний	Фенобарбітал, золпідем, алкоголь
ГАМК-A (α_2)	Регуляція тривожності, зменшення стресу	Анксиолітичний	Лоразепам, діазепам, алкоголь
ГАМК-A (α_3)	Модулювання настрою, регулювання тривожності	Анксиолітичний, мінімальний седативний	Клоназепам, алпразолам, алкоголь
ГАМК-A (α_4)	Підтримання когнітивних функцій, навчання і пам'ять	Міорелаксація, погіршення когнітивних функцій	Клоназепам, зопіклон
ГАМК-B	Регуляція рухів, нейрональної збудливості, когнітивних функцій, поведінкових реакцій	Зниження м'язового тону, Анксиолітичний, ноотропний	Баклофен, Фенібут
ГАМК-rho	Підтримання зорової функції	Вивчаються	Вивчаються

Примітка: * наведені препарати мають комплексну і наразі до кінця не вивчену дію на різні підтипи та субодиниці рецепторів ГАМК.

Історичне застосування ГАМК-ергічних субстанцій

Історія використання ГАМК-ергічних субстанцій сягає глибокої давнини, коли люди почали шукати способи впливу на свій психоемоційний стан за допомогою природних речовин.

Однією з найдавніших субстанцій, які використовувалися для рекреаційних цілей, є алкоголь. Його здатність посилювати дію рецепторів ГАМК-A забезпечує загальний заспокійливий ефект і знижує тривожність. Це дозволяло застосовувати його як соціальний інструмент для зниження стресу та покращення настрою в різних культурах протягом століть [11].

Мухомори (*Amanita muscaria*) – ще один приклад традиційного вживання речовин із впливом на ГАМК-ергічну систему [12]. Активна речовина, мусцимол, є агоністом рецепторів ГАМК-A, який викликає гальмівний ефект і сприяє виникненню психоактивних станів. У деяких традиційних культурах мухомори використовували у ритуальних практиках через їхню здатність змінювати сприйняття реальності [13].

Кава-кава (*Piper methysticum*) – традиційний напій, який отримують з коренів однойменної рослини, також діє на ГАМК-ергічну систему, забезпечуючи заспокійливий та анксиолітичний ефекти [14]. У культурі народів Океанії він слугував для ритуальних і соціальних цілей, сприяючи розслабленню та комунікації [15].

ГАМК-ергічні властивості були використані й у традиційній медицині для створення заспокійливих і седативних засобів. Валеріана (*Valeriana officinalis*) є одним із найвідоміших прикладів рослинного засобу, який стимулює вивільнення та дію ГАМК, сприяючи розслабленню і зниженню тривожності [16, 17]. Її екстракт відомий протягом тисячоліть як природний засіб проти безсоння та нервових розладів [18].

Пасифлора (*Passiflora incarnata*) і лаванда (*Lavandula angustifolia*) також застосовувалися в різних культурах для заспокоєння нервової системи та покращення сну [19]. Обидві рослини містять активні сполуки, які підвищують рівень ГАМК у мозку, тим самим покращуючи гальмівні процеси та стабілізуючи емоційний стан [20, 21].

Ці приклади демонструють, що використання ГАМК-ергічних субстанцій відіграло значну роль у культурному та медичному житті людства – від ритуальних практик до лікувальних засобів. Ці субстанції стали

прототипами сучасних фармакологічних препаратів, які впливають на ГАМК-ергічну систему для лікування тривожних розладів, безсоння та інших неврологічних станів.

Як працює ГАМК-ергічна система людини

У пресинаптичних нейронах глутамат (головний збуджувальний нейромедіатор) за участю глутаматдекарбоксилази та кофактора – піридоксаль-5'-фосфату (активна форма вітаміну B_6) – перетворюється на головний гальмівний медіатор ГАМК. Це дає змогу швидко реагувати на зміни в нейрональній активності та підтримувати стабільний рівень гальмівних сигналів у нейронній мережі. Крім ГАМК, із ГАМК-ергічною системою взаємодіють амінокислота гліцин (переважно в спинному мозку та стовбурі мозку), нейропептиди – ендорфіни й енкефаліни (модулюють активність рецепторів ГАМК), а також дофамін і серотонін (впливають на загальну нейронну активність; серотонін змінює вивільнення ГАМК із пресинаптичних терміналей) [22, 23].

ГАМК діє на три основні типи рецепторів: ГАМК-A, ГАМК-B та ГАМК-rho (раніше їх називали ГАМК-C). Кожен із цих типів має свої унікальні особливості та функції в регуляції гальмівних процесів [24, 25].

- ГАМК-A є «швидкими» іонотропними рецепторами, які складаються із субодиниць (α , β , γ , δ) і формують іонний канал, котрий регулює проникність для іонів хлору. Різні комбінації субодиниць визначають чутливість рецепторів до ГАМК та їхні функціональні властивості. Активація цих рецепторів спричиняє гіперполяризацію нейронної мембрани, що ускладнює виникнення збудливих потенціалів дії.

- ГАМК-B є метаботропними рецепторами, які діють через G-білки та вторинні посередники, як-от циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ). Це забезпечує повільніший і триваліший ефект, що впливає на зміну нейронної збудливості та модуляцію передачі сигналів. Рецептори ГАМК-B беруть участь у тонкому регулюванні синаптичної передачі та довготривалому гальмуванні.

- ГАМК-rho є окремим класом іонотропних рецепторів, які складаються переважно з ρ -субодиниць. Здебільшого локалізовані в сітківці ока, вони відіграють важливу роль у зоровій обробці сигналів, забезпечуючи специфічні та триваліші гальмівні ефекти порівняно з ГАМК-A рецепторами. В інших структурах їхня функція наразі вивчена недостатньо.

Загалом ГАМК-ергічна система відіграє важливу роль у регуляції нейронної пластичності, що впливає на процеси навчання та пам'яті, а також у формуванні емоційної стабільності та соціальної поведінки. Це забезпечує інтеграцію й адаптацію нейронних мереж до змін у навколишньому середовищі та сприяє стабільному функціонуванню мозку.

ГАМК-ергічні субстанції та лікарські препарати

ГАМК-ергічні субстанції займають важливе місце у фармакології, впливаючи на ЦНС через взаємодію з рецепторами ГАМК (табл.).

Алкоголь є одним із найвідоміших агентів, який впливає на ГАМК-ергічну систему, діючи як позитивний алостеричний модулятор рецепторів ГАМК-A. Це пояснює його седативний та розслаблюючий ефекти. За тривалого вживання виникає толерантність через адаптацію рецепторів, що може призвести до залежності [26].

Бензодіазепіни (наприклад, діазепам, лоразепам) теж діють як позитивні алостеричні модулятори ГАМК-A, збільшуючи афінність цих рецепторів до ГАМК і підсилюючи інгібіторний ефект. Ці препарати широко застосовуються як анксиолітики, седативні та протисудомні засоби. Вони не активують рецептори самостійно, але модулюють їхню роботу за наявності ендogenousного ліганду [27].

Так звані **Z-препарати** (золпідем, залеплон, зопіклон) належать до класу небензодіазепінових снодійних і є агоністами специфічних сайтів рецепторів ГАМК-A, що відповідають за седативний ефект. Вибірковість дії щодо підтипів ГАМК-A забезпечує нижчий ризик побічних ефектів, як-от денна сонливість чи залежність, порівняно з бензодіазепінами. Ці препарати використовують для короткострокового лікування безсоння [28].

Барбітурати (як-от фенобарбітал) діють подібно до бензодіазепінів, проте мають здатність безпосередньо активувати рецептори ГАМК-A у високих дозах. Їхнє використання обмежене через високий ризик побічних ефектів, включно з респіраторною депресією та залежністю [29].

Інгібітори зворотного захоплення ГАМК (приміром, тіагабін) блокують зворотне захоплення ГАМК, підвищуючи її концентрацію в синаптичній щілині та посилюючи інгібіторну дію на ЦНС. Використовуються як допоміжні протисудомні засоби [30].

Фабомотизол діє як модулятор рецепторів ГАМК-A, стабілізуючи їх конфігурацію та сприяючи підвищенню чутливості до ендogenousної ГАМК, а також впливає на σ_1 -рецептори. Застосовується для лікування тривожності та пов'язаних станів, важливим недоліком є повільність настання ефекту [31].

Вальпроати діють як інгібітор ферменту ГАМК-трансамінази, що відповідає за розпад ГАМК. Завдяки цьому підвищується рівень ГАМК у центральній нервовій системі, що сприяє посиленню інгібіторної дії і зменшенню збудливості нейронів. Застосовуються в лікуванні епілепсії та деяких психічних розладів [42].

Габапентиніди (габapентин, прегабалін) отримали свою назву через структурну схожість із ГАМК (англ. GABA), хоча вони не діють безпосередньо на ГАМК-рецептори. Їхній механізм дії полягає у зв'язуванні з $\alpha_2\delta$ -субодиницями потенціал-залежних кальцієвих каналів у ЦНС. Це зменшує вивільнення збуджувальних нейромедіаторів, що сприяє зниженню нейрональної збудливості. Призначаються для лікування нейропатичного болю та як допоміжні засоби при епілепсії [43, 44].

Баклофен є агоністом рецепторів ГАМК-B і протягом довгого часу був єдиним клінічно доступним препаратом із цією дією. Використовується переважно для лікування

спастичності при різних неврологічних захворюваннях, як-от розсіяний склероз і спинномозкові травми. Дія препарату спрямована на гальмування передачі сигналів у ЦНС, що допомагає контролювати м'язову активність [32].

Фенібут – це похідне ГАМК і β-фенілетиламіну, його формула отримана шляхом видалення атома хлору з фенільного ядра молекули баклофену. Фенібут діє як агоніст рецепторів ГАМК-В і має мінімальний вплив на ГАМК-А, завдяки чому поєднує анксиолітичну та ноотропну дію – допомагає знизити рівень тривожності та поліпшити когнітивні функції [33].

Фенібут: профіль дії на рецептори ГАМК та терапевтичні ефекти

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є дуже селективним фільтром, який захищає мозок від потенційно шкідливих речовин і підтримує стабільне середовище для нейронів. Через свою високу полярність і низьку ліпофільність ГАМК не може ефективно проходити через цей бар'єр за допомогою пасивної дифузії [34]. Це означає, що в разі перорального прийому ГАМК здебільшого не досягає головного мозку в достатніх кількостях для значного фармакологічного ефекту. Баклофен за перорального прийому теж має обмежену здатність проникати крізь ГЕБ (хоча й кращу порівняно з ГАМК). Це пояснює, чому зазначений препарат використовується переважно для лікування м'язової спастичності, впливаючи на спинний мозок і периферичну нервову систему.

Фенібут завдяки відсутності негативно зарядженого атома хлору є менш полярним, а отже, більш ліпофільним [33, 36]. Підвищена ліпофільність дозволяє фенібуту ефективніше долати ГЕБ і впливати на рецептори ГАМК у ЦНС.

Основною мішенню фенібуту є рецептори ГАМК-В, активація яких забезпечує ключовий елемент його анксиолітичного ефекту [33]. Взаємодія із цими рецепторами веде до збалансованішого і поступового гальмування нервової активності порівняно з молекулами, які діють на ГАМК-А. Це дозволяє зменшувати тривожність без інтенсивного седативного ефекту, характерного, зокрема, для бензодіазепінів, барбітуратів та алкоголю [33].

Фенібут не має потужної прямої дії на рецептори ГАМК-А, однак він може певною мірою змінювати їхню активність опосередковано. Модулювання ГАМК-А із залученням певних субодиноць може зменшувати гальмівний контроль нейронів, які регулюють дофамінергічні шляхи, що, своєю чергою, може сприяти збільшенню вивільнення дофаміну [37, 38]. Крім того, фенібут може непрямо впливати на ці процеси завдяки своїй дії на рецептори ГАМК-В, які модулюють активність нейронів, котрі інгібують дофамінергічні нейрони [33]. Підвищення дофамінергічної активності під впливом фенібуту може частково пояснювати його стимулювальний і ноотропний ефекти.

