



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

ISSN 2412-4451

№ 4 (590) 2025 р.
Передплатний індекс 35272



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Доктор медичних наук, професор
Павло Кравчук

Мірогабалін: світовий досвід використання новітнього габапентиніду для лікування больової форми діабетичної нейропатії



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **26**



Кандидат медичних наук
Богдан Біль

Дослідження ефективності препарату Полідекса з фенілефрином у комплексній терапії пацієнтів із гострим бактеріальним риносинуситом

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук, професор
Лариса Міщенко

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2024): основні акценти й оновлення



Читайте в рубриці **Кардіологія**
на сторінці **47**



Полідекса з фенілефрином

ОДИН ПРЕПАРАТ ЗАМІСТЬ ЧОТИРЬОХ

ОРИГІНАЛЬНА ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ



Згідно вимог
та рекомендацій
EPOS2020¹



Вироблено
у Франції



КОМПЛЕКСНА ДІЯ НА ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ РИНОСИНУСИТУ:

- протизапальна
- судинозвужувальна
- антибактеріальна

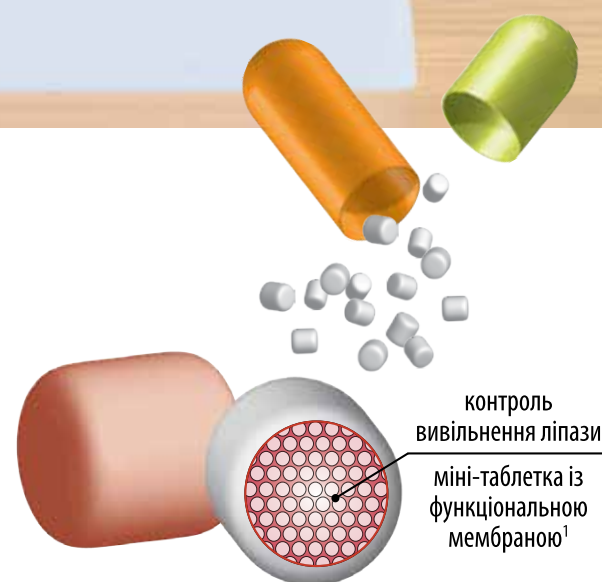
1. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, p.9, p. 81-88, p. 89, p. 213-215 (Європейський аналітичний документ щодо риносинуситу та поліпів носа від 2020 року).

Інформація про лікарський засіб для професіоналів сфери охорони здоров'я. Полідекса з фенілефрином, спрей назальний, розчин. Р.п. в Україні UA/2931/01/01, термін дії необмежений. Характеристика та лікувальні властивості Полідекса з фенілефрином застосовується для лікування запально-інфекційних захворювань носової порожнини, у тому числі гострого риніту, гострого синуситу. Даксаметазон у складі препарату виявляє протизапальну дію на слизову оболонку носа, фенілефрин — судинозвужувальну дію, зменшує відчуття закладеності носа, комбінація неоміцину та поліміксину В — антимікробну дію розширеного спектру щодо більшості грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, чинників інфекційно-запальних захворювань носової порожнини та придаткових пазух носа. Можлива побічна дія: почервоніння, сухість у роті, нудота, блювання, сухість у носі, набряк, рідкі алергічні прояви, посилене серцебиття, тахікардія, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, криза закритокутової глаукоми, інсуліт, головний біль, судороги, запам'ятовування, збудження, відхилення у поведінці, галюцинації, безсоння, гарячка, пітливість, висип, свербіж, кропив'янка та ін. Для докладної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску лікарського засобу. За рецептом. Власник реєстраційного посвідчення: Лабораторії Бушара Рекордати, Франція. Виробник: Софартекс, Франція. Затверджено до друку: березень 2025 р.

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 № 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

¹ Eurand 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. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України № 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, Глінкер Вег 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**

Екзокринна недостатність підшлункової залози: сучасний погляд на етіологію та замісну терапію

Європейські рекомендації* UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, ESPCG (2025)

Тривалий час вважали, що екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) зумовлена переважно порушенням секреції травних ферментів та/або бікарбонатів. Саме тому про ЕНПЗ традиційно згадували майже виключно в контексті захворювань самої підшлункової залози (ПЗ), передусім за хронічного панкреатиту (ХП), а згодом – і при раку ПЗ та після резекційних операцій на цьому органі. Однак сучасні дослідження демонструють, що спектр причин ЕНПЗ є значно ширшим. Вона може виникати не лише при ураженні ПЗ, а й у ситуаціях, коли її анатомічна структура залишається інтактною, але відбувається порушення внутрішньопросвітної активності панкреатичних ферментів. Отже, клінічний підхід до діагностики та лікування ЕНПЗ потребує розуміння та врахування різноманітних патофізіологічних механізмів, котрі можуть спричиняти порушення травлення.

ЕНПЗ при ХП, гострому панкреатиті та раку ПЗ

Частота ЕНПЗ значною мірою залежить від етіології та тяжкості захворювання. У пацієнтів із ХП розвиток ЕНПЗ зазвичай відбувається поступово: протягом перших 10-15 років після встановлення діагнозу вона виявляється в 30-85% випадків, а з часом її поширеність суттєво зростає. Масштабні дослідження свідчать, що в пацієнтів із ХП, спричиненим зловживанням алкоголем, а також при тривалому перебігу хвороби ЕНПЗ спостерігається в 50-75% випадків. Водночас при автоімунному панкреатиті цей показник становить приблизно 45%.

Гострий панкреатит (ГП) також може супроводжуватися транзиторною або стійкою ЕНПЗ. Під час госпіталізації з приводу ГП ознаки ЕНПЗ виявляють у 62% пацієнтів, при подальшому спостереженні цей показник знижується до 27-35%. Частіше ЕНПЗ діагностують у пацієнтів з алкогольним ГП, що, ймовірно, пов'язано з наявним пошкодженням ПЗ, зумовленим дією етанолу. Важливим фактором ризику також є форма ураження залози: у пацієнтів із некротизувальним панкреатитом ЕНПЗ зустрічається частіше, ніж за інтерстиційного варіанта (24,8-47,0% vs 18,9-24,0%). При легкому перебігу ГП недостатність розвивається в 19,4-22,7% пацієнтів, натомість за тяжких форм цей показник сягає 30,0-33,4%. Крім того, пацієнти, які перенесли некректомію, мають вищий ризик стійкої ЕНПЗ після ГП (відносний ризик – ВР – 1,62).

При злоякісних ураженнях підшлункової залози ЕНПЗ є надзвичайно поширеним явищем. ЕНПЗ у пацієнтів із поширеним раком підшлункової залози (РПЗ) діагностується в 72% випадків, причому при локалізації пухлини в голівці залози ризик розвитку ЕНПЗ зростає більш ніж утричі (ВР 3,36). Щодо пацієнтів, які потребують хірургічного лікування, то ще до операції ЕНПЗ наявна в 44% хворих перед панкреатодуоденектомією, у 20% – перед дистальною панкреатектомією, у 63% – перед тотальною панкреатектомією. При локально поширеному РПЗ цей показник коливається в межах 25-50%.

Хірургічні втручання

Ризик розвитку ЕНПЗ після хірургічних втручань на ПЗ значною мірою залежить від типу операції, початкового стану залози, методів діагностики ЕНПЗ та термінів оцінки її функції після втручання.

Після тотальної панкреатектомії недостатність травних ферментів розвивається в 100% випадків, хоча клінічні прояви ЕНПЗ відзначаються менш ніж у половини пацієнтів. Після панкреатодуоденектомії (операції Віппла) частота ЕНПЗ сягає 92%. Після дистальної та центральної панкреатектомії ризик розвитку ЕНПЗ значно варіює, коливаючись у межах 10-80%.

Операції на органах шлунково-кишкового тракту також можуть впливати на зовнішньосекреторну функцію ПЗ. Після езофагектомії ознаки ЕНПЗ виявляють у 16-57% пацієнтів. Після резекції шлунка знижується секреція бікарбонатів і ліпази, що призводить до стеатореї в 67% випадків. Після тотальної гастректомії з приводу раку шлунка тяжка ЕНПЗ розвивається в усіх пацієнтів вже протягом перших 3 місяців після операції. Після субтотальної резекції шлунка порушення травлення жирів і всмоктування ліпідів спостерігається приблизно у двох третин пацієнтів, причому реконструкція за Roux-en-Y супроводжується вираженишими порушеннями порівняно з методикою Білрота І. Після баріатричних операцій частота ЕНПЗ коливається від 9 до 48%, що зумовлено змінами в шлунковій кислотності, швидкості пасажу їжі та порушенням механізмів активації панкреатичних ферментів.

* UEG – Об'єднана європейська гастроентерологія, EPC – Європейська панкреатична асоціація, EDS – Європейська асоціація хірургії органів травлення, ESPEN – Європейське товариство клінічного харчування та метаболізму, ESPGHAN – Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології, ESDO – Європейське товариство онкології органів травлення, ESPCG – Європейське товариство гастроентерології первинної ланки.

ЕНПЗ при інших станах

Зниження екзокринної функції ПЗ є значно поширенишим серед пацієнтів із **цукровим діабетом** (ЦД), ніж у загальній популяції. Згідно з дослідженнями, частота ЕНПЗ у хворих на ЦД варіює від 10 до 50% і, ймовірно, корелює з тривалістю захворювання.

Вікові зміни ПЗ. З віком ПЗ зазнає структурних змін, зменшуються її об'єм і рівень перфузії. Дослідження показали, що в літніх людей знижується секреція ферментів і бікарбонатів, що підтверджувалося тестом із секретином та рівнями фекальної еластази-1 (FE-1). У найбільшому дослідженні, що включало 914 учасників віком 50-75 років, низький рівень FE-1 (<200 мкг/г) виявили в 11,5% осіб. В іншому дослідженні серед 159 пацієнтів 21,7% учасників віком понад 60 років мали ознаки ЕНПЗ.

Систематичний огляд 5 досліджень продемонстрував, що ЕНПЗ при **жировій хворобі ПЗ** зустрічається в 9-56% випадків. Це особливо актуально для пацієнтів із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки – у кожного четвертого такого хворого виявляють низький рівень FE-1.

Целякія. Механізм розвитку ЕНПЗ за целиакії, ймовірно, пов'язаний зі зниженням вивільненням холецистокініну та секретину, тоді як морфологія та функція ПЗ залишаються інтактними. За даними різних досліджень, низький рівень FE-1 і порушений тест із N-бензоіл-L-тирозил-параамінобензойною кислотою (BT-PABA) виявляли у 10,0-46,5% пацієнтів з уперше діагностованою целиацією.

У пацієнтів із **запальними захворюваннями кишечника** (ЗЗК) зниження секреції ПЗ за даними секретин-церулейнового тесту виявлено в 41% випадків. Також низькі рівні FE-1 відзначали у 18% пацієнтів із ЗЗК, що було пов'язано із частішими (≥3) епізодами випорожнень на добу, рідкими випорожненнями і перенесеними хірургічними втручаннями на кишечнику.

Між **синдромом подразненого кишечника з діареєю** (СПК-Д) та ЕНПЗ існує симптоматичний перехрест, що ускладнює диференційну діагностику. За даними різних досліджень, низькі рівні FE-1 були виявлені в 4-13% пацієнтів із СПК-Д.

Серед пацієнтів онкологічного профілю, які отримують **інгібітори імунних контрольних точок** або **інгібітори тирозинкінази**, низький рівень FE-1 спостерігався в 1-10% випадків, що може свідчити про ймовірну роль цих препаратів у розвитку ЕНПЗ.

Після муковісцидозу другим за частотою **спадковим захворюванням**, що супроводжується ЕНПЗ, є синдром Швахмана – Даймонда. Крім того, ЕНПЗ може спостерігатися при синдромах Йогансона – Білзарда, Пірсона, Штеера й інших рідкісних генетичних порушеннях. Через низьку розповсюдженість цих станів точні показники поширеності ЕНПЗ залишаються невідомими.

У пацієнтів із хронічною **ВІЛ-інфекцією** симптоматична ЕНПЗ зустрічається у 20-50% випадків.

Літературні дані свідчать про зв'язок **бактеріальних** та **паразитарних інфекцій** із панкреатитом. Серед паразитів, що можуть спричиняти ГП, найчастіше згадують *Ascaris lumbricoides*, *Fasciola hepatica* та *Echinococcus granulosus*. У великому дослідженні, проведеному в ендемічному регіоні, аскаридоз виявили у 23% пацієнтів із ГП.

У пацієнтів із **хронічною хворобою нирок** (ХХН) функція ПЗ порушується досить часто. Секретин-панкреозиміновий тест виявив аномальну панкреатичну секрецію у 72% пацієнтів із ХХН, також спостерігали значне зниження секреції амілази, загального об'єму секрету та рівня бікарбонатів.

Аналоги соматостатину значно пригнічують секрецію панкреатичних ферментів і гальмують вивільнення гормонів, як-от секретин, холецистокінін та мотилін. Частота ЕНПЗ при застосуванні цих препаратів варіює від 8 до 24%.

Зниження вісцерального кровотоку може негативно впливати на функцію ПЗ у пацієнтів із **хронічною серцевою недостатністю** (ХСН). У дослідженні з використанням

FE-1 аномально низькі рівні зафіксовано в 6,9% пацієнтів із ХСН. В іншому дослідженні ЕНПЗ була виявлена в 56,7% пацієнтів із ХСН, натомість серед осіб із нормальною серцевою функцією вона не діагностувалася.

За даними тесту BT-PABA аномальна функція ПЗ виявлена в 37,5% пацієнтів із **синдромом Шегрена** порівняно з повною відсутністю порушень серед контрольної групи. В іншому дослідженні ознаки порушеної панкреатичної функції мали 63% пацієнтів із цим синдромом

Замісна терапія панкреатичними ферментами

Лікування ЕНПЗ є обов'язковим, оскільки воно впливає не лише на травлення, а й на загальний стан пацієнта. Основою терапії є замісна терапія панкреатичними ферментами (ЗТПФ) у поєднанні з корекцією раціону та дієтичною підтримкою. Важливо, що ефективність доведена лише для препаратів, отриманих із ПЗ свиней, тоді як ефективність рослинних і грибкових ферментних препаратів не підтверджена належними дослідженнями.

При хронічному панкреатиті ЗТПФ сприяє кращому травленню, покращенню всмоктування поживних речовин і поліпшенню якості життя. Опосередковані докази свідчать про позитивний вплив ЗТПФ на довгострокові результати, включно зі зниженням загальної смертності. Зокрема, в одному дослідженні відсутність призначення ЗТПФ після операції з приводу ХП асоціювалася з підвищеним ризиком летального наслідку впродовж 5,3 року спостереження.

При гострому панкреатиті ЗТПФ сприяє швидшому відновленню пацієнтів, скороченню термінів госпіталізації, меншій втраті ваги та покращенню якості життя. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти з низьким рівнем FE-1 у ранній фазі ГП, які отримували ЗТПФ, мали кращі результати порівняно з групою плацебо.

При раку підшлункової залози ЗТПФ дозволяє значно зменшити симптоми мальабсорбції. Метааналіз проспективних і ретроспективних спостережливих досліджень продемонстрував, що ЗТПФ асоціювалася з подовженням виживаності на 3,8 місяця, а також зі збільшенням маси тіла та тенденцією до покращення якості життя.

При цукровому діабеті ЗТПФ не лише має загальні переваги, пов'язані з корекцією травлення, а й потенційно сприяє поліпшенню глюкозного гомеостазу.

У пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою, які отримували сорафеніб, ЗТПФ дозволяла повністю усунути симптоми мальабсорбції, а в пацієнтів із ХСН та екзокринною недостатністю підшлункової залози ЗТПФ значно покращувала апетит.

Отже, замісна терапія панкреатичними ферментами не лише покращує травлення, а й позитивно впливає на загальний стан пацієнтів з ЕНПЗ різної етіології, сприяючи підвищенню якості життя та покращенню довгострокового прогнозу.

За матеріалами: Dominguez-Muñoz J.E. et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2024 Dec 5. doi: 10.1002/ueg2.12674. Online ahead of print.

Підготував **Олексій Терещенко**



Мезим® – ферментна терапія відповідно до європейських рекомендацій

Сучасні європейські настанови з лікування ЕНПЗ підкреслюють важливість застосування панкреатичних ферментів свинячого походження, які мають доведену клінічну ефективність. Саме такі препарати входять до лінійки Мезим® від компанії «Берлін-Хемі АГ», представленої кишковорозчинними таблетками та капсулами:

- Мезим® капсули 10000 та 25000 – з мінітаблетками в кишковорозчинній оболонці, що забезпечує рівномірний розподіл ферментів у шлунково-кишковому тракті;
- Мезим® форте 10000 та 20000 – у таблетованій формі для зручного дозування.

Інноваційна технологія Eurand Minitabs®, застосована в капсулах Мезим®, сприяє точному контролю вивільнення ферментів і їх ефективному змішуванню з їжею. Це дозволяє підібрати оптимальну схему замісної терапії, орієнтовану на індивідуальні потреби пацієнта.

Мезим® – європейська якість у лікуванні ЕНПЗ відповідно до сучасних міжнародних стандартів.

реклама



Сіофор® XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

Розширення ваших
можливостей в лікуванні
цукрового діабету 2 типу¹

▶ Один раз на добу¹

▶ 24-годинна дія¹

▶ Пролонговане
вивільнення¹



СІОФОР® XR 1000, СІОФОР® XR 500¹

Склад: діюча речовина: метформіну гідрохлорид; 1 таблетка пролонгованої дії містить 500 або 1000 мг метформіну гідрохлориду; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

• Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН* та/або підвищеним рівнем НbA1C.