Основні терапевтичні ефекти фенібуту [33, 39]:

- **анксиолітичний:** завдяки активації рецепторів ГАМК-В фенібут забезпечує виражену анксиолітичну дію, знижуючи рівень тривожності та сприяючи психічному розслабленню;
- **ноотропний:** фенібут покращує когнітивні функції, включно з пам'яттю, концентрацією та здатністю до навчання. Це робить його дієвим засобом для підвищення розумової працездатності, особливо в умовах стресу;
- **нейропротекторний:** сприяє захисту нервових клітин від пошкодження, що може бути корисним при нейродегенеративних захворюваннях і підвищених психоемоційних навантаженнях;
- **покращення сну:** позитивно впливає на якість сну, полегшуючи засинання та забезпечуючи відчуття відпочинку після пробудження, без характерного для багатьох седативних засобів відчуття «важкості»;
- **антиастенічний:** зменшує відчуття втоми, підвищуючи рівень енергії та загальної витривалості, що робить його корисним для людей з астеничними станами.

Висновки

ГАМК-ергічна система є ключовим компонентом регуляції нервової активності завдяки збереженню балансу між збудженням і гальмуванням у головному мозку. Це є критично важливим для нормальної роботи нейронних мереж, а також для підтримання когнітивних функцій, емоційної стабільності та реакції на стресові фактори. Дисфункція цієї системи пов'язана з розвитком численних патологічних станів, включно з тривожними розладами.

Еволюція ГАМК-ергічної системи відображає її важливість для адаптації та виживання. Розвиток механізмів, які регулюють гальмівну активність, сприяв збереженню енергетичних ресурсів і запобіганню перевантаженню нейронних мереж, що стало основою для розвитку складніших когнітивних і поведінкових процесів у вищих організмів.

Історичне застосування речовин, які впливають на ГАМК-ергічну систему, є свідченням їхньої важливості в культурі та медицині. Від природних засобів, як-от алкоголь, валеріана та кава-кава, і до сучасних фармакологічних препаратів ці субстанції допомагали людству боротися з тривожністю, стресом і порушеннями сну. Розуміння механізмів дії цих речовин та їхнього впливу на ГАМК-рецептори відкриває нові перспективи для створення ефективних і безпечних терапевтичних засобів.

Сучасним ГАМК-ергічним препаратом з унікальним фармакологічним профілем є фенібут, який зменшує стрес і тривогу, покращує сон, вночі підтримує концентрацію і продуктивність.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат фенібуту Біфрен® (фармацевтична компанія Acino). Біфрен® відповідає європейським стандартам якості та є економічно доступним.

Від аналогів Біфрен® відрізняє оптимальна лікарська форма – тверді желатинові капсули без лактози в складі.

Фенібут – малотоксична сполука; побічні ефекти при його застосуванні є рідкісними та легкими [39]. З іншого боку, використання неоптимальних лікарських форм фенібуту, які містять лактозу, може зумовлювати виникнення небажаних реакцій із подальшим достроковим припиненням лікування, відмовою від повторних курсів і рецидивами захворювання. У пацієнтів з тяжкою непереносимістю лактози остання може спричинити погіршення пам'яті та тривогу [40, 41] – тобто стани, для корекції яких, власне, й призначають фенібут. Застосування фенібуту у формі капсул, які не містять лактози (Біфрен®), дозволяє уникнути таких ексцесів і підвищити прихильність пацієнтів до лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-BIFR-PUB-112024-111


Підготував **Олексій Терещенко**

Біфрен®

СПОКІЙ ЗА ЯСНОЇ ГОЛОВИ

ЗАСПОКОЮЄ
Усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх¹


ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ
Стимулює пам'ять та розумову діяльність¹
Не викликає в'ялості та сонливості¹



Біфрен® №60, курс терапії: до 2-3 тижнів

Спосіб прийому: по 1-2 капсули 3 рази на день¹

НОВИНКА
Біфрен® 60 капсул



1. Адаптовано з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Біфрен®. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Біфрен®. **Склад:** 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X22. **Фармакологічні властивості.** Ноотропи також називають психометаболічними стимуляторами, оскільки вони сприятливо впливають на обмінні процеси в головному мозку. Фенібут є похідним γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) та бета-фенілетиламіну і має як ноотропну активність, так і анксиолітичну (транквілізуючу) активність, характерну для похідних ГАМК; не впливає на холіно- та адренорецептори. Фенібут зменшує неспокій, тривогу, страх і покращує сон, тому лікарський засіб можна використовувати для лікування неврозів, а також перед операцією. Він не має протисудомної дії. Фенібут значно зменшує прояви астенії та вазо-вегетативні симптоми, включаючи головний біль, відчуття тяжкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність та підвищує розумову працездатність. Фенібут покращує психологічні параметри – увагу, пам'ять, швидкість і точність сенсорних рухових реакцій. З точки зору антиастенічної активності (втома, стомлюваність, гіподинамія, психічна та фізична астенія), фенібут більш активний, ніж пірацетам. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани: неспокій, страх, тривожність, безсоння, нічний неспокій у людей літнього віку; профілактика стресових станів перед операціями. Хвороба Меньєра та запаморочення, пов'язані з дисфункцією вестибулярного аналізатора різного походження. Профілактика кінетозу (специфічний стан, що характеризується нудотою, блювотою, прострацією та вестибулярною дисфункцією, спричиненими перебуванням у рухомих об'єктах, такому як корабель чи літак). Заїкання, тики у дітей віком від 8 років до 14 років. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, набряк язика; сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується); нудота (на початку лікування); гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Р.П. № UA/12087/01/01. Представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6. 8.

ВІСНИК

online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Лікарські рослини при захворюваннях шлунково-кишкового тракту

Продовження. Початок на стор. 16.



Біологічна активність

Велика кількість слизистих речовин сприяє тому, що при зіткненні з вологою в лужному середовищі кишечника насіння значно набухає та, як наслідок, збільшується об'єм кишкового вмісту, що забезпечує посилену перистальтику через механічне подразнення слизової оболонки кишечника [58]. Крім того, наявність у насінні великої кількості слизу зумовлює його обволікальні, пом'якшувальні та протизапальні властивості, здатність адсорбувати бактерії. Одночасно слиз проявляє кровоспинний ефект (знімає симптоматику геморою) [59]. Позитивно впливає на ліпідний обмін, не чинить генотоксичної дії, не подразнює кишечник [60].

Насіння подорожника блошиного належить до біологічно активних добавок, які покращують процеси травлення та функціональний стан шлунково-кишкового тракту. Може використовуватись як легкий проносний засіб у разі спастичних атонічних закрепів і як обволікальний засіб у разі хронічних колітів [61].



Застосування

Показання: хронічні закрепи, гастрит зі зниженою кислотністю, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гострий і хронічний ентерит, виразковий коліт, діарея різного походження.

Тривалість приймання – до 2 тиж. За потреби через 1-2 тиж приймання можна повторити.

Сік подорожника, який складається із суміші рівних об'ємів соку свіжозібраного листа подорожника великого та трави подорожника блошиного, призначають усередину як гіркоту при антацидних гастритах і хронічних колітах, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки без підвищеної кислотності й зовнішньо при ранах, порізах тощо [8].

Протипоказання

Гіперчутливість до біологічно активних речовин препарату, будь-яка раптова зміна в роботі кишечника, що триває понад 2 тиж, приймання проносного засобу з відсутністю дефекації, ректальні кровотечі невідомої етіології, утруднене ковтання або інші проблеми з ковтанням, стеноз стравоходу, серцевого отвору стравоходу або інших відділів шлунково-кишкового тракту, ризик розвитку кишкової непрохідності (ілеус) або мегаколон, параліч кишечника, вік до 6 років і після 80 років.

Рицинова олія – *Oleum Ricini*. Рицина звичайна – *Ricinus communis* L.

Хімічний склад: жирна олія складається з однокислотного гліцериду рицинолевої кислоти (85%) і гліцеридів олеїнової (9%), лінолевої (3%), стеаринової та доксистеаринової кислот [62]. Містить токсальбумін рицин (токсичний!) [63], а також алкалоїд рицинін [64].

Біологічна активність

Олія насіння рицини звичайної (олія касторова) – класичний механічний проносний засіб. За приймання *per os* розщеплюється ліпазою в тонкій кишці з утворенням рицинолевої кислоти, солі якої зумовлюють подразнення рецепторів кишечника та рефлекторне посилення перистальтики [65].

За приймання рицинової олії спостерігається також рефлекторне скорочення мускулатури матки.

Як зовнішній засіб використовують для лікування попріlostей, трофічних виразок, радіодерматитів, себореї, дифузного випадіння волосся.

Свіжі плоди надзвичайно токсичні! Олію отримують тільки гарячим пресуванням [63].

Як проносний засіб не призначають у разі отруєння фенолами й іншими жиророзчинними органічними отрутами [62].



Застосування

Показаннями є закрепи, підготовка кишечника перед діагностичними процедурами. Послаблювальний ефект настає завичай через 5-6 год [8].

Побічні ефекти: алергічні реакції, біль у животі, нудота, блювання, діарея, порушення водно-електролітного балансу. За тривалого приймання – атонія кишечника, гіповітамінози А та D.

Передозування: колькоподібний біль у животі, тенезми, нудота, блювання, порушення функції нирок, галюцинації. Лікування – скасування препарату. Специфічні антидоти: атропіну сульфат і лоперамід. Також корекція водно-електролітного балансу, симптоматична терапія, спрямована на усунення виниклих порушень. За розвитку нейротоксичних ефектів – діазепам 5-10 мг внутрішньовенно.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій: при одночасному застосуванні знижує абсорбцію жиророзчинних вітамінів А, D і К. Збільшує абсорбцію жиророзчинних препаратів: екстракту чоловічої папороті, мебендазолу, гризофульвіну.

Послаблюють дію рицинової олії антигістамінні препарати, М-холіноблокувальні засоби (атропіну сульфат, платифіліну гідротартрат, пірензепін), спазмолітики (папаверину гідрохлорид, дротаверин).

За тривалого застосування рицинової олії може розвиватися гіпокаліємія, на тлі якої ймовірними є посилення дії серцевих глікозидів і зниження ефективності антиаритмічних засобів.

При одночасному призначенні з діуретиками, глюкокортикоїдами або препаратами кореня солодки може посилювати втрату калію.

Рицинова олія посилює дію засобів, які стимулюють скорочувальну активність міометрію (метилергометрину, ергометрину, окситоцину, простагландинів).

Протипоказання

Гіперчутливість до біологічно активних речовин препарату; гострі запальні процеси в черевній порожнині (апендицит, перитоніт); обструкція жовчовивідних

протоків, тяжка дегідратація; маткові кровотечі; кахексія; лікування глистової інвазії екстрактом папороті чоловічої; отруєння жиророзчинними речовинами (фосфор, бензол, фенол); вагітність, дитячий вік (до 12 років) [66].

Слані ламінарії – *Thalli Laminariae*. Ламінарія цукриста – *Laminaria saccharina* (L.) Lam. Ламінарія японська – *Laminaria japonica* Aresch



Хімічний склад: у сланях ламінарії містяться полісахариди (альгінова кислота, ламінарин, маніт, фукоідан), йодиди (2,7-3%), вітаміни (В₁, В₂, В₁₂, А, С, D, каротиноїди), солі калію, натрію, магнію, бром, кобальт, залізо, марганець, сполуки сірки та фосфору, азотомісні речовини, білки (5-10%), вуглеводи (13-21%), жири (1-3%) [67]. Основною речовиною є полісахарид альгінова кислота, вміст якої сягає 30% від сухої маси водоростей [67].

Форми випуску: в пачках із внутрішнім пакетом, таблетки, капсули.

Біологічна активність

Полісахариди мають гідрофільність і адсорбційну здатність, поглинають різні ендотоксини з кишечника. Порошок морської капусти, що містить полісахариди, набухає в шлунково-кишковому тракті, збільшується в об'ємі, стимулює механорецептори слизової оболонки кишечника та забезпечує проносну дію [68].