*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.

• Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.

Лікарський засіб СІОФОР® XR 1000 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розжовувати або подрібнювати.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв).

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

• Лікування слід починати з однієї таблетки препарату СІОФОР® XR 500 1 раз

на добу під час вживання їжі ввечері.

• Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в кров. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР® XR становить 2000 мг 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

• Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус.

Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострий стан, що протікає з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Побічні реакції. Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® XR 1000, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® (із негайним вивільненням активної речовини). Найчастішими побічними реакціями на початку

лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор®XR 500 та Сіофор® XR 1000 затверджених Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023 Р.П. №UA/20045/01/01, Р.П. №UA/20045/01/02.

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

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000, затверджені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023.

UA_SioXR_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 27.02.2024

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Метформін і середземноморська дієта для профілактики діабету в пацієнтів з метаболічним синдромом: дослідження MeMeMe

Метаболічний синдром (МС) є одним із ключових факторів ризику розвитку неінфекційних захворювань, які спричиняють майже 90% смертей у країнах Заходу. Він охоплює абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію та гіперглікемію, значно підвищуючи ризик цукрового діабету (ЦД) 2 типу, серцево-судинних захворювань і навіть певних видів раку.

Метформін залишається основним препаратом для лікування ЦД 2 типу, але його корисні ефекти виходять далеко за межі контролю глікемії. Дослідження свідчать, що метформін позитивно впливає на прогноз у разі захворювань печінки, полікістозу яєчників, ожиріння та ниркових патологій. Окрім того, він може знижувати ризик розвитку раку в пацієнтів із ЦД.

З огляду на ці перспективні властивості препарату було розпочато дослідження MeMeMe, спрямоване на оцінювання впливу метформіну (з дієтичною корекцією або без неї) на профілактику серйозних захворювань, пов'язаних з віком, включно з ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

MeMeMe – рандомізоване контрольоване дослідження в Італії, яке тривало 5 років. Учасників рандомізували на 4 рівні групи:

- метформін + середземноморська дієта;
- плацебо + середземноморська дієта;
- метформін;
- плацебо.

Головною передумовою залучення в дослідження була наявність МС, який визначали за критеріями Міжнародної діабетичної федерації (IDF), тобто за присутності ≥ 3 із таких показників: артеріальний тиск (АТ) $\geq 130/85$ мм рт. ст.; тригліцериди ≥ 150 мг/дл; холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 50 мг/дл (жінки) або < 40 мг/дл (чоловіки); глюкоза натще ≥ 100 мг/дл; окружність талії ≥ 100 см (чоловіки) або ≥ 85 см (жінки).

Критеріями виключення були ЦД (встановлений діагноз або глікемія натще ≥ 126 мг/дл), лікування гіпоглікемічними препаратами, рівень креатиніну > 124 мкмоль/л, серцева чи печінкова недостатність, онкологічні хвороби в анамнезі (останні 5 років).

Учасники, які отримували метформін, спочатку приймали препарат 500 мг 1 р/добу протягом 1 міс, потім дозу збільшували до 850 мг 1 р/добу ще на 2 міс, а згодом переходили на повну терапевтичну дозу 850 мг двічі на день.

Дієта базувалася на традиційному для Італії середземноморському харчуванні без суворого підрахунку калорій, але з рекомендаціями щодо якісного складу раціону.

➔ Основні рекомендації для учасників, які мали дотримуватися дієти:

- ✓ включати в раціон продукти з високою ситністю як основний компонент дієти:
 - цілнзернові продукти (житній хліб, нешліфований рис, інші крупи, несолодкі пластівці);
 - овочі (крім картоплі);
 - бобові;
 - рибу;
 - горіхи та насіння.
- ✓ обмежити або виключити:
 - продукти з високим глікемічним/інсулінемічним індексом (білий рис, картопля, цукор, солодкі напої);
 - насичені жири (червоне та перероблене м'ясо, жирні молочні продукти);
 - трансжири (маргарин, майонез);
 - алкоголь (окрім помірної вживання вина).
- ✓ нейтральні продукти: макаронні вироби, молоко, фрукти, яйця, біле м'ясо.

Первинною кінцевою точкою була сукупна частота розвитку серйозних неінфекційних захворювань, включно з ЦД 2 типу, серцево-судинними хворобами та раком.

Результати

За період 2013–2018 рр. із 1994 осіб, які пройшли первинний скринінг, 1442 учасників з МС рандомізували на 4 групи: 358 осіб отримували метформін + дієту, 373 – лише метформін, 368 – плацебо + дієту, а 343 – лише плацебо. Середній вік учасників становив $62,5 \pm 6,8$ року. Найчастішими компонентами МС були знижений рівень ХС ЛПВЩ (97%), підвищений АТ (96%) і збільшена окружність талії (90%), далі йшли гіперглікемія (56%) і гіпертригліцеридемія (28%).

Після рандомізації лише 2% учасників припинили приймання метформіну через непереносимість, іще 5% продовжували лікування препаратом у половинній дозі.

Через 1 рік після початку дослідження групи, що отримували метформін (з дієтою чи без неї), мали значне зниження маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії, співвідношення талія/зріст і рівня глюкози порівняно з плацебо. Група метформін + дієта додатково показала зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Порівняно з групою плацебо + дієта обидві групи, які отримували

метформін, мали значно кращі показники маси тіла, ІМТ та рівня глюкози, а група метформін + дієта – ще й нижчі значення окружності талії, ЗХС і ХС ЛПНЩ. Водночас істотної різниці між ефектами метформіну з дієтою чи без неї не було.

У перші 2 роки дослідження метформін значно знижував рівень глюкози в крові як у людей з порушеною глікемією натще, так і в тих, хто мав нормальний рівень глюкози на початку.

Сукупна частота розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань і раку була значно нижчою в групах метформіну та метформіну + дієта, ніж у групах плацебо та плацебо + дієта: рівень захворюваності становив 6,7; 6,9; 13,3 та 11,3 випадку на 100 людей на рік відповідно.

Порівняно з групою плацебо скореговані відношення ризику розвитку неінфекційних захворювань становили 1,09 у групі плацебо + дієта, 0,51 у групі метформіну та 0,48 у групі метформін + дієта; цей профілактичний ефект метформіну не залежав від віку, статі та початкового ІМТ.

Відносний ризик ЦД 2 типу був на 80% нижчим у групі метформіну та на 92% нижчим у групі метформін + дієта порівняно з плацебо (рис.). Ці результати теж не змінилися після корегування за віком, статтю й ІМТ.

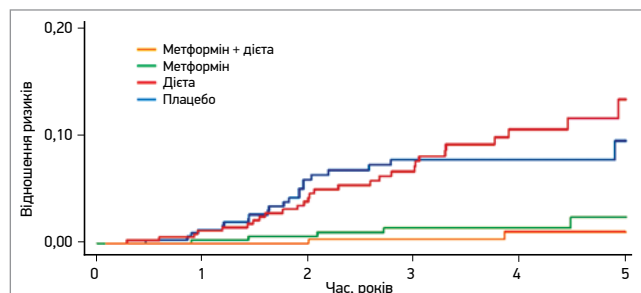


Рис. Імовірність розвитку ЦД 2 типу в дослідженні MeMeMe

Обговорення

Ефективність метформіну в профілактиці ЦД 2 типу вже було продемонстровано в низці досліджень. Іще на початку 2000-х рр. дослідження Diabetes Prevention Program (DPP) засвідчило, що метформін у поєднанні зі зміною способу життя знижує ризик розвитку діабету в людей з гіперглікемією натще або порушеною толерантністю до глюкози. У цьому дослідженні при застосуванні метформіну в дозі 1700 мг/добу (так само, як у MeMeMe) частота діабету зменшилася на 31%, а ефект зберігався навіть через 21 рік.

Порівняно з DPP у дослідженні MeMeMe зниження рівня глюкози було менш вираженим у перший рік ($-2,8$ проти -5 мг/дл у DPP). Утім, на відміну від DPP, де через 2 роки глюкоза повернулася до вихідного рівня, в MeMeMe вона продовжувала знижуватися протягом усіх 5 років. Цей ефект підтверджений й іншими дослідженнями (Indian Diabetes Prevention Program, CANOE тощо), які вказують на потужний захисний вплив метформіну в людей з гіперглікемією натще. Однак MeMeMe – перше дослідження, котре довело профілактичну ефективність метформіну в пацієнтів з МС незалежно від початкового рівня глікемії.

На сьогодні ЦД 2 типу вражає ≈ 135 млн осіб віком ≥ 65 років, і понад 80% пацієнтів з діабетом мають інші хронічні неінфекційні хвороби, з яких серцево-судинна патологія є основною причиною смертності. В Італії на діабет хворіє $\approx 5,5\%$ населення ($\sim 3,5$ млн осіб), причому за останні 30 років його поширеність зростає на 60%. Витрати на лікування діабету оцінюються в ≈ 10 млрд євро на рік.

Попри міжнародні докази ефективності метформіну в первинній профілактиці, в Італії цей препарат залишається переважно засобом лікування, а його застосування в людей з високим ризиком діабету або МС не є клінічною рекомендацією. Це ускладнило набір учасників у дослідження MeMeMe, оскільки деякі лікарі відмовляли пацієнтів від участі через відсутність у них діабету.

Однак отримані результати чітко демонструють безпечність і ефективність метформіну в зменшенні ризику діабету та можливість швидкого регресу МС.

Щодо середземноморської дієти, то в дослідженні MeMeMe вона не продемонструвала захисного ефекту ані щодо діабету, ані щодо інших неінфекційних захворювань. Проте група метформін + дієта мала найкращі метаболічні результати – зменшення маси тіла, ІМТ, окружності талії, рівнів глюкози та ХС ЛПНЩ. Інші дослідження підтверджують, що середземноморська дієта сприяє регресу МС і зменшенню ожиріння.

Зрештою, дослідження показало, що пацієнти, які отримували лише метформін, мали значне покращення антропометричних показників. Це пояснюється тим, що метформін підвищує енергетичний обмін, активуючи адаптивний термогенез, гальмуючи синтез ліпідів і стимулюючи окислення жирних кислот через активацію АМРК. Окрім того, він сприяє зменшенню апетиту шляхом індукції анорексигенного метаболіту N-лактоїл-феніланіну.

Висновки

- У пацієнтів з МС застосування метформіну із середземноморською дієтою або без неї достовірно знижувало загальну частоту неінфекційних захворювань. Цей ефект повністю пояснюється профілактикою діабету: в групах плацебо зареєстровано 48 випадків діабету, тоді як у групах метформіну – лише 7.
- Порівняно з плацебо метформін зменшував ризик розвитку діабету на 80%, а метформін у поєднанні з дієтою – на 90%.
- Призначена схема лікування (500 мг/добу в 1-й місяць, 850 мг/добу в наступні 2 міс, 1700 мг/добу надалі) продемонструвала дуже добру переносимість. Після рандомізації лікування припинили лише 22 учасники, з них 21 – через легкі диспепсичні розлади, 1 – через збільшення рівнів печінкових ферментів.
- Дієтичне втручання не вплинуло на ризик діабету чи МС, але в комбінації з метформіном посилювало його корисні метаболічні ефекти.

Pasanisi P., et al. Metformin treatment with or without Mediterranean diet for the prevention of age-related diseases in people with metabolic syndrome: the MeMeMe randomized trial. *Diabetes Care*. 2025 Feb 1; 48 (2): 265–272.

Скорочений переклад підготував Олексій Терещенко



ВІД РЕДАКЦІЇ

МС є серйозною медичною та соціальною проблемою в Україні. Його поширеність коливається від 20 до 35%, при цьому жінки хворіють у 2,5 рази частіше. Ожиріння, що є одним із ключових компонентів МС, трапляється в 30% українців віком 25–30 років і майже в 50% – віком 45–50 років (Калмикова Ю.С., 2023). Ці фактори значно підвищують ризик розвитку ЦД 2 типу, що робить питання його профілактики вкрай актуальним.

Італійське дослідження MeMeMe підтверджує доцільність раннього призначення метформіну з метою зниження ризику розвитку діабету навіть у людей, які ще не мають гіперглікемії натще, але відповідають критеріям МС. Водночас отримані дані свідчать, що середземноморська дієта без додаткового лікування метформіном не має суттєвого профілактичного ефекту.

Найголовніший висновок дослідження: метформін варто призначати пацієнтам з МС як ефективний і безпечний засіб первинної профілактики ЦД 2 типу. Серед доступних препаратів метформіну Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000 від «Берлін-Хемі» мають офіційні показання до зниження ризику або затримки розвитку ЦД 2 типу в дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та порушеннями вуглеводного обміну (порушеною толерантністю до глюкози, порушеною глікемією натще або підвищеним рівнем HbA1c), у яких спостерігається високий ризик маніфестації діабету та прогресування порушень, незважаючи на зміну способу життя.

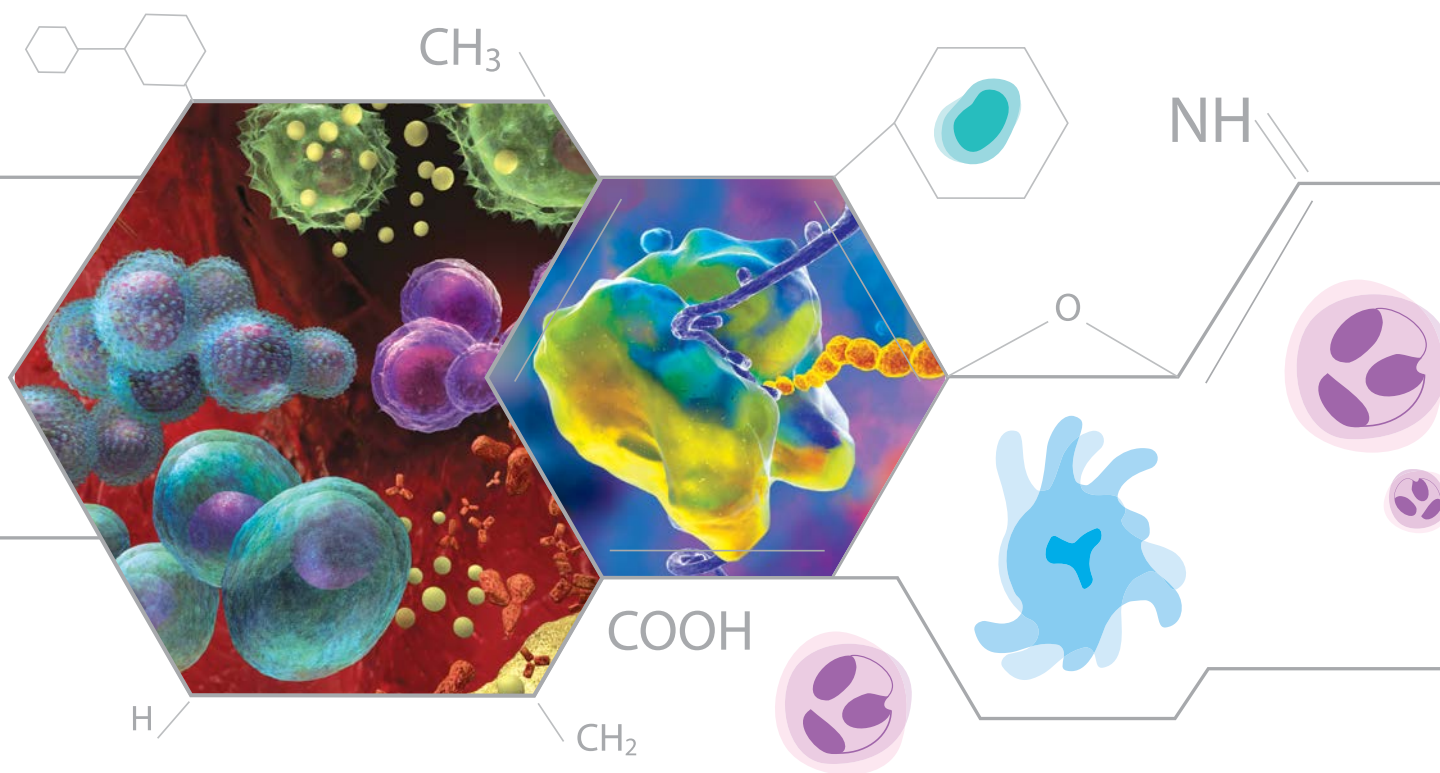
Лікування слід починати з 1 таблетки препарату Сіофор® XR 500 1 р/добу під час уживання їжі ввечері. Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза – Сіофор® XR 500 4 таблетки або Сіофор® XR 1000 2 таблетки (2000 мг метформіну) 1 р/добу під час уживання їжі ввечері.

Завдяки Сіофору XR українські лікарі мають у своєму розпорядженні ефективний, безпечний і доступний засіб для зниження ризику розвитку ЦД 2 типу.



ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ГРОПРИНОЗИН®

Склад. Діюча речовина: інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат.
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Код АТС J05A X05. **Показання:** лікування при зниженні або дисфункції клітинно- опосередкованого імунітету і клінічних симптомах, пов'язаних з такими захворюваннями: вірусні респіраторні інфекції, первинні й вторинні та імунодепресивні стани; інфекції, спричинені герпесвірусами: вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи; інфекції, спричинені цитомегаловірусом і вірусом Епштейна - Барр; генітальні бородавки (гострокінцеві кондиломи) — зовнішні ураження (за винятком періанальних ділянок та ділянок всередині анального каналу) - як монотерапія або як допоміжна терапія у складі місцевого чи хірургічного лікування; папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок, вульви і вагіни (субклінічні) або шийки матки; вірусний гепатит; тяжкий або ускладнений кір; підгострий склерозуючий паненцефаліт. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, загострення подагри, гіперурикемія. **Спосіб застосування та рекомендовані дози.** Лікарський засіб застосовувати перорально. Добова доза залежить від маси тіла і тяжкості захворювання, дозу розподіляють рівномірно протягом дня. Для полегшення ковтання таблетку можна подрібнити і розчинити у невеликій кількості рідини при застосуванні. Дорослі та пацієнти літнього віку: рекомендована доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 таблетка на 10 кг), зазвичай 3 г/добу (6 таблеток), максимальна доза — 4 г/добу (8 таблеток); застосовувати перорально, розподіливши рівномірно на 3–4 прийоми протягом дня. Діти віком від 1 року: доза становить 50 мг/кг маси тіла на добу (1 таблетка на 10 кг маси тіла для дітей з масою тіла до 20 кг; при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих). **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 2 (10 x 2) або по 5 (10 x 5) блістерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п.** № UA/6286/01/01. Інструкцію затверджено / Зміни внесені Наказом МОЗ України №1053 від 20.06.2022.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

ТОВ «Гедеон Ріхтер Україна»:

01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.gedeonrichter.com



GEDEON RICHTER

ЗМІСТ



ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Метформін і середземноморська дієта для профілактики діабету в пацієнтів з метаболічним синдромом: дослідження MeMeMe
П. Пасанісі, А. Оліверіо, І. Балдассарі та ін.5

Мірогабалін: світовий досвід використання новітнього габапентиноїду для лікування больової форми діабетичної нейропатії
П.П. Кравчун, Н.О. Кравчун, І.П. Дунаєва26-27, 30

Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні зв'язки та терапевтичні можливості28

Підводні камені в перебігу автоімунних захворювань щитоподібної залози
За матеріалами науково-практичної конференції «Підсумки року 2024»
Ю.В. Булдигіна29

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Екзокринна недостатність підшлункової залози: сучасний погляд на етіологію та замісну терапію..... 3
Європейські рекомендації UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, ESPCG (2025)

НЕФРОЛОГІЯ

Тіоктова кислота: перспективна фармакотерапія крізь призму хвороби нирок
Дж.Дж. Дагбарті та ін.24-25

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Стандарт медичної допомоги «Рак молочної залози»31

Порушення сну та жіноче безпліддя: систематичний огляд
Цз. Лі, Я. Хуанг, Ш. Сюй, Ін Ван 32-33

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Рекомендації щодо використання кортикостероїдів при сепсисі, гострому респіраторному дистрес-синдромі та негоспітальній пневмонії: фокусне оновлення 2024 року
D. Chaudhuri, A.M. Nei, B. Rochweg та ін.19-20

Синдром хронічної втоми: можливості патофізіологічної корекції
Т.Л. Можина 21-22

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ..... 7

Новини світової медицини.....34

Нікотинові паучі: визначення оптимального рівня нікотину для зменшення шкоди.....35

НОВИНИ МОЗ



НСЗУ представило план моніторингу лікарень щодо забезпечення пацієнтів безоплатними медичними препаратами

Голова Національної служби здоров'я України Наталія Гусак представила міністру охорони здоров'я України Віктору Ляшко покроковий план виконання рішення РНБО щодо перевірки наявності в лікарнях лікарських засобів і медичних виробів, передбачених стандартами лікування, які оплачуються в рамках програми медичних гарантій, отже, пацієнти мають отримувати їх безоплатно.

На початку зустрічі міністр Віктор Ляшко нагадав, що уряд уже доручив НСЗУ провести моніторинг медичних закладів, зокрема, щодо забезпечення безоплатності надання медичних послуг за такими пакетами:

- ♦ «Медична допомога при гострому мозковому інсульті»;
- ♦ «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями в стаціонарних та амбулаторних умовах»;
- ♦ «Хірургічні операції дорослим і дітям у стаціонарних умовах» стосовно проведення ендопротезування суглобів.

Відповідне доручення зазначено в постанові Кабінету Міністрів України від 22.12.2024 р. № 1503 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2025 році».

«Лише минулого тижня на гарячу лінію Міністерства охорони здоров'я України надійшло 122 звернення від громадян про те, що вони отримували списки лікарських засобів, які необхідно купити, щоб продовжити лікування. Бачимо, що значна частка цих звернень надходить від пацієнтів, які отримують лікування в онкологічних центрах; водночас саме ці лікарні мають найбільше залишків коштів на своїх рахунках. Практика, коли в пацієнта вимагають кошти за лікування, яке вже оплатила держава, є неприпустимою; ми будемо застосовувати всі доступні важелі, аби її викоринити. Тут є робота і для НСЗУ, і для правоохоронців. Укотре звертаюсь до всіх: якщо в лікарні вам видають папірець зі списком медикаментів або вимагають оплатити медичну послугу, передбачену відповідним пакетом НСЗУ, телефонуйте на гарячу лінію Міністерства охорони здоров'я України за телефоном 0 800 505 201 або на гарячу лінію НСЗУ 16-77. Ми знайдемо шляхи реагування. Пацієнт має отримувати безоплатно те, що покриває Програма медичних гарантій», – повідомив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Міністр Віктор Ляшко наголосив, що проведення НСЗУ моніторингу стану виконання договорів за програмою медичних гарантій стосовно забезпечення наявності та використання медичними закладами необхідного переліку лікарських засобів під час надання відповідних медичних послуг, визначеного галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я, є одним із заходів, передбачених рішенням РНБО України від 12.02.2025 р. «Про додаткові заходи щодо забезпечення доступності лікарських засобів для українців», що введено в дію Указом Президента України від 12.02.2025 р. № 82/2025.

Голова НСЗУ Наталія Гусак розповіла про розроблений план дій та заходи, зокрема:

- ▶ посилення роботи зі скаргами пацієнтів;
 - ▶ спільний моніторинг із пацієнтськими організаціями щодо оприлюднення лікарнями на своїх інформаційних ресурсах залишків лікарських засобів та їхнє оновлення;
 - ▶ візити міжрегіональних департаментів НСЗУ до медичних закладів із метою опитування пацієнтів. Якщо будуть установлені факти, коли пацієнта в тій чи іншій лікарні змушують купувати ліки власним коштом, оплати таким лікарням від НСЗУ можуть бути зупинені;
 - ▶ позапланові фактичні моніторингові візити до медичних закладів.
- Перелік лікарень для проведення позапланового фактичного моніторингу формуватиметься за результатами ризикоорієнтованої системи:
- рейтингування надавачів за % суми придбання та оприбуткування лікарських засобів (виробів медичного призначення для пакетів 3 та 5) від суми договору;
 - додаткове рейтингування надавачів за % благодійної допомоги, отриманої від пацієнта на своє лікування в натуральній та грошовій формах, від суми придбання й оприбуткування лікарських засобів (або виробів медичного призначення);
 - за потреби застосування додаткових критеріїв відбору: наприклад, кількість скарг тощо;
 - остаточний відбір надавачів визначатиметься за найгіршими показниками автоматичного моніторингу.

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

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, офіс 23з, 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, офіс 23з, E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство.

Гінекологія. Репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія.

Гематологія. Хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1932 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія.

Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія.

Ревматологія. Кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1656 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія.

Психіатрія. Психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія.

Алергологія. Риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія.

Травматологія. Інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія.

Нефрологія. Андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія.

Гепатологія. Колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України

В.П. Черних, д.ф.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Ідентифікатор медіа R30-05149

Передплатний індекс 35272

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

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

Марія Арєф'єва
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Редакція zu@health-ua.com
Відділ реклами та маркетингу zoya@health-ua.com
..... artemenko@health-ua.com

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

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник

Дизайн/верстка:

Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова
Світлана Бойко

Поштова адреса

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23з.

Телефон

+380 (95) 117-34-36

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

Газету віддруковано в ТОВ «ГАЛЬВЕС ТРЕЙД»,

03040, м. Київ, вул. Ломоносова, буд. 8.

Підписано до друку: березень 2025 р.

Замовлення № 0301325

Загальний наклад 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні виробники та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ① призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2025 РІК!



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35, офіс 23з,
E-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com

www.health-ua.com



ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Війна та серце: минуле, теперішнє, майбутнє
О.М. Радченко..... 36-37, 40-42

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
«Артеріальна гіпертензія» (2024): основні акценти й оновлення
За матеріалами майстер-класу «Серцево-судинні захворювання і коморбідність – погляд експертів різних спеціальностей»
Л.А. Міщенко 47, 51

Раміприл: не всі ІАПФ створені однаковими 49

Сучасний вибір діуретика в комбінованій терапії пацієнта
з артеріальною гіпертензією
За матеріалами І Симпозіуму з міжнародною участю «Можливості та досягнення сучасної фармакотерапії у клініці внутрішньої медицини»
Т.М. Соломенчук 50-51

Перспективи застосування серратіопептидази
при серцево-судинних захворюваннях 52

РЕВМАТОЛОГІЯ

Патологія стопи. Ревматологічні аспекти
За матеріалами майстер-класу Ukrainian Family Medicine Forum 2025
Є.Д. Єгудіна..... 38-39

Комплексний підхід до здоров'я суглобів:
сучасні стратегії підтримки..... 43

Подагра та гіперурикемія: фактори ризику,
супутні захворювання, сучасні стратегії лікування
Є.Д. Єгудіна..... 44-45

Саркопенія: епідеміологія, критерії визначення,
виклики в діагностиці та лікуванні
За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Захворювання кістково-м'язової системи та вік»
А.С. Мусієнко 46

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Дослідження ефективності препарату Полідекса з фенілефрином
у комплексній терапії пацієнтів із гострим бактеріальним
риносинуситом
Б.Н. Біль, Я.С. Начеса, Л.В. Назаренко 10-11

Оториноларингологія • Дайджест..... 12

Цинабсин: відчутний внесок в арсенал засобів
лікування риносинуситу..... 13

Досвід застосування спрею Спарклін після хірургічного втручання
на структурах носової порожнини
І.В. Березнюк, А.В. Зайцев 16-17

Рациональна терапія гострого синуситу в умовах зростання
антибіотикорезистентності..... 23

МОВОЮ ЦИФР І ФАКТІВ

Втрата слуху та роль надавачів медичної допомоги 14-15



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал

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



Ми у соцмережах:

-  @MedicnaGazetaZdorovaUkraini
-  t.me/HealthUAcom
-  @healthUAcom



реклама

2025
ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

20-22 ТРАВНЯ
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)



- ЗА ПІДТРИМКИ:
- Міністерства охорони здоров'я України
 - Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
 - Управління охорони здоров'я ЛМР



- В РАМКАХ ВИСТАВКИ:
- VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

- В РАМКАХ ФОРУМУ:
- науково-практичні конференції;
 - фахові школи;
 - майстер-класи;
 - демонстрації нових технологій, матеріалів

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galeexpo.com.ua/galmed/
facebook.com/Lviv.Medical.Forum/
www.instagram.com/galmed.lviv

реклама

Б.Н. Біль, к.м.н., доцент, заслужений лікар України, керівник Міського науково-практичного центру ендоскопічної риноларингології, завідувач отоларингологічного відділення КНП «КМКЛ № 9»;
Я.С. Начеса, лікар-отоларинголог; Л.В. Назаренко, КНП «КМКЛ № 9», м. Київ



Б.Н. Біль

Дослідження ефективності препарату Полідекса з фенілефрином у комплексній терапії пацієнтів із гострим бактеріальним риносинуситом

Швидкий розвиток фармацевтичної та технічних галузей дозволяє створювати ефективні топічні форми медикаментозних засобів, які легко вводяться, мають високу концентрацію у вогнищі патологічного процесу та незначний системний вплив. Через анатомічну будову та постійний контакт із патогенами отоларингологічні органи найбільш схильні до виникнення вірусних і бактеріальних інфекцій, проте ті самі фактори відкривають можливості для використання різноманітних препаратів місцевої дії у формі спреїв або крапель у разі наявності цих захворювань [1, 6-8]. Окрім уже зазначених класичних вимог до місцевих препаратів, для створення компласнсу з пацієнтами краще використовувати комбінацію всіх необхідних діючих речовин в одному флаконі. Ймовірність того, що пацієнт буде, згідно з призначенням, регулярно використовувати один спрей, є набагато вищою, ніж вірогідність застосування ≥ 2 різних флаконів, що підвищує ефективність лікування [4].

Таким вимогам відповідає препарат Полідекса з фенілефрином, який рекомендований для використання при гострих риносинуситах. Комбінація двох антибактеріальних компонентів, деконгестанту та інтраназального глюкокортикоїду дозволяє використовувати його як при поствірусних риносинуситах із метою профілактики бактеріальних ускладнень, так і при гострих бактеріальних риносинуситах у комбінації з системним антибактеріальним засобом для лікування [1, 2, 5].

Мета

Оцінити ефективність та безпечність використання комбінації неоміцину сульфату 6500 МО/мл, поліміксину В сульфату 10000 МО/мл, дексаметазону натрію метасульфобензоату 0,25 мг/мл, фенілефрину гідрохлориду 2,5 мг/мл у складі назального спрею Полідекса з фенілефрином у комплексній терапії пацієнтів із гострим бактеріальним риносинуситом.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі отоларингологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 9» упродовж грудня 2024 – лютого 2025 року. У випробуванні взяли участь 50 пацієнтів із діагнозом гострого бактеріального риносинуситу, які перебували на амбулаторному лікуванні.

Діагноз установлений за критеріями, зазначеними в уніфікованому клінічному протоколі [3], тобто наявність щонайменше 3 симптомів із таких:

- виділення з порожнини носа (переважно з одного боку) й одночасна наявність слизових або гнійних

виділень у носовій порожнині (за риноскопії);

- значний локальний біль (переважно односторонній);
- гарячка ($>38^{\circ}\text{C}$);
- підвищення ШОЕ / рівня С-реактивного білка;
- двофазність захворювання (поява погіршення після першої, тобто легшої фази захворювання).

Пацієнтів рандомізували методом випадкових чисел на дві групи. Основна група складалася із 30 хворих (16 жінок і 14 чоловіків), середній вік становив $36\pm 5,5$ року; контрольна група мала 20 пацієнтів (11 жінок, 9 чоловіків), середній вік – $37\pm 4,5$ року; групи були репрезентативними за статтю й віком ($p>0,05$). Основна група отримувала антибактеріальну емпіричну терапію першого ряду (пацієнти не мали гіперчутливості до β -лактамних антибіотиків в анамнезі) – амоксицилін/клавуланат 875/125 мг 2 р/добу впродовж 7 днів, промивання носу сольовим розчином щонайменше 4 р/добу та назальний спрей Полідекса з фенілефрином

(по 1 вприскуванню в кожен ніздрю 4 р/добу протягом 5 днів із можливістю продовження до 7 днів за призначенням лікаря). Контрольна група хворих отримувала аналогічну терапію антибактеріальним засобом і сольовим розчином, а також застосовувала спрей з мометазоном 50 мкг/дозу (по 2 вприскування в кожен ніздрю 2 р/добу 7 днів).

Первинний огляд передбачав збір скарг та анамнезу; виключення «загрозливих» симптомів гострого бактеріального риносинуситу (періорбітальний набряк / гіперемія, зміщення очного яблука, двоїння в очах, офтальмоплегія, зниження гостроти зору, виражений головний біль у лобній ділянці (одно- чи двобічний), припухлість у ділянці лоба, менінгеальні або неврологічні ознаки), які потребують госпіталізації; отоларингологічний огляд: риноскопію, орофарингоскопію, отоскопію; аналіз крові з лейкоцитарною формулою і визначенням С-реактивного білка. Комп'ютерна томографія приносових синусів проводилася лише 3 хворим, котрі потребували уточнення

діагнозу. Для самооцінки тяжкості симптомів використовувалася візуально-аналогова шкала (ВАШ) – відрізок завдовжки 10 см, де 0 см – симптом не становить труднощів, 10 см – становить неймовірні труднощі; за результатами можна оцінити ступінь прояву ознаки: легкий (0-3 см), помірний (3-7 см) і тяжкий (7-10 см). Для подальшої інтерпретації та статистичного аналізу пацієнтів попросили оцінити за цією шкалою кожен із таких критеріїв окремо:

- закладеність носа;
- головний біль;
- біль у ділянці обличчя;
- зміна нюху;
- виділення з носа;
- чхання;
- симптоми загальної інтоксикації.

Повторні огляди з метою оцінки стану пацієнтів і корекції лікування (за потреби) проводилися на 3-й, 5-й, 7-й дні захворювання.

Всі хворі розуміли суть випробування й добровільно брали в ньому участь, крім того, їх попередили про ризики виникнення побічних реакцій та дії у разі їхнього виникнення.