Лікувальна дія морської капусти зумовлена насамперед наявністю в ній органічних сполук йоду [69]. Йод покращує асиміляцію білка, засвоєння фосфору, кальцію та заліза, активує низку ферментів [69]. Під впливом йоду зменшується в'язкість крові, знижуються тонус судин і артеріальний тиск [70]. Ламінарія сприяє зменшенню вмісту холестерину в плазмі крові, затримує розвиток атеросклерозу [71]. Галоїдна група елементів (хлор, йод, бром) чинить знезаражувальну дію [72]. Йод морської капусти чинить регулювальний вплив на менструальний цикл, яєчники та щитоподібну залозу, причому морська капуста ефективніша за неорганічні препарати йоду [73]. Завдяки вмісту йоду також чинить гіпоглікемічну дію.

Застосування

Використовується при хронічних атонічних закрепах.

Побічні ефекти: алергічні реакції, печія, метеоризм. За тривалого застосування можливі явища йодизму: нежить, кропив'янка, набряк Квінке, слъзотеча, вугрові висипи на шкірі.

Передозування: посилення побічних ефектів, явища йодизму. Лікування – скасування препарату.

Протипоказання

Індивідуальна непереносимість; гіперчутливість до препаратів йоду; гіпертиреоз, тиреотоксикоз; гострі гарячкові стани, кишкова непрохідність, запальні процеси в черевній порожнині, в тому числі апендицит; вугровий висип, хронічна піодермія, фурункульоз; геморагічний діатез; хвороби нирок; вагітність, лактація [8].

Список літератури знаходиться в редакції. 37

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МЕЛАТОНІНУ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням потрібно обов'язково ознайомитися з інструкцією та проконсультуватися з лікарем. РП МОЗ України № UA/7898/01/01 з 21.11.2017.

САМОКОНТРОЛЬ ВАШОЇ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПОВИНЕН ДІЯВАТИ НА ВАШОГ ОЗДОРОВ'Я!

Сон як засіб лікування та профілактики: роль циркадіанних ритмів для збереження здоров'я

Сон або період відпочинку необхідний кожному живому організму. Люди проводять уві сні $\approx 1/3$ свого життя. Тривалість і якість сну безпосередньо впливають на психічний та фізичний добробут, працездатність, стійкість до стресу. Розуміючи циркадіанні ритми та їхній глибокий вплив на сон, можемо зробити дієві кроки для покращення нашого здоров'я.

Циркадіанні ритми – це 24-годинні цикли активності мозку, які зумовлюють зміну станів пильності та сонливості у відповідь на коливання рівня освітленості в навколишньому середовищі. Ці ритми встановлюються «внутрішнім годинником» організму, розташованим у супрахізматичному ядрі переднього відділу гіпоталамуса [1]. Синхронізатором центральної системи циркадіанного ритму є мелатонін – гормон, що продукується шишкоподібною залозою (епіфізом) у відповідь на зниження рівня освітленості й ініціює сон [2]. Окрім циклів сну й активності циркадіанні ритми фундаментально впливають на широкий спектр життєво важливих фізіологічних процесів – секрецію гормонів, роботу серцево-судинної системи, температуру тіла, метаболізм, консолідацію пам'яті тощо. Порушення циркадіанних ритмів, спричинені такими факторами, як вплив синього світла, коливання рівня мелатоніну та кортизолу, або ситуації, як-от швидка зміна часових поясів при перельотах (джетлаг), можуть серйозно вплинути на здоров'я, збільшуючи ризик хронічних захворювань, таких як діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання, розлади настрою та поведінки [1, 3].

Сон не є однорідним станом, а складається з декількох циклів, кожен з яких має дві фази: фазу сну без швидких рухів очей (NREM) і фазу сну зі швидкими рухами очей (REM), які принципово відрізняються з погляду активності мозку та фізіологічних функцій. Фаза NREM – це стан глибокого сну, важливий для фізичного відновлення. Фаза REM триває ≈ 90 хв і характеризується швидкими патернами електричної активності мозку, рухами очей, сновидіннями. Цей поверхневий сон необхідний для таких когнітивних функцій, як консолідація пам'яті та регуляція настрою.

Точний хід циркадіанного годинника має вирішальне значення для якості та відновної цінності сну, впливаючи на все – від відновлення клітин організму до процесів нейропластичності в мозку, що визначають успішність у житті [4].

Цілюща сила глибокого сну

Фаза глибокого сну має вирішальне значення для фізичного відновлення. Під час цієї фази в організмі активніше відбуваються регенераційні процеси. Гормон росту, який переважно виділяється під час глибокого сну, відіграє ключову роль у зростанні тканин і відновленні м'язів після роботи [4, 5]. Дослідження показали, що під час цієї фази сну посилюється функціонування імунної системи: збільшується продукування цитокінів, активується рух Т-клітин до лімфатичних вузлів, що має важливе значення для боротьби з інфекціями та запаленням [6]. Крім того, глибокий сон сприяє детоксикації мозку. Лімфатична система, активна здебільшого на стадії глибокого сну, сприяє виведенню відходів метаболізму із центральної нервової системи. Цей процес життєво важливий для підтримки неврологічного здоров'я та функціонування, оскільки він допомагає запобігти накопиченню нейротоксичних відходів, які

можуть сприяти нейродегенеративним захворюванням [4].

Під час глибокого сну частота серцевих скорочень і артеріальний тиск знижуються, що надає можливість серцево-судинній системі відновитися після денного навантаження. Сон впливає на вивільнення лептину та греліну – гормонів, які контролюють відчуття голоду і насичення. Достатній сон допомагає зберегти баланс між цими гормонами, підтримуючи в такий спосіб здорову харчову поведінку та контроль маси тіла [7-9].

Добре відомо, що недостатній або перерваний сон перешкоджає ефективному відновленню фізичних сил і розумової працездатності, погіршує загальне самопочуття, що чинить негативний вплив на успішність протягом усього наступного дня. Наслідки хронічної депривації сну йдуть далі та включають підвищений ризик як гострих, так і хронічних захворювань [4]. Люди, які постійно сплять <7 год/добу, значно частіше мають респіраторні вірусні захворювання [10]. Поганий або недостатній сон пов'язаний із серйозними проблемами зі здоров'ям, включаючи серцеві напади, зниження когнітивних функцій і ранню смерть. Регулярне позбавлення сну також може зумовити нейродегенеративні стани через зниження рівня захисних білків у мозку, що спричиняє загибель нейронів [4].

REM-сон і психічне здоров'я

Сон є фундаментальним для психічного здоров'я; це вирішальний час для відновлення мозку й емоційної регуляції. Мозок проходить важливі етапи обробки інформації та відновлення під час сну, що важливо для когнітивних функцій, як-от пам'ять, концентрація та ухвалення рішень [11]. Сон сприяє пластичності мозку, тобто здатності адаптуватися до нових ситуацій та набувати досвіду. Цей аспект роботи мозку життєво важливий для засвоєння нових навичок і загальної когнітивної гнучкості. Відсутність повноцінного сну зумовлює зниження здатності до навчання, погану концентрацію та затримку реакції. Крім того, позбавлення сну може зумовити проблеми із психічним здоров'ям. Люди, які страждають через брак сну, часто мають справу з підвищеним рівнем тривоги, депресією та іншими афективними розладами. За даними досліджень, студенти-медики, котрі часто зазнають надзвичайного академічного тиску та мають мінливий графік навчання, повідомляли про погану якість сну, що ще більше посилювало стрес і тривогу [12, 13].

Фаза швидкого сну відрізняється своїм нейрохімічним профілем, який характеризується низьким рівнем нейромедіатора норадреналіну. Під час денної активності норадреналін мобілізує організм на стресову реакцію та спричиняє відчуття тривоги. Низький рівень норадреналіну під час сну створює нейрохімічно безпечне середовище, яке дозволяє переробляти емоційні спогади без впливу медіаторів стресу [14]. Доведено, що фаза швидкого сну сприяє творчості, а також покращує здатність вирішувати

проблеми. Ця стадія сну спонукає мозок об'єднувати та змішувати індивідуальні спогади абстрактними і новими способами, що може зумовити ухвалення рішень, котрі вислизують під час неспання. Емоційний зміст сновидінь у поєднанні зі зниженим рівнем норадреналіну в мозку допомагає зменшити емоційні реакції та може допомогти загоїти емоційні рани [4].

Позбавлення фази швидкого сну може чинити шкідливий вплив на психічне здоров'я, погіршуючи консолідацію емоційних спогадів і загострюючи негативні емоційні реакції. Було показано, що відсутність фази швидкого сну може зумовити підвищену дратівливість, афективну мінливість та спотворення пам'яті, яка надає перевагу негативним, а не позитивним або нейтральним спогадам [14]. Крім того, депривація сну порушує функціональний зв'язок між мигдалиною та медіальною префронтальною корою, що спричиняє підвищену реактивність на негативні емоційні подразники.

Постійні проблеми зі сном тісно пов'язані з розвитком серйозних психічних захворювань. Дослідження свідчать про пряму залежність між порушеннями сну та поширеністю таких розладів, як депресія, біполярний розлад, тривожні розлади, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і розлади харчування [15]. Ранне усунення безсоння та інших проблем зі сном може мати вирішальне значення для запобігання або пом'якшення цих станів.

Сновидіння як форма психотерапії

Сновидіння під час фази REM-сну слугують глибоким зв'язком із підсвідомістю, надаючи свіжі ідеї та нові погляди на пережите, які часто недоступні під час неспання. Вони можуть діяти як терапевтичний інструмент, зокрема для розуміння та вирішення глибоких емоційних проблем [16]. Представляючи життєві події з нових поглядів, надаючи можливість заново пережити тривожні ситуації, сновидіння можуть запропонувати свіжі перспективи, які сприяють емоційному зціленню. Цей процес дозволяє людям протистояти проблемам або стресовим ситуаціям у безпечному, підсвідомому середовищі, що потенційно спричиняє вирішення проблем й особистісне зростання [4]. Цікаво, що навіть жахи можуть функціонувати як форма експозиційної терапії. Вони неодноразово піддають сновидця його власним страхам, що може допомогти знизити емоційну реакцію із часом, потенційно зменшуючи вплив цих страхів наяву [17]. Однак цілющий потенціал сновидінь може бути суттєво обмежений через порушення режиму сну. Стани, як-от ПТСР, розлади настрою та хронічне безсоння, можуть змінити моделі сновидінь, усуваючи їхній позитивний вплив або навіть посилюючи психологічний стрес. Хоча сні здатні підвищити обізнаність про емоційні та психологічні проблеми, вони безпосередньо не лікують травми. Деякі фахівці вважають, що сні не впливають на процес одужання безпосередньо [18]. Зцілення від травми передбачає свідомий, цілеспрямований процес, який потребує часу, терпіння та активних дій [19]. Для ефективного лікування та зцілення від травми може бути корисним залучення різних методів терапії з урахуванням вподобань, досвіду та очікувань пацієнта. Медитація, психотерапевтичні втручання та навіть культурно специфічні практики, такі як шаманські церемонії, можуть доповнити розуміння, отримане зі снів [4].

Прості заходи підвищення якості сну для кращого здоров'я

Забезпечення умов для нормального сну має важливе значення для підтримки здоров'я та запобігання захворюванням. На якість сну впливають такі фактори, як рівень шуму, освітленість і температурний комфорт, а також характер активності, їжа й емоційний фон перед сном. Дотримання регулярного режиму сну та керування освітленням мають вирішальне значення для вирівнювання циркадіанного ритму. Вплив природного світла протягом дня і мінімізація впливу синього світла перед сном (наприклад, від екранів телефонів, телевізора) можуть допомогти зміцнити природний циркадіанний цикл, покращуючи якість сну та загальне самопочуття [4].

Американська кардіологічна асоціація радить дорослим спати вночі від 7 до 9 год, щоб підтримувати оптимальне здоров'я серця та мозку. Вимоги до тривалості сну значно відрізняються з віком. Дорослим зазвичай потрібно від 7 до 8 год, підліткам – ≈ 9 год, маленьким дітям – щонайменше 10 год, а немовлятам – до 16 год сну на день.

Слід дотримуватися регулярного часу сну та неспання навіть у вихідні дні, щоб запобігти значним зсувам циркадіанного ритму (т. зв. соціальний джетлаг). Важливо, щоб у спальні було тихо, темно і прохолодно, необхідно також прибрати електронні пристрої, які випромінюють синє світло та можуть заважати сну. Уникання значних прийомів їжі, кофеїну та алкоголю перед сном покращує якість сну [20].

Фізичні вправи (особливо за денного освітлення) є одним із найкращих способів забезпечити якісний нічний сон. Рекомендується додавати щонайменше 20 хв фізичної активності щодня як складову розкладу дня для покращення сну. Однак важливо уникати інтенсивних тренувань перед сном, оскільки вони можуть заважати заснути [21].

Прийом мелатоніну на ніч допомагає регулювати режим сну, а також покращує якість сну, а в деяких випадках застосовується як довготривала терапія порушень сну [22]. Зокрема, в Україні мелатонін від АТ «Київський вітамінний завод» (Віта-мелатонін®) має статус рецептурного лікарського засобу. Віта-мелатонін® показаний для профілактики та лікування розладів циркадіанного ритму «сон – неспання» за зміни часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю, а також за порушення сну, включаючи хронічне безсоння функціонального походження, безсоння в людей літнього віку (в т. ч. при супутній гіпертонічній хворобі та гіперхолестеринемії); для підвищення розумової та фізичної працездатності, полегшення стресових реакцій і депресивних станів, що мають сезонний характер. Віта-мелатонін® призначають дорослим у дозі 3 або 6 мг (1 або 2 таблетки) на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до сну щодня (бажано в один і той самий час). Курс лікування триває до відновлення фізіологічного ритму «сон – неспання», але не більше 1 міс. Також можливе профілактичне застосування (залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та перебігу захворювання).

Додавши ці прості рекомендації до розкладу дня, можна значно покращити якість свого сну, що, своєю чергою, поліпшує загальний стан здоров'я та самопочуття. Медичних працівників слід заохочувати включати заходи оптимізації сну до протоколів лікування та догляду за пацієнтами, щоб використовувати терапевтичний потенціал сну.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Дефіцит заліза без розвитку анемії:

як діагностувати та скорегувати?

Загальна слабкість та хронічна втома разом із когнітивною загальмованістю і квалістю є одними з найрозповсюдженіших скарг, що потребують звернення до лікаря. За таких неспецифічних симптомів доцільним є проведення додаткового обстеження та виключення значної кількості захворювань, у т. ч. залізодефіцитної анемії (ЗДА). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 30% жінок віком 15-49 років, 37% вагітних страждають через анемію, домінуючою причиною якої є дефіцит заліза [2]. Ще частіше зустрічається такий стан, як залізодефіцит (ЗД) без анемії [5], частота виникнення якого майже вдвічі більше, ніж ЗДА [1]. Згідно зі статистичними прогнозами, в усьому світі зберігатиметься висока розповсюдженість ЗД майже до 2050 р., особливо в регіонах із низьким соціально-демографічним індексом [9].

ЗД і ЗДА: ставимо знак рівності?

Відповідь на запитання щодо відсутності або наявності розбіжностей між ЗД і ЗДА криється в аналізі визначень кожного стану та фізіологічних особливостей обміну заліза (рис. 1). Згідно із сучасною дефініцією ВООЗ, анемію слід діагностувати за зниження рівня гемоглобіну (Hb) у невагітних жінок віком 15-65 років до <120 г/л, у чоловіків віком 15-65 років до <130 г/л [12].

Харчове залізо поглинається ентероцитами в дванадцятипалій кишці, за добу всмоктується 1-2 мг заліза, така сама кількість заліза втрачається через десквамацію клітин та крововтрату [4]. Залізо циркулює в організмі у зв'язаному вигляді за допомогою білка трансферину та надходить до всіх органів/тканин через взаємодію з рецептором трансферину-1. Більшість заліза (20-25 мг) утилізується макрофагами, які фагоцитують старі еритроцити та доставляють залізо до кісткового мозку для продукування наступної генерації еритроцитів. Надлишок заліза зберігається в печінці та макрофагах як запас

(резерв). Отже, ЗД – стан із низьким рівнем запасів заліза (виснаження його вмісту в печінці та макрофагах), що не відповідає потребам організму в залізі, яке ще може зумовити розвиток анемії та зниження рівня Hb [1]. Розрізняють абсолютний (стан, коли запаси заліза в організмі недостатні для задоволення фізіологічних потреб) і функціональний ЗД – стан, коли постачання заліза для еритропоезу недостатнє, незважаючи на нормальні запаси заліза в клітинах моноцитарно-макрофагальної системи [7].

Як можна діагностувати ЗД?

Для діагностики ЗД, який може спостерігатися при нормальних рівнях Hb, необхідно використовувати інші лабораторні показники. В різноманітних міжнародних настановах наполегливо рекомендовано підтверджувати дефіцит заліза за допомогою оцінки рівня сироваткового феритину [5, 7, 11]. Нещодавно оновлені рекомендації ВООЗ [11] наводять такі пограничні значення цього показника (табл.).

В настанові Британського гастроентерологічного товариства підкреслюється таке:

Таблиця. Рекомендації ВООЗ [11]		
Вікова група	Сироваткова концентрація феритину (мкг/л)	
	Майже здорові особи	Пацієнти із хронічною інфекцією або запаленням
Підлітки (віком 10-19 років)	<15	<70
Дорослі (віком 20-59 років)		
Особі літнього віку (віком ≥60 років)		
Вагітні	-	-

«Рівень сироваткового феритину <15 мкг/л (15 нг/мл) свідчить про відсутність запасів заліза, тоді як рівень сироваткового феритину <30 мкг/л (30 нг/мл) зазвичай свідчить про низькі запаси заліза в організмі» [7].

Чи завжди можна мати за основу показники вмісту феритину в сироватці крові?

З огляду на те що феритин є білком гострої фази, його рівень закономірно підвищується на тлі хронічного запалення, яке супроводжує перебіг багатьох патологій (метаболічний синдром, хронічні захворювання нирок, хронічна серцево-судинна патологія, стеатотична хвороба печінки, ревматологічна патологія тощо), сягаючи значень 100-300 мкг/л [5]. У таких випадках для підтвердження ЗД використовують додатковий показник – відсоток насичення трансферину; зниження цього показника до <20% є діагностичною ознакою ЗД [1, 5].

Отже, сучасний алгоритм діагностики ЗД (рис. 2) заснований на визначенні концентрації феритину та відсотка насичення трансферину; він не передбачає дослідження рівня сироваткового заліза через значні добові коливання цього показника [1]. З діагностичною метою можуть визначати вміст гепсидину, розчинного рецептора трансферину (sTFR) і вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (RHC), але вони

не є дослідженнями першого етапу діагностичного пошуку [1, 5] або не стандартизовані для рутинної діагностики ЗД [7].

Чи здатний «простий» ЗД серйозно вплинути на самопочуття?

На перший погляд, «простий» ЗД не здатний значно змінити самопочуття, але ця теза абсолютно не відповідає реальності. Значна кількість біологічних процесів в організмі людини залежить від наявності достатньої кількості заліза. Перелік цих процесів тільки розпочинається із синтезу гемоглобіну та міоглобіну; продовжують його функціонування мітохондрій, синтез кофакторів і ферментів, необхідних для клітинного дихання, доставка кисню до органів / тканин [3]. Наявність ЗД значно впливає на самопочуття, зумовлюючи появу різноманітних симптомів: хронічної втоми, слабкості, зниження фізичної витривалості, погіршення когнітивних функцій (труднощі з концентрацією, зниження пам'яті), ламкості нігтів, підвищення холодової чутливості (рис. 3). Випадіння волосся та нестримне бажання їсти землю/лід, які зазвичай вважають ознаками ЗДА, також можуть виникати вже на стадії ЗД. ЗД, безумовно, є своєрідними «вхідними воротами» для виникнення ЗДА та розвитку всіх ЗДА-асоційованих ускладнень. Крім того, згідно з нещодавно опублікованими результатами 14-річного обсерваційного дослідження, наявність ЗД асоційована зі зростанням рівня смертності в 1,58 раза порівняно з особами без ознак ЗД [6].

Чому виникає ЗД?

Причини виникнення ЗД численні та різноманітні; для легшого сприйняття їх зазвичай групують у 5 основних категорій: недостатнє надходження з їжею, підвищена потреба організму, знижене всмоктування, хронічне запалення та хронічна крововтрата (рис. 4). ЗД слід запідозрити в осіб, які тривало приймають ліки, що пригнічують вміст соляної кислоти в шлунку, необхідної для забезпечення адекватної абсорбції заліза: інгібітори протонної помпи, H₂-блокатори. Схожий механізм розвитку ЗД за інфікування *Helicobacter pylori* й аутоімунного гастриту. Звичка пити міцний чорний чай та постійно насолоджуватися кавою також може зумовити виникнення ЗД через зниження абсорбції заліза [6].

Що робити після лабораторного підтвердження ЗД?

Отримання результатів аналізів, які підтверджують наявність ЗД, є показанням для початку замісної терапії з метою відновлення запасів заліза шляхом призначення пероральних залізовмісних препаратів з одночасним насиченням харчового раціону продуктами з високим вмістом заліза. Експерти рекомендують розпочинати замісну терапію одразу після встановлення ЗД, навіть не очікуючи завершення скринінгових досліджень, спрямованих на виявлення причин цього стану [7]. У сучасних настановах підкреслено, що оптимальним способом корекції ЗД є пероральний прийом препаратів заліза, крім того, рекомендовано надавати перевагу засобам, які містять солі заліза (сульфат, fumarat, глюконат) [7], завдяки їхній високій біодоступності, ефективності та безпеці [3].

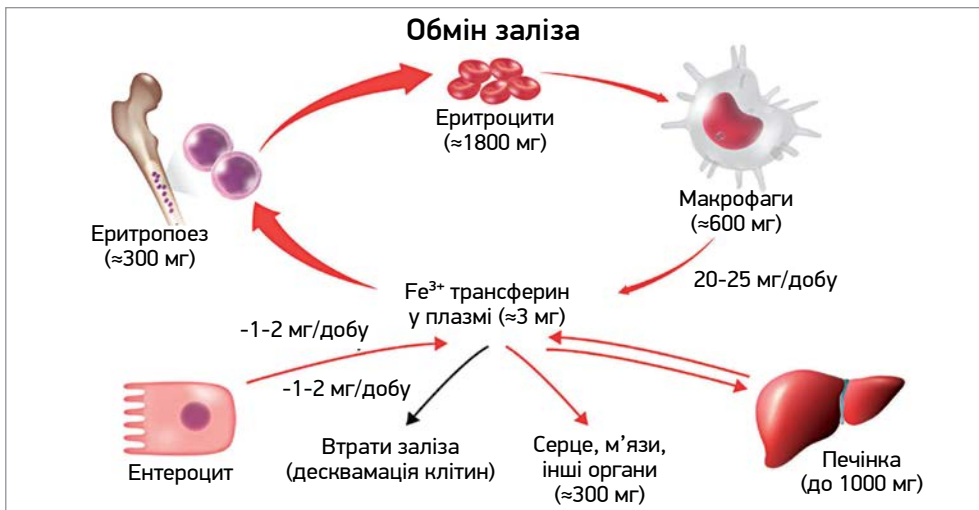


Рис. 1. Ключові моменти обміну заліза в організмі [4]