Таблиця 1. Результати оцінки вираженості симптомів гострого бактеріального риносинуситу за ВАШ

Діагностичний критерій	1-й день		3-й день		5-й день		7-й день	
	основна група (n=30)	контрольна група (n=20)	основна група (n=30)	контрольна група (n=20)	основна група (n=30)	контрольна група (n=20)	основна група (n=30)	контрольна група (n=20)
Закладеність носа, бали (M $\pm$ m)	8,1 $\pm$ 2,51	8,2 $\pm$ 2,44	5,9 $\pm$ 2,12*	7,2 $\pm$ 2,93	2,3 $\pm$ 0,52*	4,9 $\pm$ 0,89	0,5 $\pm$ 0,05*	1,6 $\pm$ 0,22
Головний біль, бали (M $\pm$ m)	7,2 $\pm$ 2,03	7,1 $\pm$ 2,19	4,2 $\pm$ 0,97	4,3 $\pm$ 1,14	1,9 $\pm$ 0,44	2,3 $\pm$ 0,37	1,0 $\pm$ 0,32	1,1 $\pm$ 0,29
Біль у ділянці обличчя, бали (M $\pm$ m)	6,4 $\pm$ 1,96	6,4 $\pm$ 1,91	4,1 $\pm$ 1,52	4,5 $\pm$ 1,72	2,1 $\pm$ 0,25	2,4 $\pm$ 0,54	0,5 $\pm$ 0,04	0,7 $\pm$ 0,06
Зміна нюху, бали (M $\pm$ m)	7,8 $\pm$ 2,54	7,7 $\pm$ 2,67	3,3 $\pm$ 0,85*	5,6 $\pm$ 2,73	1,1 $\pm$ 0,23*	2,3 $\pm$ 0,41	0,3 $\pm$ 0,02*	1,2 $\pm$ 0,18
Виділення з носа, бали (M $\pm$ m)	9,0 $\pm$ 1,17	9,1 $\pm$ 0,93	4,9 $\pm$ 1,53*	6,7 $\pm$ 2,34	1,2 $\pm$ 0,14*	2,3 $\pm$ 0,36	0,5 $\pm$ 0,11*	1,2 $\pm$ 0,34
Чхання, бали (M $\pm$ m)	6,5 $\pm$ 1,56	6,4 $\pm$ 1,14	2,3 $\pm$ 0,55	3,1 $\pm$ 0,98	1,0 $\pm$ 0,08	1,2 $\pm$ 0,29	0,2 $\pm$ 0,05	0,3 $\pm$ 0,12
Симптоми загальної інтоксикації, бали (M $\pm$ m)	9,3 $\pm$ 0,78	9,4 $\pm$ 1,12	5,3 $\pm$ 1,38	6,2 $\pm$ 2,03	2,3 $\pm$ 0,64	2,8 $\pm$ 0,58	1,0 $\pm$ 0,23	1,1 $\pm$ 0,30
Всього, бали (M $\pm$ m)	54,2 $\pm$ 5,23	54,4 $\pm$ 6,11	30,5 $\pm$ 3,45*	37,6 $\pm$ 3,16	11,9 $\pm$ 3,50*	17,9 $\pm$ 4,25	4 $\pm$ 1,25*	7,1 $\pm$ 2,48*

Примітки: * $p<0,05$ порівняно з контрольною групою. Лікування: основна група – амоксицилін/клавуланат 875/125 мг 2 р/добу 7 днів, промивання носа сольовим розчином, спрей Полідекса з фенілефрином 4 р/добу 5-7 днів; контрольна група – амоксицилін/клавуланат 875/125 мг 2 р/добу 7 днів, промивання носа сольовим розчином, спрей з мометазоном 2 р/добу 7 днів.

Статистичний аналіз проводився з метою оцінки результатів за ВАШ на 1-й, 3-й, 5-й і 7-й дні, а також загальної тривалості захворювання. Використовувалося програмне забезпечення STATISTICA (v. 13.3) для опису даних – середнє арифметичне (М), а також визначення стандартної похибки (m) для порівняння критеріїв непараметричної статистики Манна – Уїтні, крім того, точний тест Фішера. Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Перед початком лікування в усіх пацієнтів підтвердили бактеріальний генез захворювання; в загальному аналізі крові спостерігалися лейкоцитоз і підвищення ШОЕ в 42 (84%) хворих, підвищення температури тіла ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) – у 45 (90%) осіб, наявність при риноскопії виділень у всіх 50 (100%) пацієнтів. Під час першого звернення різниці у вираженості симптомів у групі порівняння не було виявлено. З другого візиту (на 3-й день захворювання) спостерігалася тенденція до меншої вираженості симптомів в основній групі порівняно з контрольною, яка продовжується і в подальші дні. Найбільша різниця у вираженості симптомів, яка підтверджується і статистично, спостерігається в місцевих проявах захворювання, що вказує на ефективність місцевої дії спрею Полідекса з фенілефрином (табл. 1).

Окрім того, загальна середня кількість балів також була достовірно нижчою з 3-го дня захворювання: $30,5 \pm 3,45$ і $37,6 \pm 3,16$ бала, $11,9 \pm 3,5$ та $17,9 \pm 4,25$ бала, $4 \pm 1,25$ і $7,1 \pm 2,48$ бала відповідно ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що в основній групі необхідність продовження застосування спрею Полідекса з фенілефрином ще на 2 дні по 1 вприскуванню 3 р/день виникла лише в 3 (10%) хворих, що свідчить про доцільність стандартного курсу лікування протягом 5 днів.

На рисунках 1-3 представлено графіки покращення основних місцевих симптомів – закладеності носа, ринореї та зміни нюху в групах порівняння ($p < 0,05$ з 3-го дня).

Середня тривалість захворювання також відрізнялася в групах порівняння і була достовірно нижчою в основній групі – $5,1 \pm 1,2$ та $6,5 \pm 1,4$ днів відповідно ($p < 0,05$). 73% пацієнтів основної групи спостерігали, що відчувають себе здоровими на 5-й день захворювання; водночас у контрольній групі таких осіб було лише 45%. Схожа тенденція спостерігалася із 4-го дня захворювання і вирівнялася лише на 7-й день, коли лікування закінчувалося в обох групах.

Динаміка одужання представлена в таблиці 2.

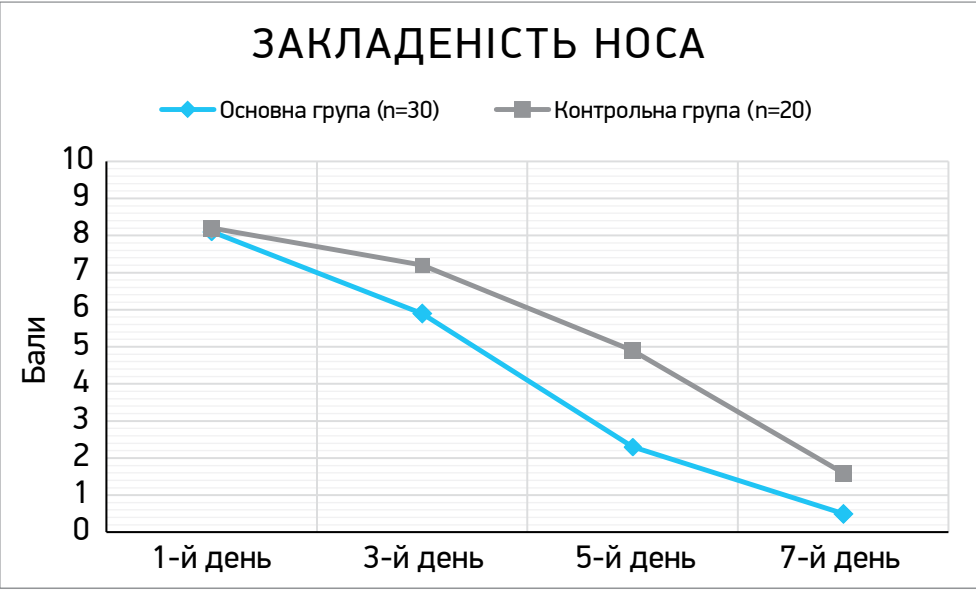


Рис. 1. Результати оцінювання закладеності носа за ВАШ у групах порівняння

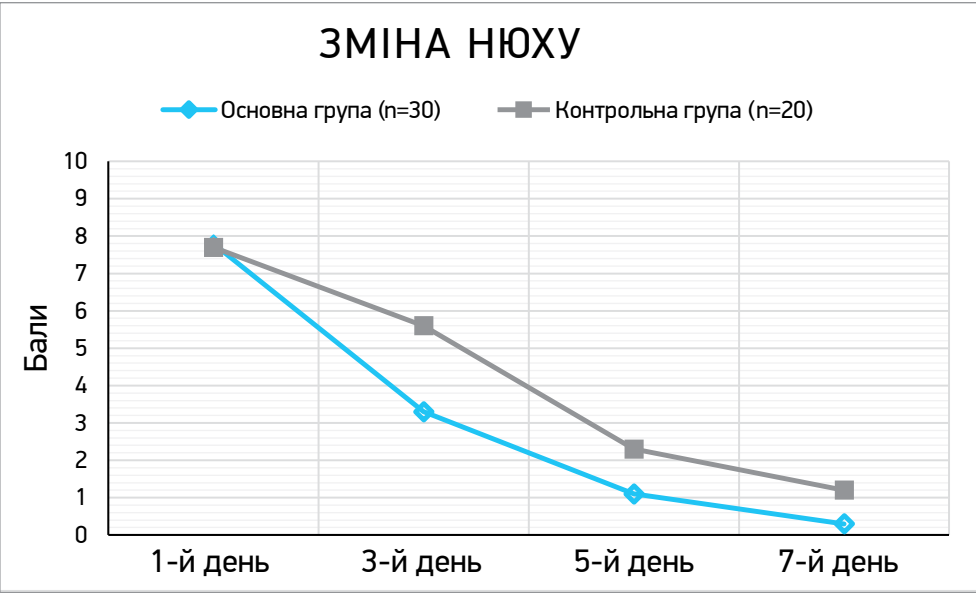


Рис. 2. Результати оцінювання погіршення нюху за ВАШ у групах порівняння

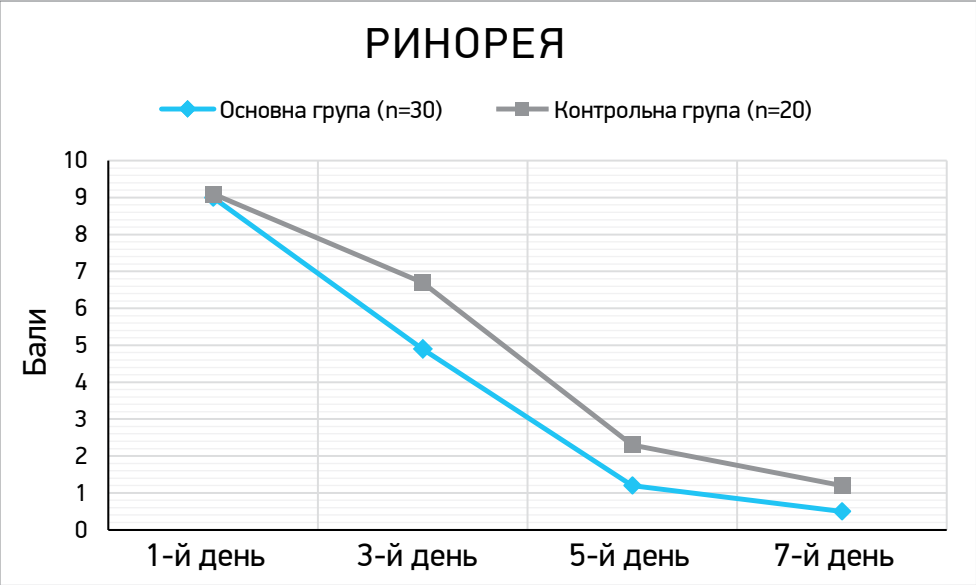


Рис. 3. Результати оцінювання виділень з носа за ВАШ у групах порівняння

Таблиця 2. Частка пацієнтів, які вважали себе здоровими на 4-7-й день лікування в групах порівняння		
День захворювання	Частка пацієнтів, що вважали себе здоровими	
	основна група (n=30), % (n)	контрольна група (n=20), % (n)
4-й день	33% (10)	25% (5)
5-й день	73% (22)*	45% (9)
6-й день	93% (28)*	70% (14)
7-й день	100% (30)	95% (19)

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Побічних ефектів під час проведеного лікування не виникло в жодного з хворих обох груп, що свідчить на користь безпечності використання обох комбінацій для лікування гострого бактеріального риносинуситу.

Основна група, котра використовувала в терапії спрей Полідекса з фенілефрином, показала кращі результати як у редукції симптомів (особливо місцевих), так і в загальній тривалості лікування. Це може бути пов'язано з декількома факторами.

По-перше, комбінація інтраназального кортикостероїду – дексаметазону натрію метасульфобензоату з деконгестантом – фенілефрину гідрохлоридом дозволяє одночасно зменшити набряк слизової оболонки за рахунок як судинного компонента, так і блокування прозапальних цитокінів. Це створює передумови для швидкого відновлення дренажу пазух та адекватної санації приносних синусів.

Окрім того, це пришвидшує потрапляння інших двох компонентів до основного вогнища інфекційного процесу. По-друге, при поєднанні двох антибіотиків – поліміксину В сульфату та неоміцину сульфату – розширюється спектр антимікробної дії щодо більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, які спричиняють інфекційно-запальні захворювання носової порожнини та придаткових пазух носа. Спрей Полідекса з фенілефрином забезпечує бактерицидну дію проти 24 збудників: *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Moraxella*, *P. aeruginosa*, *Salmonella*, *Shigella*, *S. maltophilia*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Met-S Staphylococcus*, *B. catarrhalis*, *Campylobacter*, *H. influenzae*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Yersinia*, *Pasteurella* [2, 5]. Використання топічних антибактеріальних засобів дозволяє створити високу їхню концентрацію місцево, що ефективно діє на збудників гострого бактеріального риносинуситу, проте не чинить вираженої системної дії, а це є величезною перевагою через відсутність нефро- та гепатотоксичності.

Компоненти спрею Полідекса з фенілефрином мають синергію, потенціюють дію один одного і можуть сприяти швидшому мікробіологічному одужанню, а також зменшенню вираженості місцевих симптомів – закладеності носа, ринореї, погіршенню нюху та місцевого болю. Поєднання цих факторів дозволяє досягти основної мети лікування – швидшого одужання з мінімальними побічними ефектами для організму.

Висновки

Використання препарату Полідекса з фенілефрином, який містить комбінацію неоміцину сульфату, поліміксину В сульфату, дексаметазону натрію метасульфобензоату, фенілефрину гідрохлориду, є ефективним у комплексному лікуванні гострих бактеріальних риносинуситів.

За рахунок швидкого зменшення вираженості місцевих симптомів і пришвидшення одужання спрей Полідекса з фенілефрином ефективно та безпечно доповнить системну антибактеріальну терапію в пацієнтів із гострим бактеріальним риносинуситом.

Полідекса з фенілефрином, спрей назальний, розчин. Власник реєстраційного посвідчення: Лабораторії Бушара Рекордати, Франція.

Список літератур і знаходиться в редакції.

Зниження або втрата слуху, на думку дослідників, є одним із предикторів хвороби Паркінсона

Згідно з дослідженнями, проведеними спеціалістами Університету Ланкастера у Великій Британії, між порушеннями слуху та підвищеним ризиком розвитку хвороби Паркінсона (ХП) є зв'язок. Це одне з перших досліджень, під час проведення якого вивчали те, чи можуть сенсорні порушення, як-от втрата слуху, підвищувати ризик нейродегенеративної патології або бути раннім предиктором, тобто прогностичним чинником. ХП – це виснажливе нейродегенеративне захворювання з характерними руховими порушеннями, ригідністю, тремором і брадикінезією. Патологія уражає ≈10 млн людей у всьому світі; вона розвивається на тлі втрати нейронів, що продукують дофамін – нейромедіатор, відповідальний за контроль руху.

Вчені проаналізували UK Biobank – біомедичну базу даних, що містить докладну інформацію про здоров'я пів мільйона учасників з усієї Великої Британії. Для досліджень використали дані 159 395 осіб, які раніше проходили перевірку слуху та не мали ХП на момент оцінки. За середній період спостереження, що склав 14 років, у 810 учасників згодом діагностували ХП. Під час аналізу виявлено підвищення ризику розвитку ХП на 57% через зниження слуху на кожні 10 децибел від початкового рівня (норма становить від 0 до 25 децибел).

Керувала дослідженням докторка Меган Рідман, яка зазначає: «Такі висновки неймовірно важливі. По-перше, це одне з перших досліджень, під час проведення котрих вивчають, як порушення слуху можуть збільшити ризик розвитку ХП або бути ранньою ознакою хвороби. По-друге, як свідчать наші результати, втрата слуху тісно пов'язана із ХП, тому під час діагностики та подальшого спостереження наші висновки можуть бути корисними...». Хоча точно незрозуміло, чи є зв'язок між ХП і втратою слуху причинно-наслідковим або спостерігається лише кореляція, вчені планують це з'ясувати. Ключовий висновок для лікарів – посилений нагляд за хворими з порушеннями слуху й регулярна діагностика і перевірка симптомів ХП (щонайменше 2 із 3 ключових – тремор, гіпокінезія, ригідність м'язів).

Джерело: [https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(24\)01231-8/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(24)01231-8/fulltext).