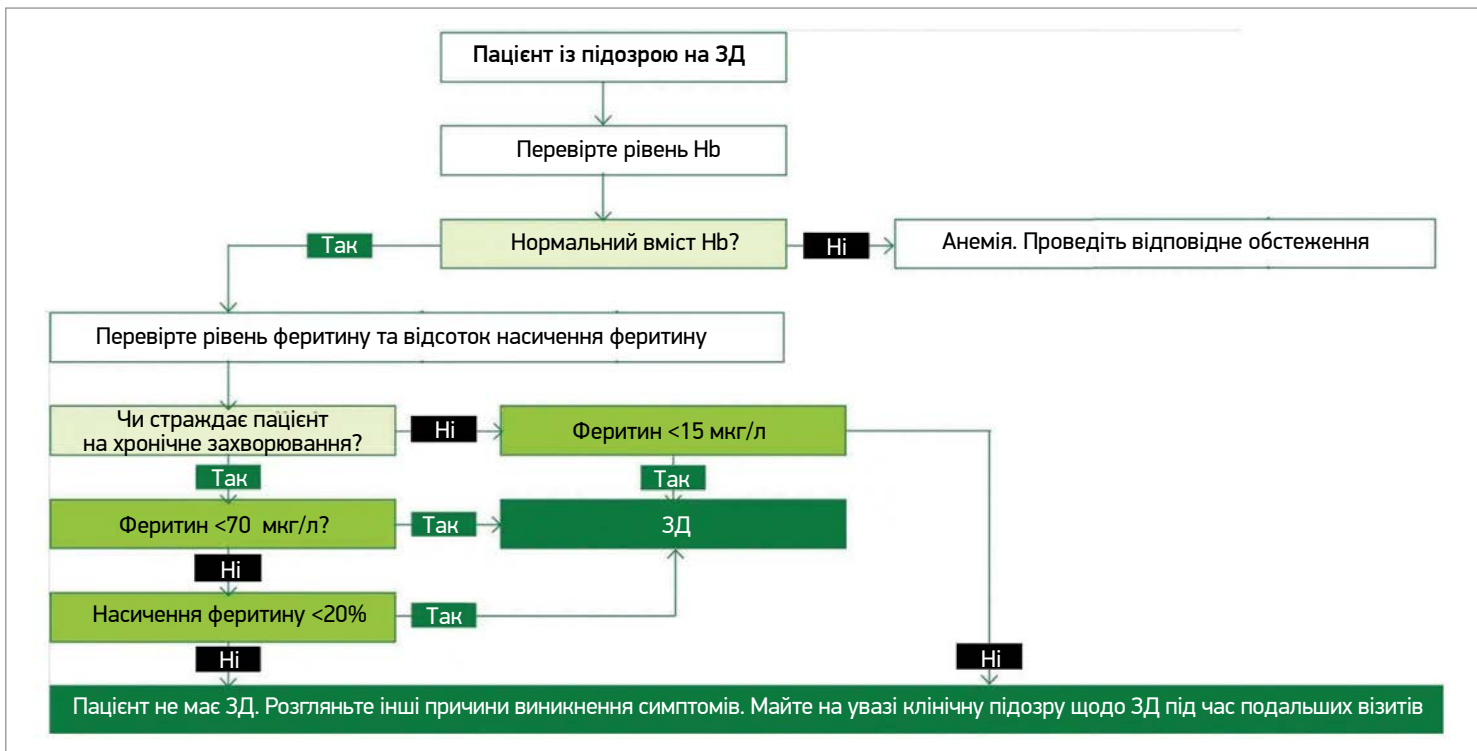


Рис. 2. Алгоритм сучасної діагностики ЗД у дорослих [1, 7, 11]

Який залізовмісний препарат призначати?

Сучасні рекомендації не містять торгових назв препаратів для пероральної залізоамісної терапії, але наведено перелік солей заліза, які доцільно застосовувати: очолює цей список сульфат заліза, після нього використовують фумарат заліза, останній у цьому списку – глюконат заліза [3, 5]. Пероральні солі заліза визнано засобами терапії першої лінії для корекції ЗД у дівчат-підлітків, вагітних / невагітних і перименопаузальних жінок без коморбідної патології. Підкреслюється доцільність застосування комбінованих препаратів, до складу яких додано аскорбінову кислоту з метою покращення всмоктування заліза [5]. Оптимальним вважається щоденний ранковий прийом заліза [5]. Відновлення запасів заліза дозволяє

нівелювати патологічну симптоматику, покращити загальне самопочуття, поліпшити якість життя.

Як довго слід приймати препарати заліза?

Метою лікування ЗД є відновлення запасів заліза та нівелювання клінічної симптоматики [3, 5]. Отже, експерти Британського гастроентерологічного товариства рекомендують протягом перших 4 тиж лікування ретельно спостерігати за станом хворих на ЗДА та продовжувати замісну терапію ≈3 міс для забезпечення адекватного відновлення запасів заліза. Положення нещодавно оновленого Азіатського консенсусу розрізняють два режими прийому залізовмісних препаратів при ЗД. Із метою профілактики ЗД у дівчат-підлітків, жінок працездатного

та перименопаузального віку, які мешкають у регіонах зі значною поширеністю ЗД (≥40%), передбачається щоденний пероральний прийом 30-60 мг елементарного заліза протягом 3 послідовних міс [5]. За потреби лікування ЗД використовують вищі дози перорального заліза: 30-120 мг елементарного заліза з аскорбіновою кислотою щонайменше 3 міс, необхідні для відновлення запасів заліза [5]. Рекомендується надавати перевагу простим схемам прийому залізовмісних препаратів (1 р/добу) з метою підвищення комплаєнсу до терапії [5].

Чи доцільно пацієнтам із ЗД рекомендувати щоденний прийом залізовмісного препарату?

Іноді пацієнти із ЗД мають сумніви щодо доцільності щоденного застосування препаратів заліза та досить серйозно обговорюють можливість прийому ліків через 1-2 доби. Результати декількох клінічних досліджень надають чітку відповідь на це питання. В одному випробуванні, де взяли участь вагітні без ознак ЗДА (n=300), з метою профілактики ЗД призначали пероральний сульфат заліза (200 мг/добу) за різними схемами прийому: щодня, через день та 3 р/тиж. Прийом сульфату заліза розпочинали із 13-го тиж гестації та продовжували до пологів. Незважаючи на те що загальний рівень комплаєнсу до щоденного режиму був найнижчим (47%) порівняно з іншими схемами (62 та 61% відповідно), саме він надавав оптимальну можливість забезпечення адекватною кількістю заліза вагітних без явищ ЗДА [8].

В іншому плацебо-контрольованому дослідженні жінок із ЗД (n=150) рандомізували в групу послідовного чи альтернативного прийому заліза. Пацієнтки з «послідовної» групи протягом перших 90 дів щодня приймали 100 мг заліза, протягом подальших 90 дів – отримували плацебо [10]. Жінкам, котрі склали «альтернативну» групу, призначали 100 мг заліза або плацебо, чергуючи препарати через добу, протягом 180 дів. Отже, через 180 дів пацієнтки обох груп отримали однакову кількість перорального заліза, при цьому міжгрупова різниця в рівні сироваткового феритину була статистично недостовірною. Через 3 міс

лікування явища ЗД спостерігалися в 5,5 і 4,3% жінок із групи щоденного та альтернативного прийому заліза відповідно (p=0,74). Після завершення дослідження в альтернативній групі ЗД діагностували лише в 3% пацієнток, тоді як у групі щоденного прийому заліза цей показник був достовірно вищим: 11,4% (p=0,049) [10]. Отже, використання альтернативної схеми потребує дворазового подовження тривалості лікування для нівелювання ознак ЗД. Із наведених даних можна зробити висновок, що щоденний прийом заліза є доцільним при ЗД, обумовленому підвищенням потреби організму в цьому мікроелементі; застосування альтернативного режиму (через добу) можливо, але його слід подовжувати до 6 міс.

Оптимальним препаратом для корекції дефіциту заліза може бути Сорбіфер Дурулес, який містить дозу елементарного заліза (100 мг), рекомендовану для лікування ЗД [5], у вигляді сульфату заліза з високою біодоступністю, а також аскорбінову кислоту (60 мг) для посилення абсорбції заліза (рис. 5).

Висновки

ЗД залишається значною проблемою глобальної охорони здоров'я, причому його тягар, за статистичними прогнозами, збережеться достатньо високим до 2050 р. Ці дані підкреслюють необхідність цілеспрямованої профілактики та корекції ЗД за допомогою пероральних солей заліза. Сорбіфер Дурулес, комбінований препарат сульфату заліза з аскорбіновою кислотою, відповідає сучасним вимогам до засобів для замісної залізо-терапії. Відновлення запасів заліза дозволяє нівелювати патологічну симптоматику, покращити загальне самопочуття, поліпшити якість життя. Пероральний сульфат заліза в комбінації з аскорбіновою кислотою (Сорбіфер Дурулес) може бути препаратом першої лінії для профілактики та корекції ЗД. Щоденний (щонайменше) 3-місячний прийом залізовмісних препаратів визнаний найоптимальнішим; можливе призначення пероральних солей заліза за альтернативною (через добу) схемою за умов подовження терапії до 6 міс.

Список літератури знаходиться в редакції.

Центральна нервова система

- Головний біль
- Розсіяність
- ↓ Когнітивна функція
- Втома
- Депресія
- Порушення сну
- Погіршення пам'яті

Випадіння волосся

- Пагофагія (нав'язливе прагнення їсти лід)
- Геофагія

Кардіореспіраторні

- Прискорене серцебиття
- ↓ Толерантність до фізичних навантажень
- Задихка

Збільшення маси тіла

М'язи та сполучна тканина

- Біль у м'язах та суглобах
- Сухість шкіри
- Слабкість
- Синдром неспокійних ніг
- ↓ Толерантність до фізичних навантажень

Рис. 3. Клінічні ознаки ЗД [1]

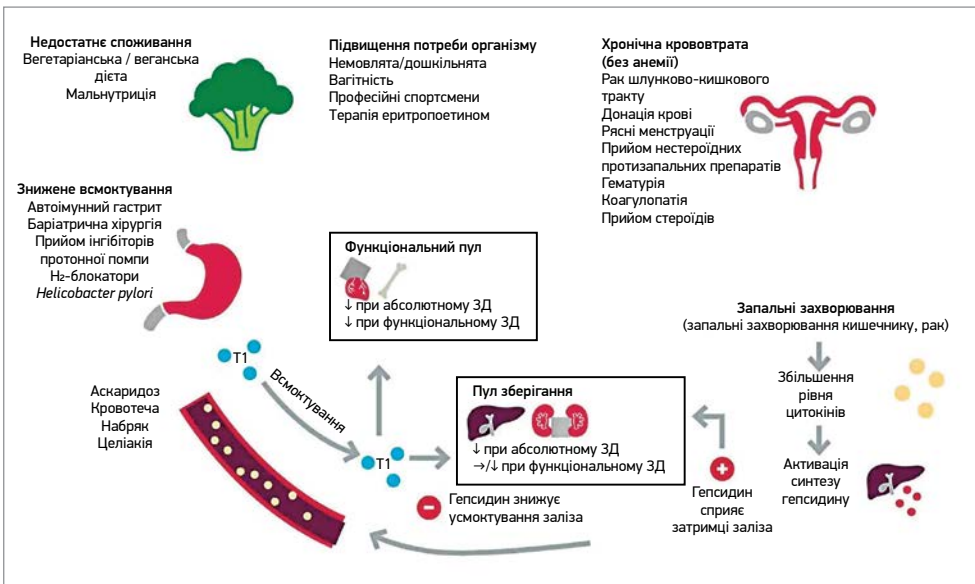


Рис. 4. Основні причини виникнення ЗД [1]



Рис. 5. Корекція ЗД без анемії

Сорбіфер Дурулес

Заліза сульфат / кислота аскорбінова

Віт. С
60 мг

Fe²⁺
100 мг

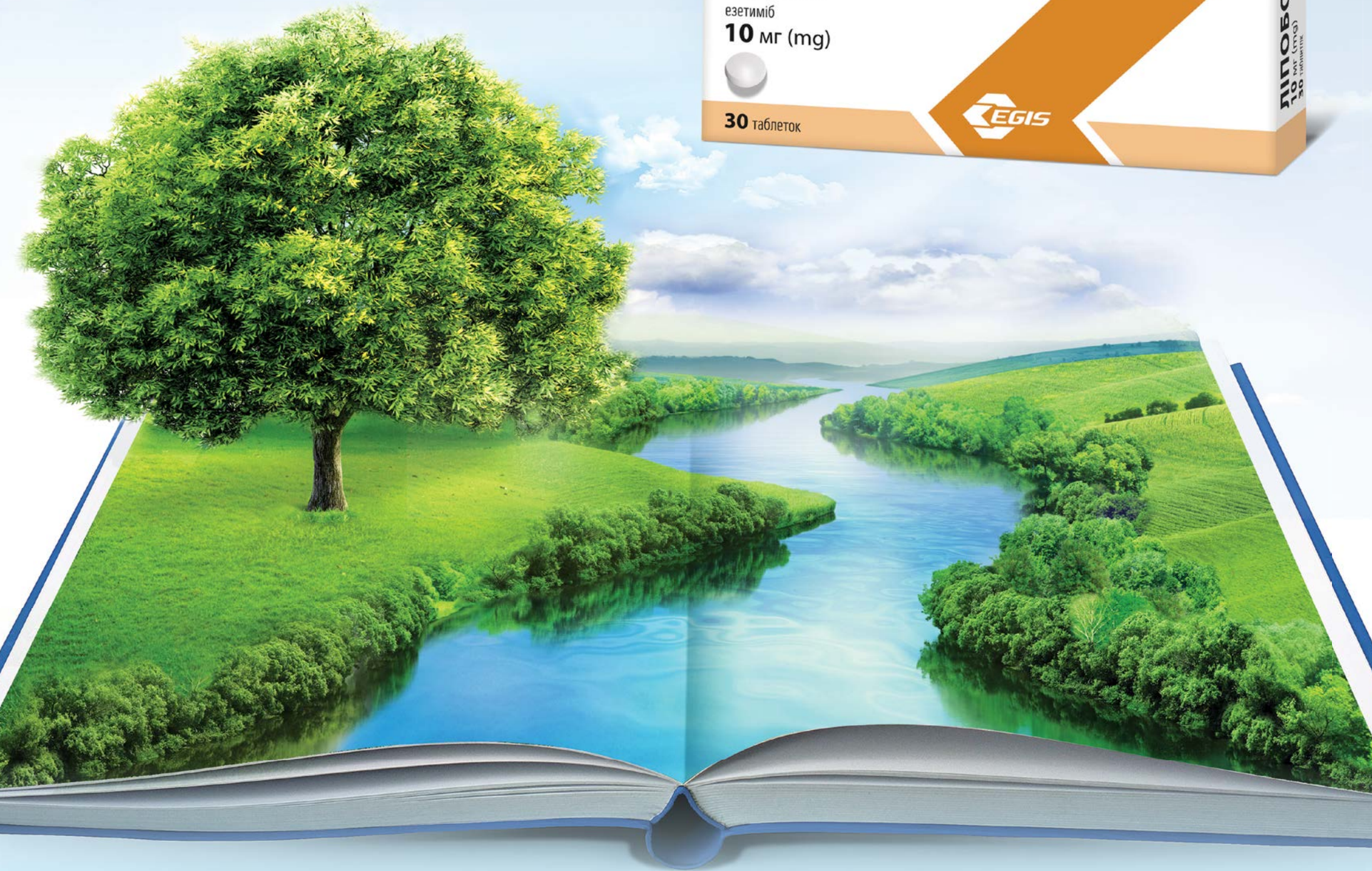
Віт. С
60 мг

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Склад: 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза елементарного), 60 мг кислоти аскорбінової, Лікарська форма: Таблетки, вагати об'ємною, з модифікованим вільним часом. Показання: профілактика і лікування залозовмісної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, стану сироватки, дисфункції нирок, виражена мієлодисплазія та інші. Побічні реакції: Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ: B03A E10. Р.Д. № ЦД/Ф/08/01/01. Увага! Відсутній. Увага! Відсутній. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакт представництва в Україні: 04170, Київ, вул. Дегтярська, 2/1. Тел.: +38 (044) 496 05 35. Факс: +38 (044) 496 05 34. ІД_СОРБ_ЖК_25_1_2

ЛІПОБОН

езетиміб

ПОСИЛЮЄ
ДІЮ СТАТИНУ¹



ПОКАЗАННЯ:

*Первинна гіперхолестеринемія
Профілактика серцево-судинних подій*

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія
Гомозиготна ситостеролемія**

Езетиміб – новий клас ліпідознижувальних речовин, відмінний від статинів*

¹ – 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

ЛІПОБОН®. Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інші ліпомодифікуючі засоби. Код АТХ С10А Х09. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза езетимібу становить 10 мг на добу. При додаванні езетимібу до статину слід продовжувати прийом початкової дози цього статину або більш високої дози статину, яка вже була призначена. Езетиміб можна приймати у будь-який час доби незалежно від прийому їжі. **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних подій. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ). Гомозиготна ситостеролемія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, втома та ін.* **Р.П.** № UA/18290/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

*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.



Розширення терапевтичного ландшафту: езетиміб як нестатинова терапія дисліпідемії

Езетиміб – інгібітор усмоктування холестерину, що являє собою потенційну нестатинову терапію для оптимізації лікування дисліпідемії. Проведені клінічні дослідження показали, що комбінація статинів + езетиміб перевершує монотерапію статинами з погляду досягнення цільових показників холестерину ліпопротеїнів низької щільності в пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (АССЗ) або високим ризиком їх розвитку. Крім того, в езетимібу виявлено додаткові позитивні ефекти на склад бляшок, запалення та вуглеводний метаболізм, які можуть мати важливе клінічне значення.

Незважаючи на постійні зусилля з лікування дисліпідемії, АССЗ залишаються основною причиною смерті в усьому світі. Поширеність дисліпідемії зростає з 8 разів – з 1,5 млн у 2002 році до 11,6 млн у 2018 році. В чинних міжнародних рекомендаціях щодо лікування дисліпідемії рекомендовано знижувати рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) за принципом «що менше, то краще». Серед ліпідознижувальних препаратів статини, які інгібують ранній фермент у шляху біосинтезу холестерину, є найбільш економічно ефективними засобами для запобігання АССЗ, тому їх зазвичай призначають у всьому світі як першу лінійну терапію. Проте частка пацієнтів, котрі досягають цільового рівня холестерину ЛПНЩ під час лікування статинами, залишається низькою, особливо серед хворих із дуже високим серцево-судинним ризиком.

Останніми роками з'явилися додаткові варіанти терапії для зниження холестерину ЛПНЩ. Вони включають такі препарати, як езетиміб – інгібітор транспортера стеролів Німана – Піка 1 типу (NPC 1L1), відповідального за всмоктування холестерину в кишечнику, а також інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексинового типу 9 (PCSK9), яка перешкоджає деградації рецепторів ЛПНЩ у гепатоцитах. У чинних експертних настановах рекомендують комбінацію статинів та езетимібу, коли досягнення максимально переносимої дози статину не зумовлює достатнього зниження холестерину ЛПНЩ та досягнення цільових рівнів. У рекомендаціях Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця зазначено, що для пацієнтів із дуже високим ризиком АССЗ порогове значення холестерину ЛПНЩ 70 мг/дл є індикатором потреби в додатковій нестатиновій терапії. Отже, таким пацієнтам можна і слід призначати статини у комбінації з езетимібом як стартову терапію. Крім того, езетиміб є препаратом першого вибору для пацієнтів із непереносимістю статинів.

Додавання езетимібу до терапії статинами: вплив на ліпідний профіль і перебіг АССЗ

Рівень холестерину ЛПНЩ залежить від трьох паралельних процесів: ендогенного синтезу холестерину, його всмоктування та кліренсу (виведення). Інгібування синтезу холестерину в печінці, що досягається прийомом статинів, парадоксально може посилити всмоктування холестерину в кишечнику, а це зумовлює зменшення гіполіпідемічного ефекту терапії статинами. Цю проблему можна подолати, включивши інгібітор усмоктування холестерину езетиміб як доповнення до лікування статинами. Як показали попередні дослідження, монотерапія езетимібом знижує рівень холестерину ЛПНЩ приблизно до 20%. Поєднання езетимібу з терапією статинами спричиняє додаткове зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 21-27% (Gudzune K.A. et al., 2014; Lee J. et al., 2021). Декілька метааналізів послідовно показали, що комбінована терапія езетимібом і статином є ефективнішою для зниження холестерину ЛПНЩ порівняно із дворазовим збільшенням дози статину (Toth P.P. et al., 2022).

Із клінічного погляду важливим є те, наскільки терапія запобігає серцево-судинним подіям. Клінічні дослідження езетимібу були зосереджені на вторинній профілактиці серед пацієнтів з анамнезом АССЗ або еквівалентними факторами ризику. В дослідженні SHARP, яке включало осіб із хронічною хворобою нирок без АССЗ в анамнезі, комбінована терапія (симвастатин 20 мг + езетиміб 10 мг) порівняно з терапією симвастатином продемонструвала суттєве зниження рівня холестерину ЛПНЩ і пропорційне зниження частоти серйозних серцево-судинних подій на 17%.

Випробування IMPROVE-IT було найбільшим і найтривалішим дослідженням езетимібу: воно охоплювало 18 144 пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), протягом 6 років. Частота серйозних серцево-судинних подій у комбінованій групі (симвастатин 40 мг + езетиміб 10 мг) була нижчою, ніж у групі монотерапії симвастатином, з абсолютним зниженням ризику на 2% (коефіцієнт ризику становив 0,936).

Метою рандомізованого обсерваційного дослідження RACING було порівняння ефективності та безпеки високоінтенсивної монотерапії розувастатином та комбінованої терапії (розувастатин/езетиміб) для пацієнтів з АССЗ, яким був

імплантований стент із медикаметозним покриттям (n=72 050). Зокрема, 10 794 пацієнти отримували комбіновану терапію (розувастатин 10 мг плюс езетиміб 10 мг), 61 256 пацієнтів – монотерапію розувастатином (20 мг). Первинною кінцевою точкою була комбінована частота серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, ревазуляризації коронарної артерії, госпіталізації для лікування серцевої недостатності та нефатального інсульту впродовж 3-річного періоду спостереження. Комбінована гіполіпідемічна терапія була пов'язана з меншою частотою первинної кінцевої точки (11,6 проти 15,2% для групи монотерапії; відношення ризиків (BP) 0,75; 95% ДІ 0,70-0,79; p<0,001) (Lee et al., 2023).

Метааналіз даних клінічної програми досліджень езетимібу в межах Кокрейнівської співпраці з використанням моделі фіксованих ефектів показав, що комбінована терапія з додаванням езетимібу зумовила нижчий ризик серйозних серцево-судинних подій порівняно з контрольною групою (Zhan S. et al., 2018). Коефіцієнт ризику становив 0,94 (95% ДІ 0,90-0,98), що свідчить про значну користь. Отже, в пацієнтів із високим ризиком АССЗ можна досягти зниження ризику, додавши езетиміб до терапії статинами.

Плейотропні ефекти езетимібу

За допомогою клінічних випробувань тривалістю >1 рік виявили різноманітні корисні ефекти езетимібу, які включали антиатеросклеротичну (вплив на бляшки), протизапальну дію, вплив на окислення ліпопротеїнів, покращення метаболізму глюкози та зменшення резистентності до інсуліну.

Зменшення товщини інтима-медіа або об'єму бляшки

В низці досліджень оцінювали зміни товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) стінки сонних артерій на тлі терапії езетимібом. Користь від езетимібу спостерігалася в дослідженнях SANDS і VYCTOR, які проводилися в пацієнтів груп високого серцево-судинного ризику (цукровий діабет 2 типу, високий ризик ішемічної хвороби серця). До дослідження PRECISE-IVUS залучили 246 пацієнтів групи високого ризику після перенесеного ГКС. Комбінована терапія езетимібом 10 мг і аторвастатином 10-20 мг продемонструвала переваги в зниженні рівнів холестерину ЛПНЩ і сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу із суттєвою різницею об'єму бляшок у 20% порівняно з монотерапією статином. Аналогічно в дослідженні OCTIVUS додавання езетимібу до аторвастатину в дозі 80 мг зменшувало об'єм атероми, змінювало склад бляшок у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда.