Дослідники виробляють трансплантати, які копіюють людське вухо

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

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

Один зі способів створити природнішу заміну вуха – використати хондроцити – клітини, які утворюють хрящ. У попередніх дослідженнях керівник відділу пластичної та реконструктивної хірургії Джейсон Спектор і його колеги використовували хондроцити тваринного походження для створення каркаса з колагену – ключового компонента хряща. На початкових стадіях розроблення ці трансплантати розвивалися успішно, проте із часом чітка топографія вуха – виступи, вигини та завитка – була втрачена, оскільки під час роботи клітини тягнуть сплетену білкову матрицю. В результаті вухо стиснулося і зменшилося наполовину.

Щоб вирішити цю проблему, Спектор і його команда використовували стерилізований хрящ тваринного походження, оброблений для видалення всього, що могло спричинити імунне відторгнення. Хрящ було завантажено в спеціальні складні пластикові каркаси у формі вух, створені на 3D-принтері на основі даних пацієнта. Маленькі шматочки хряща діють як внутрішні зміцнення для утворення нової тканини в каркасі. Як арматура, вони зміцнюють трансплантат і запобігають деформаціям.

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

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

Здобутки телепсихології: застосунок, який допоможе навчити мозок долати шум у вухах

Шум у вухах є поширеним явищем; через нього страждає кожна четверта людина. Здебільшого його відчувають літні люди, але він може з'явитися і в дітей. У деяких такий стан минає без значного впливу на життя. Для інших це може бути виснажливим, тобто впливати на слух, настрій, концентрацію,

сон, а в тяжких випадках – спричиняти постійну тривогу чи депресію; ≈1,5 млн людей в Австралії, 4 млн у Великій Британії та 20 млн у США мають сильний шум у вухах.

Одне з найпоширеніших уявлень про шум у вухах полягає у тому, що з ним нічого не можна вдіяти, тобто просто потрібно із цим навчитися жити. Це хибна теза. Професійна допомога тих, хто має досвід лікування шуму у вухах, може зменшити страх і занепокоєння, пов'язані з постійним звуком, який відчувають пацієнти. Відомо, що когнітивно-поведінкова терапія допомагає людям із шумом у вухах, але для цього потрібен навчений психолог, послуги якого можуть бути тривалими, важкодоступними та дорогими.

Дослідники вирішили створити застосунок, який стане доступним та ефективним інструментом для багатьох, хто страждає через шум у вухах і потребує підтримки. MindEag базується на дослідницькій роботі міжнародної мультидисциплінарної групи, що складається з аудіологів, психологів і ЛОР-терапевтів, під керівництвом доктора Фабріса Барді з Університету Окленда. Завдання MindEag – допомогти людям навчитися зосереджуватися за допомогою тренувальних програм, об'єднуючи розум та тіло для придушення гормонів стресу й реакцій, крім того, зменшуючи увагу мозку на шуми у вухах. Застосунок використовує комбінацію когнітивно-поведінкової терапії, вправ на уважність і релаксацію, а також звукової терапії, щоб допомогти тренувати реакцію мозку. Звук, який сприймають хворі, тьмяніє на задньому плані та стає менш виснажливим. У дослідженні, яке провели лікарі, ⅔ користувачів програми помітили покращення через 16 тиж. Цей період було скорочено до 8 тиж, коли хворі додатково мали доступ до онлайн-психолога. Нині застосунок доступний для завантаження в багатьох регіонах світу; науковці працюють над розширенням мов та інших методів допомоги.

Дослідники розповідають про причини виникнення шуму у вухах. Ще до нашого народження мозок вчиться відфільтровувати звуки, які ми вважаємо несуттєвими, наприклад напрочуд гучний звук крові, що тече повз вухо. Коли ми ростемо, мозок далі вчиться фільтрувати шуми навколишнього середовища, як-от жвава дорога, кондиціонер або партнер, який спить. Проте в деяких людей нервова система не може не зосереджуватися на зайвих звуках, що змушує організм відчувати стрес. Звук сприймається як неприємний, дратівливий або нав'язливий шум, який неможливо вимкнути. Це стимулює реакцію «бийся або тікай» і є особливо характерним для звуків, які ми асоціюємо з негативним попереднім досвідом. Із доказових методів лікування цієї проблеми виокремлюють когнітивно-поведінкову терапію.

Джерело: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fauot.2023.1302215/full>.

Новий препарат надтривалої дії допомагає у лікуванні хронічного риносинуситу із назальними поліпами

Хронічний риносинусит із назальними поліпами (ХРСЗНП) є запальним захворюванням слизової оболонки носа та приносних пазух, яке триває >12 тиж і супроводжується утворенням поліпів – доброякісних розростань слизової оболонки. Такий стан зумовлює постійну закладеність носа, тиск у пазухах, втрату нюху та рецидивувальні інфекції. Сучасні методи лікування рекомендують використання інтраназальних кортикостероїдів, короточасне застосування системних кортикостероїдів під час загострення симптомів і хірургічне видалення носових поліпів.

Запалення носа та приносних пазух спричинене дією декількох цитокінів, у т. ч. інтерлейкіну-5 (IL-5). Біологічні препарати, як-от меполізумаб (анти-IL-5), дупілумаб (анти-IL-4Rα) й омалізумаб (анти-IgE), є ефективними для зменшення симптомів і запалення, але потребують частого введення (від 2 до 4 тиж). Депекомімаб – це біологічний препарат надтривалої дії проти IL-5, який має тривалий період напіврозпаду, що забезпечує тривале інгібування IL-5 і введення засобу лише 2 р/рік.

ANCHOR-1 і ANCHOR-2 – це перші широкомасштабні випробування депекомімабу в пацієнтів із ХРСЗНП. Учені оцінювали ефективність і безпеку 100 мг підшкірного введення препарату кожні 26 тиж. Загалом було зареєстровано 528 учасників дослідження зі 190 клінічних центрів у 16 країнах Європи та Америки. Їхній мінімальний вік – 18 років; вони мали неконтрольований ХРСЗНП і раніше зазнавали хірургічного втручання або системно застосовували кортикостероїди. Учасників рандомно та порівну розподілили для отримання депекомімабу чи плацебо.

Результати випробувань демонструють, що депекомімаб значно знижує симптоми назальної обструкції, водночас залишаючись абсолютно безпечним. Хоча ефективність препарату відповідає доступним засобам, курс застосування 2 р/рік пропонує менш обтяжливу альтернативу для пацієнтів. Зараз дослідники очікують на отримання дозволу для застосування препарату від органів регулювання.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)00197-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00197-7/abstract).

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Цинабсин: відчутний внесок в арсенал засобів лікування риносинуситу

Риносинусит (РС) – частий супутник респіраторних інфекцій, який негативно впливає на якість життя, знижує працездатність, чинить навантаження на систему охорони здоров'я (Fokkens et al., 2020). Хворі на РС становлять приблизно 30% від загальної кількості оториноларингологічних пацієнтів. Їхня кількість постійно зростає через тенденцію до ослаблення місцевої та системної імунної відповіді, збільшення випадків алергічних реакцій, зростання антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, що сприяє необхідності використання дієвих засобів для ефективного лікування цієї категорії пацієнтів. 4-6 квітня 2024 р. у м. Токіо (Японія) відбувся конгрес ISIAN & IRS 2024, в рамках якого 5 квітня 2024 р. проведено міжнародний симпозиум Alpen Pharma Group, де провідні оториноларингологи світу представили нові дані, засновані на принципах доказової медицини, щодо ефективності та безпеки застосування препарату Цинабсин у лікуванні пацієнтів із гострим (ГРС) і хронічним РС (ХРС).

РС у дорослих – це запалення носа й приносних пазух, що характеризується наявністю щонайменше двох симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа, або виділення з носа із чи без відчуття болю / тиску в обличчі з можливим зменшенням чи втратою нюху (Fokkens et al., 2020). Згідно з Позиційним документом Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) щодо РС і назальних поліпів, слизові оболонки носа є продовженням слизової оболонки пазух, тому певний ступінь запалення пазух супроводжує кожен випадок риніту, який слід називати точніше – РС (Fokkens et al., 2005).

За різними даними, ХРС уражає 5-12% населення планети. Він також становить серйозну проблему для здоров'я, оскільки може спровокувати розвиток орбітальних або внутрішньочерепних ускладнень (Fokkens et al., 2020). Основними проявами захворювання є порушення носового дихання, виділення з носа та головний біль. Запальний процес у приносних пазухах порушує функцію нижніх дихальних шляхів і негативно впливає на серцево-судинну систему. Потенційні ускладнення ХРС передбачають поширення збудників венозними судинами до внутрішньочерепних структур ока, головного мозку, мозкових оболонок і кісток черепа, утворення абсцесів. Вони трапляються надзвичайно рідко, але є серйозними та небезпечними для життя (Ito et al., 2004; Gladush et al., 2000). Отже, через свою високу поширеність РС – це значна соціально-економічна проблема. Останніми роками спостерігається зміна етіологічних факторів РС: з'являються нові збудники захворювання, які мають високу стійкість до антибіотиків.

Співвідношення між ГРС і ХРС становить 5:1, однак сьогодні спостерігається тенденція до зростання хронічних форм (Garashchenko, 2002; Gladush et al., 2000; Piskunov et al., 2003). На жаль, є значна кількість пацієнтів, які вчасно не звертаються до лікаря, займаючись самолікуванням або дотримуючись сумнівних порад. За появи перших ознак захворювання (нежить, висока температура, головний біль, риніт) деякі пацієнти розпочинають прийом антибіотиків. Нерідко недотримання рекомендацій щодо дозування та тривалості лікування може зумовити розвиток алергічних реакцій, дисбактеріоз, стійкість до антибіотиків. Інші хворі розпочинають інтенсивне застосування судинозужувальних засобів. На початку вони сприяють полегшенню носового дихання, але із часом можуть спричинити виникнення толерантності та сприяти переходу захворювання в хронічну форму.

Лікування РС зазвичай спрямоване на усунення секреторного застою в синусах і відновлення мукоциліарного кліренсу. Із цією метою часто застосовуються теплі глюкокортикостероїди; за потреби – в поєднанні з додатковими засобами, як-от теплова обробка, інгаляції тощо. Крім того, продемонстровано ефективність застосування різних фітотерапевтичних засобів (Fokkens et al., 2005) окремо (Federspil et al., 1997), а також як допоміжна терапія (Neubauer & Marz, 1994). Інші ліки, які часто використовуються на практиці, мають суперечливу користь. Значним недоліком протинабряжкових крапель для носа є те, що вони не досягають слизової оболонки пазух. Докази ефективності лікування муколітиками (як при ГРС, так і при ХРС) відсутні (Fokkens et al., 2005). Згідно з рекомендаціями ЕААСІ, антибіотики слід призначати лише через 5 днів хвороби чи в тяжких випадках (Fokkens et al., 2005), оскільки їх неможливане призначення поглиблює проблему антибіотикорезистентності (Kim et al., 2006).

На сьогодні неіндивідуалізоване гомеопатичне лікування (НІГЛ, non-individualised homeopathic treatment, NIHT), тобто застосування комплексних гомеопатичних лікарських засобів, які апробовано у рандомізованих контрольованих дослідженнях за стандартами доказової медицини, є підходом, спрямованим насамперед на активацію механізмів саморегуляції, а отже – підвищення захисних сил організму та його здатності до самовідновлення. Спеціалістам у галузі медицини необхідно чітко розуміти принципів різниці між класичною гомеопатією, тобто застосуванням фахівцями-гомеопатами препаратів, які підбираються індивідуально,

і сучасною концепцією NIHT (Mathie et al., 2017; 2019). Це лікування є ефективним, а також добре переноситься за різноманітних гострих і хронічних захворювань.

Вплив Цинабсину на патогенез РС

Лікування РС може бути успішним і ефективним лише за умови забезпечення терапевтичного ефекту, спрямованого на всі ланки патологічного процесу. Зазвичай залучення лікарських засобів різних видів забезпечує поєднання етіотропної, патогенетичної та симптоматичної дії. Однак більшість із них не можуть впливати на весь спектр ознак і симптомів, а окремі компоненти патогенезу РС залишаються недоторканими, тому надають лише частковий ефект.

Одним з найбільш потенційних засобів патогенетичного лікування РС є Цинабсин – натуральний комплексний препарат, створений саме для лікування РС, що містить компоненти мінерального (*Cinnabaris*, *Kalium bichromicum*) та рослинного (*Echinacea*, *Hydrastis*) походження. Цинабсин виробляється в Німеччині відповідно до європейських стандартів GMP, офіційно зареєстровано в ЄС як лікарський засіб та широко застосовується для патогенетичного лікування РС ЛОР-спеціалістами, педіатрами та лікарями загальної практики відповідно до концепції NIHT у десятках країн світу.

РС має поліетіологічне походження і широке розмаїття клінічних проявів. У більшості випадків вони виникають унаслідок гострих респіраторних вірусних інфекцій, що супроводжуються порушенням місцевої та системної імунної відповіді, зміною реологічних властивостей назального секрету і мукоциліарного кліренсу, набряком слизової оболонки носа. Завдяки унікальній комбінації природних компонентів Цинабсин є одним із дієвих лікарських засобів, здатних впливати одночасно на основні ланки патогенезу РС і усувати весь симптомокомплекс, пов'язаний із запаленням слизової оболонки носа та приносних пазух. Цинабсин відновлює носове дихання та дренаж приносних пазух за рахунок протинабряжкової дії, розріджує густий носовий секрет, нормалізує мукоциліарний кліренс, позитивно впливає на реакції імунітету, особливо місцевого характеру (Garashchenko, 2002).

Докази ефективності Цинабсину для лікування РС

Ефективність і переносимість препарату Цинабсин для лікування ГРС та ХРС досліджено та доведено в численних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) за стандартами доказової медицини (рівень доказовості Ib). Так, результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження продемонстрували, що на тлі лікування Цинабсином скарги зникли в 90,3% пацієнтів і ще у 8,3% спостерігалось покращення, тоді як у групі плацебо скарги залишилися без змін або погіршилися у 88,9% хворих. Лише в одного пацієнта з групи плацебо була зареєстрована побічна подія. РКД продемонструвало, що ефективність Цинабсину достовірно відрізняється від плацебо ($p < 0,0001$). Результати цього РКД свідчать про те, що Цинабсин є ефективним та цілком безпечним лікарським засобом лікування ГРС (Friese et al., 2007).

В іншому РКД досліджували ефективність та переносимість Цинабсину в 989 пацієнтів із РС. Ефективність лікування оцінювали за опитувальником HSO-5 на 7-й, 14-й і 28-й день, а безпечність – за наявністю побічних ефектів. Покращення стану спостерігалось майже в 90% хворих протягом 1-го тиж, а повне одужання – в половині пацієнтів упродовж 4 тиж лікування. Лікування >4 тиж отримували лише 19,9% хворих. Переносимість лікування оцінили як хорошу / дуже хорошу 95% пацієнтів. Результати дослідження свідчать про швидке покращення ГРС на тлі приймання Цинабсину та хорошу переносимість (Piskunov et al., 2003).

Результати ще одного мультицентрового РКД, проведеного в ЄС, також підтвердили високий рівень ефективності та дуже добру переносимість Цинабсину при лікуванні ГРС і загострення ХРС (Benchev & Vicheva, 2023).

У неінтервенційному проспективному обсерваційному дослідженні оцінено терапевтичний ефект Цинабсину у 210 пацієнтів із ГРС і ХРС. На тлі застосування Цинабсину в хворих із ГРС покращення спостерігалось на 4 дні раніше, ніж із ХРС. Встановлено, що ефективність Цинабсину була високою: в 94% хворих на ГРС скарги й об'єктивні симптоми РС не турбували вже до 14-ї доби (64% хворих на 7-му добу). У разі ХРС таких пацієнтів було 52 і 26% відповідно. За весь час спостереження жодного випадку побічних реакцій при застосуванні препарату Цинабсин (як у вигляді монотерапії, так і в комплексному лікуванні) не виявлено. У 100% випадків переносимість Цинабсину була оцінена як дуже добра. Також було окремо зазначено, що за потреби Цинабсин можна застосовувати в комплексній терапії з іншими лікарськими засобами, зокрема етіотропними; це, безумовно, сприятиме підвищенню ефективності комплексного лікування пацієнтів із ГРС і ХРС (Bezshapochnyi & Loburets, 2003).

Отже, отримані дані надають надійні докази, які підтверджують високу ефективність і дуже добру переносимість Цинабсину при лікуванні як ГРС, так і загострення ХРС на засадах доказової медицини. Це також є практичним підтвердженням принципової відмінності NIHT-концепції від класичної гомеопатії.

Симпозиум Alpen Pharma на конгресі ISIAN & IRS 2024

4-6 квітня 2024 р. у м. Токіо (Японія) відбувся конгрес ISIAN & IRS 2024, в межах якого 5 квітня 2024 р. проведено міжнародний науковий симпозиум Alpen Pharma, де провідні ЛОР-спеціалісти світу представили можливості та наукові докази ефективності й безпеки лікарського засобу Цинабсин у лікуванні пацієнтів із ГРС

та загостренням ХРС. У цьому симпозиумі взяли участь всесвітньо відомі науковці: Martin Desrosiers (Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Université de Montréal, Canada), Dilyana Vicheva (President of the ERS 2023-2025, Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria), Hideyuki Kawauchi (Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shimane University, Japan), Valerie J. Lund (Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, United Kingdom), Robert Kern (Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA).

Учасники симпозиуму із цікавістю прослухали наукові доповіді та дійшли висновку, що такі семінари є сучасною платформою для обміну думками та ідеями щодо подальших клінічних та експериментальних досліджень, а сучасні дані доказової медицини дозволяють рекомендувати Цинабсин для лікування різних форм РС, а також у комплексному лікуванні після ендоназальних хірургічних втручань.