Протизапальний ефект

Відомо, що запалення пов'язане з атеросклерозом. Високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) є маркером АССЗ. На початковій стадії атеросклерозу hsCRP ініціює прикріплення моноцитів до артеріальної стінки. Кілька клінічних досліджень показали, що езетиміб як доповнення до терапії статинами знижує маркери запалення. Згідно з нещодавнім метааналізом, лікування езетимібом було ефективнішим у зниженні рівнів hsCRP порівняно зі статином або інгібітором PCSK9 (середня різниця -0,64 мг/л, 95% ДІ від -1,07 до -0,21 мг/дл) (Yang W. et al., 2022). Wang і співавт. (2016) продемонстрували, що рівні інтерлейкіну (ІЛ)-6 і hsCRP були нижчими в групі комбінованої терапії з езетимібом, ніж у групі монотерапії аторвастатином.

Нещодавнє клінічне випробування за участю пацієнтів із АССЗ показало, що рівні фосфоліпази А2 та ІЛ-1β значно знижувалися у відповідь на комбіноване лікування зі включенням езетимібу (Sun C. et al., 2021). У пацієнтів, які мали ізольовану дисліпідемію без АССЗ, комбінована терапія знижувала рівні фактора некрозу пухлини-α та вільних жирних кислот (Krysiak R. et al., 2014).

Вплив на метаболізм глюкози та резистентність до інсуліну

За результатами декількох рандомізованих досліджень, обсерваційних досліджень і метааналізів виявлено підвищений ризик розвитку цукрового діабету або дисглікемії під час терапії високими дозами статинів. Діабетогенні ефекти терапії статинами пов'язують з їхніми основними механізмами, зокрема із впливом на функцію β-клітин підшлункової залози та чутливість до інсуліну. Повідомлень про вплив езетимібу на метаболізм глюкози порівняно з ефектами статинів мало. Дослідження пацієнтів із дисліпідемією показало, що езетиміб може послабити індуковану статинами дисглікемію (Her A.Y. et al., 2010). Після 8-тижневого періоду лікування рівні глікованого гемоглобіну зросли на 3% у групі 20 мг аторвастатину та на 1,2% у групі 5 мг розувастатину, тоді як у групі комбінованої терапії (5 мг аторвастатину + 5 мг езетимібу) вони знизилися на 0,4% (p=0,03). У японському дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням і дисліпідемією монотерапія езетимібом значно зменшила НОМА-ІR та інсулінемію натще (Adachi H. et al., 2015). Езетиміб безпосередньо пригнічує усмоктування холестерину, що спричиняє зниження рівня вільних жирних кислот. Це скорочення пулу вільних жирних кислот сприяє зниженню глюконеогенезу, покращуючи в такий спосіб резистентність до інсуліну.

Переносимість та безпека езетимібу

На відміну від статинів, езетиміб не пов'язаний з м'язовою токсичністю. Комплексний об'єднаний аналіз безпеки, який включав 17 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 4558 пацієнтів, переконливо показав, що комбінована терапія за участю езетимібу не збільшує частоти побічних явищ із боку м'язів (Davidson M.H. et al., 2006). Крім того, субаналіз дослідження RACING продемонстрував, що частота пов'язаного з м'язовими симптомами припинення терапії або зниження доз була нижчою в групі комбінованої терапії (4,5%), ніж у групі монотерапії статинами (7,9%) (Lee Y.J. et al., 2023).

Езетиміб метаболізується в тонкій кишці та печінці. Однак монотерапія езетимібом не впливає на частоту підвищення сироваткових трансаміназ.

Висновки

- У чинних рекомендаціях із лікування дисліпідемії та вторинної профілактики АССЗ езетиміб позиціонується як економічно ефективний засіб терапії.
- Додавання езетимібу до статину надає сприятливі результати щодо подальшого зниження рівня холестерину ЛПНЩ і ризику великих серцево-судинних подій у пацієнтів зі встановленим діагнозом АССЗ або з еквівалентно високим серцево-судинним ризиком.
- Плейотропні ефекти езетимібу також можуть пов'язуватися з покращенням клінічних результатів профілактики АССЗ. Ці ефекти включають сповільнення прогресування атеросклерозу, пригнічення запалення, модуляцію окислення ліпопротеїнів, а також потенціал покращення метаболізму глюкози і зниження резистентності до інсуліну.

Джерело: Lee J., Lee S.H. Expanding the therapeutic landscape: ezetimibe as non-statin therapy for dyslipidemia. *Korean J Intern Med.* 2023 Nov; 38 (6): 797-809. doi: 10.3904/kjim.2023.243.

Реферативний огляд підготував Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні доступний езетиміб європейського виробництва від компанії «Егіс» під назвою Ліпобон, 1 таблетка якого містить езетиміб 10 мг, що відповідає рекомендованій добовій дозі. Для зниження ризику виникнення серцево-судинних подій пацієнтам з ішемічною хворобою серця та ГКС в анамнезі Ліпобон можна застосовувати в комбінації зі статином із підтвердженим сприятливим впливом на серцево-судинну систему. При додаванні езетимібу до статину слід продовжувати прийом початкової дози цього статину або вищої дози статину, яка вже була призначена. Протягом усього курсу лікування хворий повинен дотримуватися стандартної ліпідознижувальної дієти. Препарат можна приймати в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Монотерапія препаратом Ліпобон може бути призначена як допоміжна терапія до дієти в пацієнтів із первинною (гетерозиготною сімейною та несімейною) гіперхолестеринемією, у яких застосування статину є недоцільним або існує його непереносимість.

Полігенний ризик, ацетилсаліцилова кислота і первинна профілактика ішемічної хвороби серця



Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є одним із найпоширеніших засобів для зменшення кількості атеротромботичних серцево-судинних захворювань (ССЗ) у рамках вторинної профілактики. Однак ефективність АСК у контексті первинної профілактики має меншу доказову базу через нижчу частоту кардіоваскулярних подій та утруднене балансування користі й ризику кровотечі.

У таких нещодавніх великих дослідженнях первинної профілактики за допомогою АСК, як ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) та ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), не було виявлено значущої користі АСК у зниженні ризику серцево-судинних подій або було показано незначну користь, яка супроводжувалася вищим ризиком кровотечі. Зокрема, в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ASPREE, присвяченому впливу щоденного прийому 100 мг АСК на виживаність без інвалідації у здорових літніх людей (n=19 114), не спостерігалось статистично значного зниження серцево-судинних подій у групі АСК, проте ризик значних кровотеч був вищим.

Незважаючи на загальні результати дослідження ASPREE, ймовірно, деякі підгрупи високого ризику (наприклад, стратифіковані за генотипами ліпопротеїну(a), полігенним ризиком або показником кальцію в коронарних артеріях) можуть отримати користь від застосування АСК у первинній профілактиці, причому ця користь переважає над ризиком кровотечі. Якщо для виявлення та стратифікації таких підгруп можна використовувати біомаркери або інші методи, це може допомогти в більш персоналізованому чи цілеспрямованому застосуванні АСК у первинній профілактиці.

Новим інструментом для стратифікації ризику на основі генетичної схильності є шкали полігенного ризику (ШПР).

У цьому дослідженні вивчалася ефективність ШПР ішемічної хвороби серця (ІХС) під назвою GPS_{Mult} у прогнозуванні та стратифікації ризиків ІХС і кровотеч у популяції дослідження ASPREE. Ця ШПР враховує дані генетичних асоціацій та 10 основних факторів ризику ІХС. Мета авторів полягала у визначенні того, чи можуть особи з підвищеною генетичною схильністю до ІХС, визначеною за допомогою ШПР, отримати користь від застосування АСК у первинній профілактиці порівняно з особами з нижчим полігенним ризиком і загальною популяцією дослідження.

У дослідженні ASPREE (Австралія та США, 2010-2017) взяли участь пацієнти віком ≥70 років (≥65 років для представників расових чи етнічних меншин), які на момент включення до випробування не мали в анамнезі атеротромботичних ССЗ, деменції, фізичної інвалідності чи інших захворювань, що обмежують тривалість життя. Це дослідження передбачало post-hoc-аналіз даних учасників дослідження ASPREE, які надали біопроби для генетичного аналізу (n=12 031). Для збільшення точності результатів до аналізу було включено лише осіб європейської раси. Кінцевими точками цього аналізу були розвиток ІХС (сукупність випадків інфаркту міокарда (ІМ) та смерті від ІХС) і значні кровотечі (сукупність випадків геморагічного інсульту, симптоматичної внутрішньочерепної кровотечі або клінічно значущої позачерепної кровотечі, що спричинила смерть чи потребу в гемотрансфузії, госпіталізації, подовження стаціонарного лікування, оперативне втручання).

ДНК виділяли зі зразків периферичної крові, після чого проводилося генотипування з визначенням ≈850 000 генетичних варіантів та здійснювалася оцінка за ШПР GPS_{Mult}. Ця шкала інтегрує дані асоціацій по всьому геному для 5 етнічних груп (африканської, східноазійської, європейської, латиноамериканської, південноазійської) стосовно ІХС та 10 пов'язаних з ІХС клінічних факторів ризику, зокрема індексу маси тіла (ІМТ), ішемічного інсульту, цукрового діабету (ЦД), хвороби периферичних артерій, швидкості клубочкової фільтрації, систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), холестерину ліпопротеїнів низької та високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ), тригліцеридів.

У статистичному аналізі було використано пропорційні регресійні моделі Кокса з визначенням асоціації (відношення ризиків (ВР) і 95% довірчий інтервал, ДІ) між оцінкою за ШПР GPS_{Mult} та ризиком виникнення ІХС, кровотечі. Було створено дві

моделі: перша – з корекцією за віком, статтю та десятима провідними генетичними компонентами, а друга – з додатковою корекцією за статусом куріння, загальним рівнем холестерину (ХС), рівнем ХС ЛПВЩ, САТ, ДАТ, наявністю ЦД, ІМТ, рівнем креатиніну, сімейним анамнезом ІМ та призначенням АСК на початку дослідження. Крім того, проведено окрему оцінку 5 груп учасників, розподілених по 20% від найнижчих до найвищих оцінок за GPS_{Mult} (квінтилів).

Для аналізу впливу оцінки за GPS_{Mult} на передбачуваний ризик ІХС розраховали C-індекс Гаррелла після додавання GPS_{Mult} до традиційної моделі оцінки ризику з урахуванням негенетичних чинників.

Автори оцінювали, чи модифікує застосування АСК генетичну схильність до ІХС, досліджуючи взаємодію між призначенням АСК та оцінкою за ШПР ІХС. Також було окремо досліджено вплив АСК на пов'язані з ІХС події та ризик кровотечі.

Результати

Середній вік учасників становив 75,1±4,2 року, 54,9% складала жінки. Лише невелика частка учасників на момент дослідження була активними курцями (3,1%); 41,5% курили раніше. Після генетичної стратифікації за квінтилями ШПР GPS_{Mult} виявлено значні відмінності в основних характеристиках, зокрема за віком, статтю, рівнем ХС ЛПВЩ, наявністю ЦД, ІМТ, сімейним анамнезом ІМ. Наприклад, у найнижчому квінтилі GPS_{Mult} на початку дослідження ЦД мали 7,4% учасників, а в найвищому квінтилі – 11,6%.

Протягом періоду спостереження (медіана – 4,6 року) в 234 учасників (1,9%) було зафіксовано 207 випадків ІМ і 45 випадків смерті через ІХС, а в 373 учасників (3,1%) спостерігалися серйозні кровотечі. В загальній популяції дослідження АСК отримували 49,7% учасників, а плацебо – 50,3% учасників. Застосування АСК асоціювалося з вищим ризиком кровотеч (ВР 1,30; 95% ДІ 1,06-1,61; p=0,01), але не забезпечувало значного зниження ризику ІХС (ВР 0,84; 95% ДІ 0,64-1,09; p=0,19). Оцінка за ШПР GPS_{Mult} достовірно асоціювалася з ризиком пов'язаних з ІХС подій незалежно від призначення АСК, однак не з ризиком кровотечі.

Розподіл усієї популяції на квінтилі залежно від оцінки за GPS_{Mult} продемонстрував більше, ніж утричі вищий ризик асоційованих з ІХС подій у найвищому квінтилі порівняно з найнижчим (повністю скориговане ВР 3,12; 95% ДІ 1,90-5,12; p<0,001) незалежно від призначення АСК. Статистично значущої різниці в ризикі кровотеч між найвищим і найнижчим квінтилями GPS_{Mult} не спостерігалось.

Включення у прогностичні моделі оцінки за ШПР GPS_{Mult} підвищувало C-індекс Гаррелла, тобто збільшувало точність прогнозування коронарних подій.

Порівняння першого та п'ятого квінтилів за GPS_{Mult} у групах АСК і плацебо продемонструвало, що в групі плацебо ризик ІХС у п'ятому квінтилі (найвищий полігенний ризик) був більшим у п'ятеро разів порівняно з першим (ВР 5,87; 95% ДІ 2,60-13,30; p<0,001), а в групі АСК різниця в ризикі ІХС була значно меншою (ВР 1,89; 95% ДІ 0,97-3,68; p=0,06) (рис. 1А). Натомість відмінностей у кількості серйозних кровотеч не спостерігалось (рис. 1Б).

Протягом періоду спостереження у п'ятому квінтилі групи плацебо спостерігалось 7,3 випадку ІХС на 1000 пацієнто-років; натомість у п'ятому квінтилі групи АСК цей показник виявився значно меншим і складав лише 4,8 випадку ІХС на 1000 пацієнто-років, тобто вживання АСК знижувало ризик ІХС на 47% (ВР 0,53; 95% ДІ 0,31-0,90; p=0,02), водночас не підвищуючи ризику значних кровотеч (ВР 1,05; 95% ДІ 0,60-1,82; p=0,88).

Аналіз кумулятивної захворюваності на ІХС продемонстрував, що в групі плацебо в п'ятому квінтилі за GPS_{Mult} захворюваність була достовірно вищою порівняно з першим (рис. 2А), проте

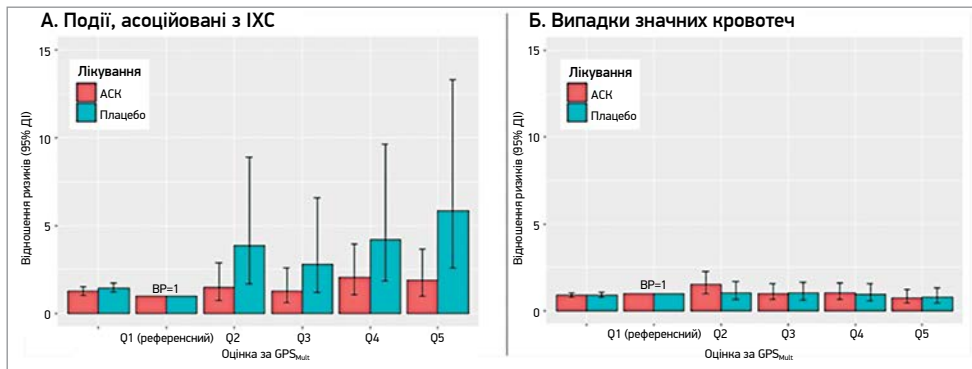


Рис. 1. Зв'язок між застосуванням АСК і випадками ІХС (А) та кровотеч (Б) у групах пацієнтів, стратифікованих за ШПР GPS_{Mult}

Примітка: Q1-5 – квінтилі ризику.

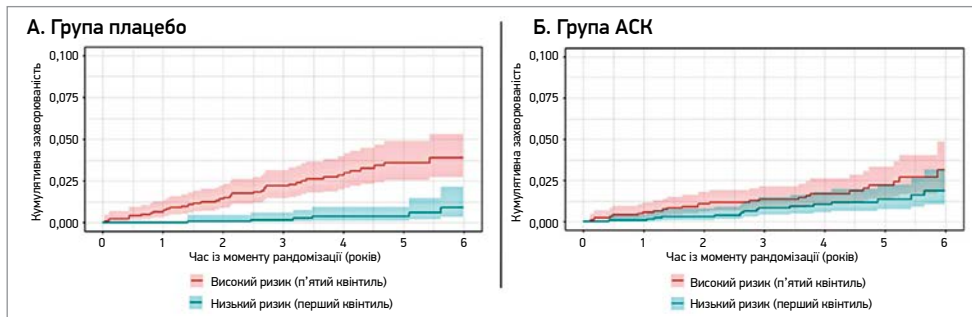


Рис. 2. Кумулятивна захворюваність на ІХС у групах пацієнтів, стратифікованих за полігенним ризиком

в групі АСК криві кумулятивної захворюваності на ІХС для першого та п'ятого квінтилів не розходилися (рис. 2Б). Для випадків серйозних кровотеч криві для першого та п'ятого квінтилів не розходилися ані в групі АСК, ані в групі плацебо.

Обговорення

Під час проведення низки останніх досліджень не виявлено значної користі АСК у зниженні частоти серцево-судинних подій (наприклад, ASPREE, ARRIVE) або виявлено невелику користь, котра компенсується вищим ризиком кровотеч (наприклад, ASCEND). Проте висновки цих досліджень були зроблені без урахування генетичного ризику.

Це випробування було присвячене перевірці гіпотези про те, що АСК як засіб первинної профілактики ССЗ здатна вибірково приносити користь особам із підвищеною генетичною схильністю до ІХС. Було виявлено, що в найвищому квінтилі GPS_{Mult} (верхні 20% розподілу GPS_{Mult}) переваги застосування АСК значно переважають ризики: кількість коронарних подій знижувалася на 2,5 випадку на 1000 пацієнто-років; натомість кількість випадків кровотеч зростала лише на 0,4 випадку. В найвищому квінтилі GPS_{Mult} прийом АСК забезпечував зниження ризику ІХС на 47% без одночасного зростання ризику кровотеч. У загальній популяції дослідження та в найнижчому квінтилі GPS_{Mult} такої закономірності не відзначалося. Цей висновок свідчить про те, що генетична стратифікація перед призначенням АСК може бути ефективною стратегією для максимізації користі та мінімізації шкоди в умовах первинної профілактики.

Загалом це дослідження свідчить про потенційну користь персоналізованого використання АСК як засобу первинної профілактики в підгрупі пацієнтів високого ризику.

Автори зауважили, що збільшення полігенного ризику ІХС не впливає на ризик кровотеч за прийому АСК, водночас збільшуючи ймовірність отримання користі. Такі результати дозволяють

припустити, що паралельно збільшенню генетичного ризику співвідношення «користь/шкода» від АСК зміщується на користь пацієнта, тоді як небезпека кровотеч залишається однаковою в різних генетичних підгрупах.

Для уточнення порогових показників генетичної стратифікації ризику та потенційного прицільного використання АСК потрібні подальші дослідження. В майбутньому для стратифікації ризику можуть застосовуватися одночасно декілька різних стратегій (генетичних та негенетичних), що дозволить забезпечити більш персоналізоване використання АСК у первинній профілактиці.

Слід зауважити таке: оскільки когорту ASPREE становили винятково літні люди без наявних ССЗ, справжній потенціал користі низьких доз АСК для загальної популяції може бути недооціненим і виявитися вищим у разі включення молодших пацієнтів із високим ризиком.

Висновки

Після проведення дослідження підтверджено доцільність генетичної стратифікації ризику для оптимізації профілактики ССЗ за допомогою АСК. Такий підхід може змістити загальний баланс у бік високої користі та низької шкідливості АСК для пацієнтів високого ризику. Застосування АСК у цій підгрупі осіб – це доступна та недорога профілактична терапія, яка не продемонструвала чистої користі в загальній популяції, проте є доцільною за наявності високого ризику. Слід зауважити, що практична реалізація такого підходу може бути складною, оскільки для цього потрібно масове генотипування загальної популяції.

За матеріалами: Chenglong Yu, Pradeep Natarajan, Aniruddh P. Patel et al. Polygenic risk, aspirin and primary prevention of coronary artery disease. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2024; pvae085. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae085>.

Реферативний огляд підготувала Лариса Стрільчук

ВІД РЕДАКЦІЇ

Отже, під час post-hoc-аналізу даних дослідження ASPREE з розрахунком полігенного ризику ІХС виявлено, що застосування АСК у групі осіб із найвищим кардіоваскулярним ризиком знижує ризик асоційованих з ІХС подій на 47% без одночасного підвищення ризику кровотеч.

В Україні, яка належить до країн із найвищими показниками серцево-судинного ризику та смертності від судинних причин, генетичні обстеження наразі майже не проводяться, тому для стратифікації ризику особливо важливим є ретельний збір особистого і сімейного анамнезу. Це допомагає ідентифікувати людей з високим ризиком, адже значна частина населення України має ключові фактори ризику з тих 10, внесених до шкали GPS_{Mult}, зокрема підвищену масу тіла, куріння, артеріальну гіпертензію, малорухливий спосіб життя тощо.

Для первинної профілактики пацієнтів високого ризику доцільно застосовувати АСК. В цьому контексті АСК здатна знижувати ризик розвитку ССЗ, передусім ІМ, смерті через ІХС. Важливо, що одночасного підвищення ризику кровотеч не спостерігається. Персоналізований підхід до призначення АСК дозволяє максимально підвищити користь від її застосування в первинній профілактиці, не збільшуючи ймовірності геморагічних ускладнень.

Маленькі сердечка
для активних сердець

30
таблеток

КАРДІОМАГНІЛ


АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ

Ацетилсаліцилова кислота

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння (індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років принаймні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Асіно Україна».

Представник в Україні ТОВ «Асіно Україна», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

 **acino**

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 N75.

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 протирематичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Пакетовання: Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язковому введенні призначений для лікування: зовнішню та дотвертільну форми ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартрит, спондилоартрит, вертебральна біль, біль у шийному, грудному та поперековому відділах, гострий артрит надкоління, нервовий та біль в області коліна; біль та набряк у місці травми опорних тканин, таких як надкоління та м'язи.

Протипоказання: Хвороба або периферія кровоносного колаєвого тракту в анкилозі, пов'язана з порушенням коагуляції не стероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Астено форма поразки шлунка/кишкової або рецидивуюча виразка шлунка/кишкової або дванадцятипалої кишки (два або більше окремих епізодів діарейної форми або кровянисті). Порушення функції печінки або дванадцятипалої кишки, порушення функції нирок, порушення функції серця, порушення функції крові, печінкова недостатність, ниркова недостатність, загальна серцева недостатність (МІІН) I–IV,

ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інші.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Неблизькі ефекти чинки мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі:** Лікування Диклоберлом® N75 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 на день в 3 ін'єкції. **Діти:** Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Побічні реакції: Біль у шлунку, набряк, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровообігу в нижній кінцівці, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, лейкопенія, агранулоцитоз, пошкодження слуху та зору та риніт, діарея у вузлах, нудота, блювання, діарея, також можливі алергічно-кашльові реакції, диспнея, набряк, вертебральний біль або посилення з хворобливою або без неї, гострий стоматит, запал, плевритис, еозинофілія, еозинофілія, розлад периферичності, такі як склероз шкіри та суглобів, зворотній асцит, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, позитивні реакції, депресія, тривожність, інші розлади, болі в області та інші.

За повною деталізацією інформації звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 N75 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, способу застосування та дози.

Виробник: Диклоберл® N 75: А. Менаріні Фармацевтичні Препарати енд С.р.л. Via Sesto Canti 3, 50133 Флоренція (ФІ), Італія. ПІ ІРЦІ/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 Ліб» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-13-88.

1. За результатами призначення окремих лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період з 01.01.2021 по 31.12.2021 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «Pharmint»/«FarmStandard» компанії «Proxima Research». 2. Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 N75 від 08.07.2020.

* Фармакокінетичні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції (N-01-2024-VI-Print. Затверджено 07/02/2024).

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**