Висновки

Значна кількість сучасних клінічних досліджень на засадах доказової медицини засвідчують високу ефективність та дуже добру переносимість Цинабсину при лікуванні ГРС і загострень ХРС. Причому рівень доказів, отриманих у РКД, становить Ib відповідно до критеріїв доказової медицини (Guyatt et al., 2008), описаних для кожного типу лікування РС в EPOS 2020 (Fokkens et al., 2020). Отже, Цинабсин є одним із сучасних лікарських засобів, який підвищує можливості застосування NIHT-концепції у лікуванні РС.

Підготувала Людмила Суржко

реклама

ЦИНАБСИН СТВОРЕНИЙ САМЕ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСІТІВ!

- Знімає набряк слизової оболонки та відновлює носове дихання
- Нормалізує природне очищення носа та пазух^{1,2,3}
- Прискорює одужання та запобігає розвитку ускладнень^{1,2,3}



ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ



* Переможець в номінації «Препарат від нежитю» у 2020 та 2021 роках в рамках Всеукраїнського національного проєкту «Українська народна премія»
1.Левашова С.А. Використання Цинабсину в лікуванні і профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. ЖУНГ. 2018. 5-С. 57-62.
2.Friese KH, Zabalotnyj DI. [Homeopathy in acute rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy]. HNO. 2007;55(4):271-277. doi:10.1007/s00106-006-1480-x.
3.Безшапочний СВ, Подольний ОГ, Лобурець ВВ. Застосування препарату «Цинабсин» у лікуванні хворих на риносинусит. Ринологія. 2006. 2. 24-29.
Інформація про лікарський засіб для медиків та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. РП UA/6700/01/01, необмежений термін дії з 09.08.2017. Ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначати препарат.
6. Протипоказання та побічні реакції. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу Цинабсин, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: zlnatasc@pharmagroup.com або pharma@alpenpharma.com. Виробник: Др. Густав Клайн GmbH & Co. KG / Дойче Гомеопат-Уніон ДХ-Арцнаймтцел GmbH & Co. KG, Німеччина. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ТРАТ «Нагулфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуша-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

ВТРАТА СЛУХУ ТА РОЛЬ НАДАВАЧІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

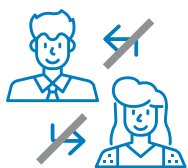
Скринінгове обстеження слуху та основні втручання з догляду за слухом можуть бути надані підготовленими неспеціалізованими медичними працівниками в клінічних або громадських умовах.

ПРОБЛЕМА



У всьому світі >1,5 млрд людей відчувають певну втрату слуху тією чи іншою мірою. З них ~430 млн мають

інвалідизувальну втрату слуху; ця цифра може перевищити 700 млн до 2050 року.



Відсутність допомоги за втрати слуху негативно впливає на спілкування, розвиток мови

та мовлення в дітей; пізнання; освіту; працевлаштування; психічне здоров'я та міжособистісні стосунки.



Поширеність інвалідизації через втрату слуху зростає експоненційно з віком – із 15,4% серед людей віком 60 років

до 58,2% серед осіб >90 років. Невирішена проблема втрати слуху може бути причиною >8% випадків деменції серед людей літнього віку.



У дітей майже 60% випадків втрати слуху зумовлені причинами, яким можна запобігти за допомогою таких заходів, як імунізація,

поліпшення догляду за матерями та новонародженими, скринінг і раннє лікування середнього отиту.



В усьому світі <20% серед тих, хто потребує слухопротезування, отримує доступ до необхідних їм послуг. Невирішена проблема

втрати слуху зумовлює і щорічні витрати майже 1 трлн дол. США, включаючи витрати, пов'язані з охороною здоров'я, освітою, крім того, це можуть бути продуктивні втрати та соціальні витрати.



Існує глобальний дефіцит спеціалістів слухопротезування, як-от лікарі-аудіологи й отоларингологи.

Цей дефіцит типовий переважно для країн із низьким і середнім рівнем доходу, де потреба в цих послугах є найвищою.

Генетичні фактори

Гіпоксія або асфіксія при народженні

Низька маса тіла при народженні

Гіпербілірубінемія

Менінгіт

Ототоксичні речовини та медикаменти

Перинатальні інфекції

Найпоширеніші причини втрати слуху. Більшості з них можна запобігти

Куріння

Дефіцит поживних речовин

Середній отит

Вплив гучних звуків

Травми вуха або голови

Старіння



World Health Organization

ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Інтегрувати слухопротезування до загальної системи охорони здоров'я та забезпечити доступність послуг на рівні первинної медичної допомоги.

- Н** Слуховий скринінг і втручання. Систематичний скринінг слуху в стратегічні моменти життя: в новонароджених та немовлят; дітей (особливо в шкільному віці); людей літнього віку, а також у тих, хто зазнає впливу шуму, ототоксичних хімічних речовин або ототоксичних ліків. Рання діагностика втрати слуху з подальшою швидкою реабілітацією є запорукою успішного результату.
- Е** Профілактика та лікування вушних захворювань на рівні громади шляхом дотримання простих правил «можна» та «не можна» для здорового слуху; раннє виявлення, лікування і перенаправлення пацієнтів із захворюваннями вуха кваліфікованими лікарями первинної медичної допомоги, доступ до спеціалізованої медичної допомоги та хірургічної допомоги, коли це необхідно.
- А** Доступ до таких технологій, як слухові апарати, кохлеарні імпланти та імпланти середнього вуха, які можуть принести користь більшості людей із втратою слуху.
- Р** Реабілітаційні послуги, до яких можна легко отримати доступ: логопедична та мовна терапія, використання мови жестів і читання по губах.
- І** Покращення комунікації за допомогою перекладу жестової мови та послуг із субтитрування для полегшення участі людей із втратою слуху в усіх видах діяльності.
- Н** Зниження рівня шуму шляхом впровадження програм зі збереження слуху на робочому місці; прийняття глобального стандарту щодо безпечності слухових пристроїв і місць для прослуховування як національних стандартів.
- Г** Ширше залучення громадськості, в т. ч. глухих і приглухуватих, для зміни поведінки та ставлення до втрати слуху, а також її причин.

РОЛЬ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Будьте поінформованими про втрату слуху та поширюйте цю інформацію серед колег.



Надавайте громаді поради щодо збереження здорового слуху та підозр на втрату слуху.



Підтримуйте інтеграцію догляду за вухами та слухом як складову програми охорони здоров'я, над якою ви працюєте.



Популяризуйте самоперевірку слуху за допомогою застосунку BOO3 hearWHO.



Download the app

Будьте обізнаними про наявність послуг із відновлення слуху та слухопротезування у вашій місцевості чи районі, а також щодо того, куди можна скерувати людей, які їх потребують.



Відзначайте Всесвітній день слуху кожного 3 березня та організовуйте інформаційні заходи про здоров'я слуху.



Дізнайтеся, як бути дружнім щодо людей зі зниженим слухом: www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/how-to-be-hearing-loss-friendly



World Health Organization

Досвід застосування спрею Спарклін після хірургічного втручання на структурах носової порожнини

Утруднення носового дихання є дуже актуальною проблемою, яка спричиняє не лише місцеві зміни, а й порушення функцій інших органів і систем. Існує значна кількість причин, які зумовлюють назальну обструкцію. В дорослих найчастішими є порушення архітекτονіки порожнини носа внаслідок деформації перегородки носа та гіпертрофії носових раковин.

Викривлення перегородки носа зустрічається досить часто і в дитячому віці. Серед дітей найбільша поширеність встановлена у віковій групі 14-17 років, коли є найінтенсивніший ріст назомасиллярного комплексу. Другий пік частоти – дошкільний вік [5]. У більшості людей такі викривлення перегородки носа є безсимптомними; вони ніяк не проявляють себе. Проте часто хворі можуть скаржитися на закладеність / виділення з носа та частий головний біль. Серед інших скарг – чхання, дискомфорт у горлі, стикання в носоглотку, носові кровотечі, хрипіння і зниження нюху. Іноді інтенсивність симптомів наростає із часом. Якщо деформації перегородки носа та збільшення носових раковин зумовлюють суттєве звуження його порожнини, єдиним методом, що дозволяє усунути зазначені анатомо-морфологічні зміни, є їхня хірургічна корекція [6].

Найпоширеніші хірургічні втручання – корекція деформації носової перегородки та носових раковин. Також слід обміркувати септопластику за наявності хронічного чи рецидивувального риносинуситу. Останнім часом у світі зростає тенденція до збільшення кількості септопластик у дітей [2, 7].

Хірургія перегородки носа має бути такою ощадливою, наскільки це можливо, а також такою об'ємною, наскільки це потрібно [3]. Яким би щадним не було оперативне втручання на носовій перегородці та інших анатомічних структурах порожнини носа, воно незмінно супроводжується ушкодженням миготливого епітелію, цілісність якого є обов'язковою умовою для нормального функціонування захисних механізмів верхніх дихальних шляхів. Це зумовлює набряк, ексудацію та десквамацію слизової оболонки, зниження циліарної активності, що проявляється вже в ранньому післяопераційному періоді. Водночас тривалість морфологічного відновлення дихального епітелію становить 6 міс (іноді й довше) [1, 4].

Для очищення носової порожнини, відновлення роботи мукоциліарного кліренсу та скорішого одужання пацієнта після оперативних втручань на структурах порожнини носа запропоновано використання низки засобів – ізотонічних сольових розчинів для внутрішньоносових зрошень, муколітичних препаратів, спреїв на основі морської води, в т. ч. із додаванням CO₂, що останнім часом почали активно набирати популярності серед отоларингологів.

Морська вода в складі спреїв збагачена мікроелементами, які допомагають підтримувати осмотичну рівновагу, а також покращують загоєння. Вона також зволожує слизову оболонку, сприяє розрідженню слизу, що полегшує його видалення. Проте в післяопераційному періоді в порожнині носа через сухість слизової оболонки та накопичення фібрину і крові на ранових поверхнях завжди утворюються кірки, які заважають контакту сольових розчинів зі слизовою оболонкою носа, а також спричиняють неприємні відчуття в пацієнта.

Саме тому в післяопераційному періоді після ендоназальних хірургічних втручань застосовували інноваційну розробку американських учених – шипучий спрей із морською водою Спарклін. Склад спрею – розчин стерильної ізотонічної морської води зі шведського фіорду з додаванням 0,4% CO₂.

Шипучий спрей Спарклін має формулу потрібної дії:

- 1 забезпечує проникнення глибоко в носові ходи;
- 2 допомагає ефективніше очистити ніс від слизу порівняно зі звичайними сольовими розчинами;
- 3 зменшує закладеність носа.

Особливість спрею Спарклін – наявність у його складі CO₂. Спреї з CO₂, що застосовуються в медицині, відрізняються від косметичних засобів. Основний принцип дії таких спреїв пов'язаний із доставкою CO₂ до зони впливу, що стимулює мікроциркуляцію в тканинах, сприяє покращенню клітинного метаболізму та прискорює загоєння. За потрапляння CO₂ на поверхню слизової оболонки покращується процес активного кровообігу, оскільки організм прагне компенсувати надлишок CO₂.

Однією із проблем ринохірургії є утворення в ранньому післяопераційному періоді щільних кірок, які виникають через сухість слизової оболонки та накопичення фібрину і крові на ранових поверхнях. Спреї з CO₂ чинять ранозагоєвальну дію, зволожують слизову, полегшуючи відходження кірок і запобігаючи їхньому надмірному затвердінню.



Рис. 1. Риноскопична картина пацієнта на 3-тій добу після оперативного втручання (до початку терапії). Помітний виражений набряк слизової оболонки порожнини носа та поява слизових виділень



Рис. 2. Риноскопична картина пацієнта основної групи на 7-му добу після оперативного втручання. Протягом 4 діб застосовувався шипучий спрей Спарклін з додаванням 0,4% CO₂. Помітний помірний набряк слизової оболонки носа та рідкі слизові виділення без сухих кірок

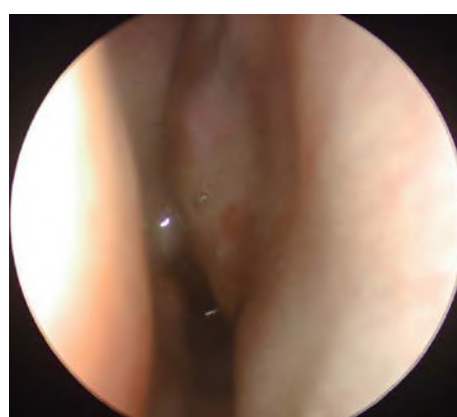


Рис. 3. Риноскопична картина пацієнта контрольної групи на 7-му добу після оперативного втручання. Протягом 4 діб застосовувався сольовий розчин. Помітна наявність кірок і густого слизу в порожнині носа



І.В. Березнюк



А.В. Зайцев

Також CO₂ сприяє зменшенню явищ запалення, що особливо важливо в перші дні після операції. Завдяки цьому зменшуються набряк і закладеність носа, що знижує необхідність використання судинозвужувальних препаратів. Він покращує циркуляцію крові в тканинах носової порожнини, стимулює обмін речовин, поліпшує клітинний метаболізм, що посилює терапевтичний ефект. Окрім того, Спарклін не містить консервантів і пропелентів, а сучасна атравматична насадка забезпечує дрібнодисперсне розпилення під широким кутом, запобігаючи виникненню отитів. Завдяки хімічному складу та концентрації тривалість і кратність застосування спрею назального з морською водою Спарклін необмежені; засіб є безпечним у разі тривалого застосування, не спричиняє звикання.

Мета дослідження – вивчення ефективності застосування шипучого спрею з морською водою Спарклін для носової порожнини в пацієнтів, які зазнали ринохірургічного втручання.

Матеріали та методи

Клінічні дослідження проводилися на базі відділення мікрохірургії ЛОР-органів КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я», яке є одним із баз підрозділу оториноларингології Дніпровського державного медичного університету. Було проведено хірургічне лікування 30 пацієнтів із викривленням носової перегородки та хронічним гіпертрофічним ринітом, яким у післяопераційному періоді, крім стандартного лікування, призначався спрей назальний із морською водою Спарклін (по 2 вприскування в кожну ніздрю 3-5 р/добу). Деякі пацієнти відчували короткочасне печіння під час нанесення препарату. Це відчуття минає протягом декількох секунд і пов'язано із рН спрею – 5,5. Такий рН також сприяє руйнації біоплівки.

Застосування спрею розпочиналося одразу після видалення тампонів із носової порожнини (на 2-й день після операції). Вік пацієнтів становив від 19 до 37 років. Кількість чоловіків – 22, жінок – 8.

До контрольної групи залучили 30 пацієнтів, яким проводили хірургічне лікування в обсязі ендоскопічної септопластики та кобляційної вазотомії нижніх носових раковин; у післяопераційному періоді застосовувалася стандартна терапія, що передбачала щоденне післяопераційне очищення та промивання порожнини носа водно-сольовими розчинами. У хворих контрольної групи частота застосування спреїв була аналогічною з такою основної групи.

Для оцінки загального стану та скарг пацієнта використовували модифікований опитувальник Sinonasal Outcome Test 20 (SNOT-20), який включав специфічні симптоми раннього

післяопераційного періоду: наявність сухих кірок у носі, чхання, відчуття закладеності носа, нежить, головний біль, кашель, постназальні виділення, просинання вночі, знижену концентрацію та втому. Оцінювалася ступінь вираженості в балах: 0 – немає проблеми, 1 – легка проблема, 2 – помірна проблема, 3 – суттєва проблема. Критеріями об'єктивізації клінічної ефективності було обрано дані ендоскопічного дослідження, під час проведення котрого оцінювалися такі зміни слизової оболонки порожнини носа в балах (0-2): набряк (0 – немає набряку, 1 – помірний набряк, 2 – сильний набряк); наявність виділень і кірок (0 – немає, 1 – помірні, 2 – рясні), а також фібринових кірок на носових раковинах.

Обстеження проводилися на 3-й, 7-й і 14-й післяопераційні дні лікування. Дослідження проводили відповідно до етичних принципів медичного дослідження, закріплених Гельсінською декларацією, і Належної клінічної практики (GCP).

Результати й обговорення

На початок клінічного дослідження (3-й день після операції) у пацієнтів обох груп спостерігалися переважно місцеві симптоми: труднощі з носовим диханням, епізоди кашлю, зокрема нічного, що зумовлювало просинання, чхання та постназальні виділення. В цей самий термін (1-2-га доба після видалення тампонів із порожнини носа) майже в 1/2 пацієнтів слиз ставав густим, окрім того, почали з'являтися кірки. Серед загальних скарг – зниження концентрації, втома та головний біль, який виникав на тлі вираженого набряку слизової оболонки носа.

Риноскопичне обстеження, проведене перед початком терапії, продемонструвало виражену гіперемію, набряк слизової оболонки носових раковин, а також появу густого слизу, що згодом перетворювався на сухі кірки (рис. 1). Водночас статистично значущих відмінностей у середніх показниках між групами не було виявлено.

Під час комплексного лікування аналіз динаміки клінічних симптомів продемонстрував їхнє суттєве зниження в обох групах. Проте в хворих основної групи, котрі застосовували шипучий спрей Спарклін, носове дихання відновлювалося швидше. Найімовірніше, це відбувалося завдяки наявності CO₂, що допомогло зменшити набряк і запобігти застою рідини, прискорюючи початок процесу загоєння. Згодом застосування спрею із CO₂ сприяло зволоженню, запобігаючи надмірному висиханню слизової оболонки, що полегшувало природне відторгнення кірок без ушкодження нових тканин під ними. Це також полегшувало дихання за рахунок зменшення набряку слизової оболонки порожнини носа.

Під час огляду на 7-й день після операції у переважної більшості пацієнтів основної групи (27 осіб) були відсутні сухі кірки, при риноскопії зберігалися помірний набряк слизової оболонки носа та незначні слизові виділення, характерні для цієї стадії післяопераційного періоду (рис. 2).

Натомість у хворих контрольної групи наявність щільних кірок спостерігалася в 12 пацієнтів, що спричинило неабиякий дискомфорт і разом із набряком слизової оболонки зумовлювало утруднення носового дихання (рис. 3).

Наприкінці 2-го тижня післяопераційного періоду в переважної більшості пацієнтів основної групи сухі кірки були відсутні, слизова оболонка носа майже повністю відновилася, а просвіт носових ходів був достатнім для дихання. Порівняння динаміки скарг хворих основної та контрольної групи наведено в таблиці.

В усіх пацієнтів основної та переважної більшості контрольної групи спостерігалася відновлення слизової оболонки і носового дихання, що проявлялося значним зменшенням інтенсивності скарг, нормалізацією риноскопичної картини.

Таблиця. Модифікований опитувальник для оцінки динаміки скарг пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді (основна група – 30 осіб, контрольна група – 30 осіб)						
Скарга	3-тя доба після операції		7-ма доба після операції		14-та доба після операції	
	група обстеження		група обстеження		група обстеження	
	основна	контрольна	основна	контрольна	основна	контрольна
Наявність сухих кірок у носі	9	9	3	12		3
Закладеність носа	19	21	7	12	3	4
Нежить	20	19	7	11	4	4
Чхання	12	11	8	9	3	3
Головний біль	8	6	6	5		
Кашель	12	14	5	6		
Постназальні виділення	7	9	6	5	1	2
Просинання вночі	4	6	2	2		
Знижена концентрація	4	3	2	2		
Втома	3	5	2	2		
Усього	98	103	48	66	11	16

Примітка: ступінь вираженості (бали): 0 – немає проблеми; 1 – легка проблема; 2 – помірна проблема; 3 – суттєва проблема.

Отже, можна зазначити, що шипучий спрей Спарклін був ефективним і безпечним у складі комплексного лікування після операцій у порожнині носа. Застосування в післяопераційному періоді шипучого спрею з додаванням CO₂ сприяло швидшому відновленню носового дихання, зниженню закладеності носа, набрякості слизової оболонки. Це забезпечується завдяки ефективному видаленню сухих кірок і патологічного вмісту з носової порожнини, покращенню очищення слизової оболонки, а також рефлекторному, тонізувальному, протизапальному, протинабряковому впливу шипучого спрею. Регулярне застосування спрею із CO₂ підтримує процес регенерації тканин, прискорюючи епітелізацію та знижуючи ризик утворення рубців.

Високий рівень безпеки та переносимості назального спрею Спарклін дозволяє рекомендувати його після хірургічного втручання на структурах носової порожнини.

Список літератури знаходиться в редакції.



СПАРКЛІН

Шипучий спрей для більш ефективного очищення слизової оболонки носа від біоплівки¹

✓ Інноваційна розробка  США¹**

✓ Формула потрійної дії¹

✓ Руйнує біоплівки¹

дозволений з 2-х років¹

CO₂

БЕЗ ЛІКІВ

¹ - інструкція із застосування медичного виробу спрей назальний з морською водою «Спарклін»
** - <https://aurenalabs.com/pages/sparkling-nasal-spray>
Реклама медичного виробу. Не є лікарським засобом. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Сертифікат про відповідність вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів, зареєстрований в реєстрі «9» грудня 2022 р. UA TR 001.0753.14.00750-22
ВИРОБНИК: АТ «Фарма», Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирпильська, 63.
Виготовлено: Аурена Лабораторіс ЕНБі, Фяарвіксваген 22, Есі-653 50 Карлстад, Швеція/Aurena Laboratories AB, Fjarrviksvägen 22, SE-653 50 Karlstad, Sweden для АТ «Фарма», Україна. www.farmak.ua
Укр/ПІРОМО/02/2025/МВ/СПН/БАН/003

Здоров'я України

17

**Депо
Медрол**
метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

**Солу
Медрол**
метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол
метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.

65 років застосування¹

Сильна протизапальна дія²

Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved products. Доступно <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011753>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011856>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011757> станом на 03.01. 2025. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006; 43 (5): 321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990; 49: 265-267. 4. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (1): 61-98. 5. KoyanosL., Adam B.Y., Allison G.M. et al. A randomized, prospective, double-blind study to investigate the eff ectiveness of adding DepoMedrol to a local anesthetic injection in postmeniscectomy patients with osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6): 1077-1082.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці;
32 мг по 20 таблеток в упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій по 40 мг, 125 мг, 500 мг, 1000 мг в флаконах; по 1 флакону у картонній коробці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах; по 1 флакону у картонній коробці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні захворювання. Неендокринні захворювання: ревматичні захворювання, колagenози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів, туберкульозний менингіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. Більш детально в роз'ясненні. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Терапія високими дозами може бути застосована при таких клінічних ситуаціях, як набряк мозку (200-1000 мг/добу), трансплантація орг анів (до 7 мг/кг/добу) та розсіяний склероз. Препарат застосовуєть у педіатричній практиці. Більш детально – див. повну інструкцію. **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігаєтьс інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, артеріальний розпад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливістю перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, анемію, мізмову слабкість, затримку росту, порушення затримки гравіс, зниження рівня калію у крові. Більш детально – див. повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При сукупному застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагуляції для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при сукупному застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антикоагулянтних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально – див. повну інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій, крім того, на фоні кортикостероїдів ої терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодійних кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна адренокортикальна недостатність). Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про синдром літсу пухлини (СПП) у пацієнтів з злоякісними новоутвореннями, включаючи гематологічні злоякісні новоутворення та тверді пухлини, після застосування системних кортикостероїдів окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Більш детально див. повну інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон. Відносна активність метилпреднізолону та гідрокортизону становить щонайменше чотири до одного. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях з медичної тематики та в медичних виданнях. Реєстраційне посвідчення № UA/2047/02/01, № UA/2047/02/02, № UA/2047/02/03 Затверджено Наказом МОЗ України №16 від 13.05.2017 р. Дата останнього перегляду 03.01.2025 За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.»

Показання. Застосування глюкокортикоїдів слід розглядати лише як виключно симптоматичне лікування, за винятком окремих ендокринних розладів, коли вони застосовуються як замісна терапія. Протизапальне лікування: ревматичні захворювання, колagenози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання. Лікування гематологічних та онкологічних захворювань. Інші: Нервова система. Набряк головного мозку, зумовлений первинною або метастатичною пухлиною, і/або допоміжне лікування при хірургічних операціях або променевої терапії. Загострення розсіяного склерозу, гостра травма спинного мозку. Лікування необхідне при протитуберкульозній хіміотерапії. Трихінельоз з ураженням нервової системи або міокарда. Профілактика нудоти та блювання, що пов'язані з хіміотерапією з приводу злоякісного новоутворення. Ендокринні розлади: первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз, гостра недостатність кори надниркових залоз. При цих показаннях препаратами вибору є гідрокортизон або кортизон. За певних обставин можна застосовувати синтетичні аналоги у комбінації з мінералокортикоїдами. Лікування шоківих станів: шок виснажливості недостатності кори надниркових залоз або шок, який не відповідає на традиційне лікування, у разі підтвердженої або ймовірної недостатності кори надниркових залоз (загалом препаратом вибору є гідрокортизон), шок мінералокортикоїдів ефекти є небажаними, перевага може віддаватися метилпреднізолону. Перед хірургічними втручаннями та у разі тяжкої травми або захворювання у пацієнтів зі встановленою недостатністю кори надниркових залоз, або у разі наявності сумнівів щодо резерву кори надниркових залоз. Вроджена гіперплазія надниркових залоз. Негнійний тиреоїдизм. Гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісним новоутворенням. Більш детально – див. повну інструкцію. **Спосіб застосування та дози.** Розчин метилпреднізолону натрію сукцинату можна вводити за допомогою внутрішньовенної (в/в) або внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції чи шляхом в/в інфузії. Спосіб введення та дозування залежать від показань та тяжкості захворювання. Допоміжна терапія при стані, що загрожують життю: Рекомендована доза становить 30 мг/кг маси тіла при введенні в/в протягом щонайменше 30 хвилин. Цю дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом від 1 до 4 днів або 1 г/місяць в/в протягом 6 місяців. Оскільки застосування високим дозам кортикостероїдів може спричинити аритмогенну дію, ця терапія повинна обмежуватися умовами стаціонару, де наявні електрокардіограф та дефібрилятор. Початкова доза при інших показаннях може становити від 10 до 500 мг залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання. Терапія кортикостероїдами застосовується як допоміжна і не змінює традиційну терапію. Дозу необхідно знижувати або відмінити поступово, якщо препарат вводився більше кількох днів. Якщо при хронічному захворюванні виникає спонтанна ремісія, лікування необхідно припинити. Більш детально – див. повну інструкцію. **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин. Інтратекальне введення. Епідральне введення. **Побічні реакції.** На початку терапії можуть виникати реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції). Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції, перитоніт. Судороги, патологічні переломи та компресійні переломи хребців, шлункові виразки з перфорацією або кровотечею, розриви сухожиль, психічні розлади або прояви, синдром Кушинга, синдром відміни стероїдів, артеріальна гіпертензія, міопатія, глаукома, субкапсулярна катаракта, знижена толерантність до глюкози, затримка рідини, біль у животі, нудота, головний біль і запаморочення, порушення обміну речовин, метаболізму, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, лейкоцитоз, епідральний ліпоматоз, підвищений внутрішньочерепний тиск, хворобитиопатія, катаракта, глаукома (з потенційним ураженням зорового нерва), екзофтальм, розширення зір, вертіго, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, тромботичні явища, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, кропив'янка, порушення менструального циклу. Більш детально – див. повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня антикоагулянтів та кспресії ізоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти – повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів. Слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикостероїди можуть впливати на дію антикоагулянтних препаратів. Стероїди можуть послаблювати дію антикоагулянтних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. Більш детально – див. повну інструкцію. **Особливості застосування.** Глюкокортикоїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Введення живих або живих атенованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Слід з обережністю застосовувати кортикостероїди для лікування пацієнтів з епілептичними розладами, міастенією гравіс, з очною формою простого герпесу через можливість розвитку перфорації рогівки, із застійною серцевою недостатністю (тілць в разі крайньої потреби), з артеріальною гіпертензією, з неспецифічними виразковим колітом, з порушенням функцій нирок. Слід з обережністю застосовувати ацетиленсукцинату мислоту та нестероїдні протизапальні засоби в комбінації з кортикостероїдами. Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про синдром літсу пухлини (СПП) у пацієнтів з злоякісними новоутвореннями, включаючи гематологічні злоякісні новоутворення та тверді пухлини, після застосування системних кортикостероїдів окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Більш детально – див. повну інструкцію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Деякі кортикостероїди легімо перетинають плацентарний бар'єр. Кортикостероїди проникають у грудне молоко. Більш детально – див. повну інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикоїд) для в/м та в/в введення. Даний високоочищений розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях з медичної тематики та в медичних виданнях. Реєстраційне посвідчення № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019 р. Дата останнього перегляду 13.12.2024

Показання. Застосування глюкокортикоїдів потрібно розглядати лише як симптоматичне лікування, окрім наявності певних ендокринних розладів, коли глюкокортикоїди застосовуються як замісна терапія. Протизапальне лікування: ревматичні захворювання, колagenози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання. Лікування гематологічних та онкологічних захворювань. Ендокринні захворювання. Захворювання інших органів і систем. Більш детально – див. повну інструкцію. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовується внутрішньом'язово, внутрішньосуплобово, періартікулярно, інтратрусуально або шляхом введення в м'язи тканини, шляхом введення в патологічний осередок та пряму кишку, інтраспинально. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якомога коротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з адреногенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щоденного внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально – див. повну інструкцію. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтратекальне введення, внутрішньовенне введення, епідральне введення, інтраспинальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вугол). Системні грибкові інфекції. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препарату можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикостероїдами. Інші побічні реакції на лікарський засіб включають: судороги, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розриви сухожиль, психічні або психотичні розлади, кушингоїдні розлади, порушення толерантності до глюкози, синдром відміни стероїдів, артеріальну гіпертензію, міопатію, глаукому, катаракту, висип, затримку рідини, біль у животі, нудоту, головний біль та запаморочення. Більш детально – див. інст. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індукторами CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально – див. повну інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуплобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання вторинним інфекціям. Внутрішньоспинальне ін'єкції кортикостероїдів може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. Більш детально – див. інст. **Фармакологічні властивості.** Діло-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Більш детально в роз'ясненні. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/10030/01/01 затверджено Наказом МОЗ України №1438 від 24.06.2019 р. Зміни внесені Наказом МОЗУ №794 від 07.05.2024 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, Солом'янський р-н, вул. Миколи Грінченка 4-В. Тел. (044) 391-60-50.
Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizerpro.com.ua



D. Chaudhuri, A.M. Nei, B. Rochwerg та ін.

Рекомендації щодо використання кортикостероїдів при сепсисі, гострому респіраторному дистрес-синдромі та негоспітальній пневмонії: фокусне оновлення 2024 року

Порушена регуляція запальної відповіді є поширеним станом у тяжкохворих пацієнтів, які потребують госпіталізації. Кортикостероїди в цій ситуації вважаються корисними через їхні широкі протизапальні механізми. У 2008 році багатопрофільна цільова група міжнародних експертів зі членів Товариства реаніматології (Society of Critical Care Medicine, SCCM) та Європейського товариства інтенсивної терапії (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) запровадила термін «кортикостероїдна недостатність, пов'язана із критичними захворюваннями» (CIRCI). CIRCI – це стан системного запалення з пов'язаною дисрегуляцією осі «гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози», зміненим метаболізмом кортизолу та резистентністю тканин до глюкокортикоїдів. У 2017 році ця робоча група надала оновлені рекомендації щодо діагностики CIRCI та лікування 8 клінічних станів, пов'язаних із нею. Оскільки згодом були опубліковані нові дослідження, під час проведення яких вивчали використання кортикостероїдів у тяжкохворих, виникла потреба оновити рекомендації. До складу комісії, що складалася з 22 осіб, увійшли різні представники медицини, включно з дорослими та дитячими реаніматологами, пульмонологами, ендокринологами, медичними сестрами, фармацевтами та клініцистами-методистами. Після розробки 5 запитань щодо популяції, втручання, контролю та результатів (метод PICO) експерти виконали систематичні огляди, щоб визначити найкращі доступні докази щодо кожного запитання. У відповідь на 5 запитань PICO комісія випустила 4 рекомендації стосовно використання кортикостероїдів у пацієнтів із сепсисом, гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) і негоспітальною пневмонією (НП).

Рекомендації

Комісія розробила 4 рекомендації, наведені в таблиці 1. Слід наголосити, що всі вони стосуються дорослих пацієнтів. Комісія не змогла сформулювати конкретних рекомендацій для педіатричної популяції через обмежені доступні дослідження.

Таблиця 1. Резюме рекомендацій		
Рекомендація	Сила рекомендації, якість доказів	Порівняння з рекомендаціями 2017 року
Сепсис і септичний шок 1А. Ми «пропонуємо» вводити кортикостероїди дорослим пацієнтам із септичним шоком	Умовна рекомендація, низька достовірність доказів	Ми рекомендуємо не призначати кортикостероїди дорослим пацієнтам із сепсисом без шоку (умовна рекомендація, середня якість доказів)
1В. Ми «не рекомендуємо» застосовувати високі дози / короточасні режими кортикостероїдів (>400 мг/добу в еквіваленті гідрокортизону протягом <3 днів) для дорослих пацієнтів із септичним шоком	Сильна рекомендація, докази середньої достовірності	Ми пропонуємо використовувати кортикостероїди в пацієнтів із септичним шоком, які не реагують на введення рідини та вазопресорну терапію середніми або високими дозами (умовна рекомендація, низька якість доказів)
ГРДС 2А. Ми «пропонуємо» вводити кортикостероїди дорослим госпіталізованим пацієнтам із ГРДС	Умовна рекомендація, помірна достовірність доказів	Ми пропонуємо вводити кортикостероїди пацієнтам із раннім помірним або тяжким ГРДС (PaO ₂ /FiO ₂ <200 і протягом 14 днів від початку) (умовна рекомендація, помірна якість доказів)
Негоспітальна бактеріальна пневмонія 3А. Ми «рекомендуємо» вводити кортикостероїди дорослим пацієнтам, госпіталізованим із тяжкою бактеріальною НП 3В. Ми не надаємо рекомендацій щодо застосування кортикостероїдів дорослим пацієнтам, госпіталізованим із менш тяжкою бактеріальною НП	Сильна рекомендація, докази середньої достовірності Немає рекомендації	Ми пропонуємо використовувати кортикостероїди протягом 5-7 днів у добовій дозі <400 мг внутрішньовенно гідрокортизону або еквівалента в госпіталізованих пацієнтів із НП (умовна рекомендація, середня якість доказів)
Примітка: ми не надаємо рекомендацій щодо застосування кортикостероїдів у педіатричних пацієнтів із сепсисом і септичним шоком, ГРДС і НП.		

Кортикостероїди в разі сепсису та септичного шоку

Рекомендації

- 1А) Ми «пропонуємо» вводити кортикостероїди дорослим пацієнтам із септичним шоком (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).
- 1В) Ми «не рекомендуємо» застосовувати високі дози / короточасні режими кортикостероїдів (>400 мг/добу в еквіваленті гідрокортизону протягом <3 днів) для дорослих пацієнтів із септичним шоком (сильна рекомендація, докази середньої достовірності).
- **Зауваження.** Ми не рекомендуємо застосування кортикостероїдів у дітей із сепсисом.

Обґрунтування

► **Резюме доказів.** Загалом у 46 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) порівнювали кортикостероїди із плацебо або стандартним лікуванням пацієнтів із сепсисом чи септичним шоком. Загалом 7 досліджень включали хворих із сепсисом, 5 випробувань – пацієнтів із НП та сепсисом, ще 4 дослідження – хворих із ГРДС і сепсисом, а решта – пацієнтів із септичним шоком. У 6 випробуваннях досліджували педіатричних пацієнтів, 1 включало дорослих і дітей, тоді як решта – лише дорослих. Дослідження відрізнялися за типом кортикостероїду, дозуванням і тривалістю терапії. Застосування кортикостероїдів може зменшити госпітальну / довгострокову смертність (від 60 днів до 1 року) (відносний ризик (ВР) 0,94; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,89-1,00; низька достовірність доказів), отже, ймовірно, зменшує смертність у відділенні інтенсивної терапії / короткострокову смертність (14-30 днів) (ВР 0,93; 95% ДІ 0,88-0,98; помірна достовірність доказів) у пацієнтів із сепсисом або септичним шоком. Аналіз підгруп залежно від типу кортикостероїдів, тривалості терапії або дози не виявив достовірних відмінностей. Кортикостероїди можуть скоротити тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (різниця середніх (МД) на 0,60 дня менше; 95% ДІ від 1,48 дня менше до 0,27 дня більше, низька достовірність) і в лікарні (МД на 0,74 дня менше; 95% ДІ від 2,06 дня менше до 0,57 дня більше, низька достовірність). Застосування кортикостероїдів може посилити нервово-м'язову слабкість (низька достовірність), ймовірно, і гіпернатріємію (помірна достовірність) та гіперглікемію (помірна достовірність), а також може зменшити нейропсихіатричні ефекти (низька достовірність). Існує невизначений вплив на шлунково-кишкові кровотечі, суперінфекцію, інсульт та інфаркт міокарда. Застосування кортикостероїдів зумовлює вищі показники подолання шоку (ВР 1,24; 95% ДІ 1,11-1,38; висока достовірність) та зменшення дисфункції органів (МД на 1,41 бала нижча оцінка послідовної оцінки органної недостатності; 95% ДІ від 0,96 бала нижче до 1,87 бала нижче; висока достовірність) у 7-денний період.

◆ **Доказове обґрунтування рекомендацій.** Комісія дійшла згоди стосовно того, що кортикостероїди надають незначний або помірний бажаний ефект, особливо в пацієнтів із септичним шоком. Незважаючи на те що показник ефективності для коротко- та довгострокової смертності не був таким значним, як для НП або ГРДС, зменшення дисфункції органів і реверсія шоку мають важливі наслідки з огляду використання ресурсів лікарні. Крім того, з огляду на високу поширеність і смертність через септичний шок у всьому світі навіть менший відносний ефект може перетворитися на значні абсолютні ефекти. Очікується, що небажані ефекти через застосування кортикостероїдів будуть незначними. Побічні ефекти, як-от нервово-м'язова слабкість, гіпернатріємія та гіперглікемія, визначені різними дослідженнями, тому їхній справжній вплив на пацієнтів незрозумілий (особливо довгостроковий). Кортикостероїди недорогі; якщо їхнє використання зумовить зменшення потреби в підтримці органів і скорочення тривалості

перебування в лікарні, це стане важливим фактором для зниження витрат на лікування за сепсису.

■ **Особливі міркування.** В настанові SCCM/ESICM (2017) рекомендовано використання кортикостероїдів у пацієнтів із септичним шоком, які не реагують на введення рідини та вазопресорну терапію в середніх і високих дозах. При розробці оновлених рекомендацій комісія вирішила, що докази свідчать про користь кортикостероїдів у хворих із септичним шоком, яким потрібні вазопресорні препарати, незалежно від дози. Аналіз підгруп, що враховує сучасні дослідження порівняно з історичними, в яких використовувалося понад 400 мг/день еквівалента гідрокортизону протягом <3 днів, не підтверджує використання цієї високої дози / короткотривалого режиму з огляду на ризик побічних ефектів, обґрунтовуючи в такий спосіб думку експертів проти використання таких схем.

Рекомендації щодо застосування кортикостероїдів за сепсису не можна поширити на дітей, оскільки проведено мало досліджень у педіатричній популяції. Незважаючи на те що комісія не надала конкретних рекомендацій щодо застосування кортикостероїдів у разі сепсису без шоку, якщо в пацієнтів є сепсис і тяжка НП чи сепсис із ГРДС, пропонується вводити кортикостероїди відповідно до рекомендації. На основі наявних даних комісія не рекомендує конкретний кортикостероїд або режим дозування. Найпоширенішими дозами, які використовували в дослідженнях у пацієнтів із септичним шоком, є внутрішньовенне введення гідрокортизону 200-300 мг/добу, розподілене на декілька прийомів або у вигляді безперервної інфузії протягом 5-7 днів, з поступовим зниженням дози або без нього. Деякі дослідження включали флудрокортизон 50 мкг ентерально щодня на додаток до гідрокортизону. Метааналіз РКД із застосуванням низьких доз гідрокортизону в дорослих пацієнтів із септичним шоком свідчить про перевагу щодо смертності при застосуванні схем, які поєднували флудрокортизон із гідрокортизоном, а не лише гідрокортизон. Аналіз не продемонстрував впливу на результат потужності мінералокортикоїдів, тому не розроблено конкретних рекомендацій щодо використання флудрокортизону.

Кортикостероїди за ГРДС

Рекомендація

- 2А) Ми «пропонуємо» вводити кортикостероїди дорослим госпіталізованим пацієнтам із ГРДС (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів).
- **Зауваження.** Ми не рекомендуємо застосування кортикостероїдів у педіатричних пацієнтів із ГРДС.

Обґрунтування

► **Резюме доказів.** У 18 РКД порівнювали кортикостероїди із плацебо чи стандартним лікуванням у госпіталізованих дорослих пацієнтів із ГРДС. 12 (67%) РКД включали пацієнтів за критеріями Американсько-Європейської консенсусної конференції або Берлінської конференції щодо ГРДС, а 6 (33%) – хворих із COVID-19. Дослідження відрізнялися

Продовження на стор. 20.

Рекомендації щодо використання кортикостероїдів при сепсисі, гострому респіраторному дистрес-синдромі та незоспінатальній пневмонії: фокусне оновлення 2024 року

Продовження. Початок на стор. 19.

за типом використовуваного кортикостероїду, часом початку введення, дозуванням і тривалістю терапії. Застосування кортикостероїдів, імовірно, знижує 28-денну смертність у тяжкохворих пацієнтів із ГРДС (ВР 0,82; 95% ДІ 0,72-0,95; помірна достовірність). Підгруповий аналіз на основі статусу COVID-19, типу кортикостероїду, дозування та часу початку введення не продемонстрував жодних достовірних ефектів цих змінних. Пацієнти, які отримували триваліший курс кортикостероїдів (>7 днів), мали вищі показники виживання, ніж ті, хто мав нетривалий курс (≤7 днів) (p=0,04 для підгрупової взаємодії; помірна достовірність). Застосування кортикостероїдів може зумовити меншу кількість днів штучної вентиляції легень (ШВЛ) (низька достовірність) і скорочення терміну перебування в лікарні (низька достовірність). Кортикостероїди чинили невизначений вплив на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (дуже низька достовірність), нервово-м'язову слабкість (дуже низька достовірність) і шлунково-кишкову кровотечу (низька достовірність). Ймовірно, кортикостероїди можуть спричинити гіперглікемію (ВР 1,11; 95% ДІ 1,01-1,23; помірна достовірність).

◆ **Доказове обґрунтування рекомендацій.** Комісія вирішила, що кортикостероїди надають помірні бажані ефекти при ГРДС, здебільшого завдяки помірним доказам того, що кортикостероїди знижують смертність, а також низьким доказам того, що вони зменшують тривалість перебування в лікарні та тривалість ШВЛ. Невизначеність зумовлювалася тим, що декілька невеликих позитивних досліджень мали великий внесок у загальний позитивний ефект кортикостероїдів, а також відсутністю даних про віддалені результати, крім того, тим, що в половини залучених пацієнтів спостерігався ГРДС унаслідок COVID-19. Побічні ефекти короткочасного застосування кортикостероїдів залишаються здебільшого невідомими та потребують подальшого вивчення. Хоча кортикостероїди, ймовірно, посилюють гіперглікемію, це було неоднаково визначено в різних дослідженнях. Такий побічний ефект можна короткочасно контролювати за допомогою фармакотерапії, а довгострокові наслідки гіперглікемії залишаються невизначеними. Крім того, вплив кортикостероїдів на шлунково-кишкові кровотечі, нервово-м'язову слабкість, вторинні інфекції та нейропсихіатричні прояви залишається незрозумілим. Загалом комісія визнала, що баланс сприятливих і несприятливих ефектів свідчить на користь використання кортикостероїдів при ГРДС. Не було проведено досліджень, які б вивчали економічну ефективність кортикостероїдів за ГРДС. Комісія припускає, що можлива короткострокова економія витрат з огляду на зменшення тривалості ШВЛ, але можливі й потенційні довгострокові витрати з огляду на потенційне збільшення нервово-м'язової слабкості й інші небажані ефекти кортикостероїдів.

■ **Особливі міркування.** Як і у випадку із сепсисом, рекомендації щодо застосування кортикостероїдів за ГРДС не мають точного узагальнення для дітей, оскільки для цієї популяції не було доступних РКД. У SCCM/ESICM (2017) рекомендували призначати метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг/добу протягом 14 днів після встановлення діагнозу середнього та тяжкого ГРДС (співвідношення PaO₂/FiO₂ <200). В нових рекомендаціях на основі об'єднаних оцінок, які також включали пацієнтів із ГРДС при COVID-19, комісія вирішила видалити кваліфікатор на основі співвідношення PaO₂/FiO₂. Крім того, оновлений аналіз не продемонстрував диференційованого ефекту на основі часу, типу або дозування кортикостероїдів (включаючи прямі порівняння один до одного). Саме тому не було розроблено рекомендацій щодо конкретних молекул кортикостероїдів (метилпреднізолон або інші). Спосіб введення (переривчастий чи безперервний) включили до режиму дозування кортикостероїдів, але він не розглядався детальніше через малий розмір вибірки пацієнтів, які отримували безперервне втручання. Комісія визнала, що стратегії ступінчастого дозування є прийнятними, а конкретний вибір краще залишити на розсуд клініциста в очікуванні додаткових даних. Схеми дозування варіюються від 40 до 2 мг/кг/добу внутрішньовенно

в еквіваленті метилпреднізолону із загальною тривалістю від 7 до 30 днів. Метилпреднізолон, дексаметазон і гідрокортизон із флудрокортизоном або без нього є найпоширенішими молекулами кортикостероїдів, які вивчалися в РКД.

Кортикостероїди за НП

Рекомендації

3А) Ми «рекомендуємо» введення кортикостероїдів дорослим пацієнтам, госпіталізованим із тяжкою бактеріальною НП (сильна рекомендація, середня достовірність доказів).

3В) Ми не надаємо рекомендацій щодо застосування кортикостероїдів дорослим пацієнтам, госпіталізованим із менш тяжкою бактеріальною НП.

● **Зауваження.** Ми не рекомендуємо використовувати кортикостероїди в дітей із НП.

Обґрунтування

► **Резюме доказів.** У 18 РКД вводили кортикостероїди дорослим госпіталізованим пацієнтам із підозрюваною або ймовірною бактеріальною НП. НП класифікували як тяжку, якщо ≥50% учасників дослідження мали тяжку пневмонію чи якщо більшість хворих були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії під час рандомізації або потребували безперервної внутрішньовенної вазопресорної терапії. Загалом у 10 дослідженнях НП класифікувалася як тяжка, а у 8 випробуваннях – як менш тяжка.

В пацієнтів із тяжкою НП кортикостероїди, ймовірно, знижують лікарняну смертність (ВР 0,62; 95% ДІ 0,45-0,85; помірна достовірність доказів), проте ефект не спостерігається за менш тяжкої НП (ВР 1,08; 95% ДІ 0,83-1,42; низька достовірність доказів). У всіх госпіталізованих хворих із НП (тяжкою і менш тяжкою) кортикостероїди, ймовірно, зменшують потребу в інвазивній ШВЛ (помірна достовірність) і скорочують тривалість реанімації (низька достовірність), а також перебування в лікарні (низька достовірність). У всіх пацієнтів, госпіталізованих із НП, кортикостероїди, ймовірно, підвищують ризик гіперглікемії (помірна достовірність), можуть збільшити ризик вторинних інфекцій (низька достовірність), але чинять невизначений вплив на шлунково-кишкову кровотечу (низька достовірність).

◆ **Доказове обґрунтування рекомендацій.** Панель експертів дійшла загальної згоди щодо достовірної користі від використання кортикостероїдів у пацієнтів із тяжкою НП і меншої користі за менш тяжкого перебігу НП. З огляду на це комісія вирішила надати окремі рекомендації для тяжкої та нетяжкої НП. Очікується, що небажані ефекти будуть незначними залежно від тяжкості захворювання. Хоча гіперглікемія посилювалася під час застосування кортикостероїдів, через різні методи визначення в дослідженнях вплив цього ефекту на пацієнта незрозумілий. Незважаючи на збільшення кількості вторинних інфекцій, комісією переконала відсутність негативного впливу на клінічні результати, як-от дні без ШВЛ або тривалість перебування в стаціонарі. Як і у випадку з попередніми рекомендаціями, залишається невизначеність через відсутність систематичної оцінки побічних ефектів і ризику посилення несприятливих ефектів, яких не було в РКД. Загалом комісія вважає, що баланс корисних і небажаних ефектів сприяє призначенню кортикостероїдів хворим із тяжкою НП, але він є невизначеним щодо пацієнтів із менш тяжким перебігом НП. Таке рішення також було частково обумовлено нещодавною публікацією випробування CAPE COD – найбільшого РКД на цю тему, яке включало ≈35% пацієнтів у підгрупі тяжкої НП, а також продемонструвало значну користь щодо смертності при застосуванні кортикостероїдів.

■ **Особливі міркування.** Як і у випадку із сепсисом та ГРДС, комісія не змогла зробити жодних заяв щодо використання кортикостероїдів за НП у дітей через відсутність РКД на цю тему. Рекомендації щодо бактеріальної НП не потребують мікробіологічного підтвердження, а стосуються пацієнтів, у яких є серйозна клінічна підозра на бактеріальну пневмонію, котрі лікуються антибіотиками емпірично. Крім того, в усьому світі НП має різну мікробіологію, тому невідомо, чи можна узагальнити ефекти кортикостероїдів на інші етіології НП.

2017 року експерти SCCM/ESICM рекомендували кортикостероїди протягом 5-7 днів у добовій дозі <400 мг гідрокортизону чи еквівалента внутрішньовенно. Наявні дані не продемонстрували диференційованого ефекту на основі тривалості застосування кортикостероїду та показали можливі відмінності впливу різних молекул кортикостероїдів на смертність, однак цей аналіз включав як тяжку, так і нетяжку НП. В оновленій рекомендації визнано, що стратегії ступінчастого дозування є прийнятними для лікування тяжкої НП і залишаються на розсуд клініцистів в очікуванні на додаткові дані. Типові дози коливаються від 40 до 80 мг/добу внутрішньовенно в еквіваленті метилпреднізолону протягом 5-7 днів, причому 1 дослідження включало тривале зниження дози протягом 20 днів, а інше (за клінічними критеріями) – протягом 8 або 14 днів (фактична медіана тривалості терапії – 5 днів). Приклади схем дозування кортикостероїдів для лікування тяжкої НП, що використовувалися в РКД, наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Режимы дозування кортикостероїдів	
Захворювання, стан	Найвивченіші режими дозування
Септичний шок	Гідрокортизон 200 мг внутрішньовенно на день (безперервна інфузія чи кожні 6 год) з або без флудрокортизону 50 мгг ентeрально щодня протягом 7 днів чи до виписки з відділення інтенсивної терапії ^a
ГРДС	Ранній ГРДС (протягом 24 год). Дексаметазон 20 мг внутрішньовенно щодня протягом 5 днів, потім – 10 мг внутрішньовенно щодня протягом 5 днів до екстубації. Ранній ГРДС (протягом 72 год). Метилпреднізолон 1 мг/кг внутрішньовенно болюсно, потім • дні 1-14: безперервна інфузія 1 мг/кг/добу; • 15-21 дні: 0,5 мг/кг/добу; • 22-25 дні: 0,25 мг/кг/добу; • 26-28 дні: 0,125 мг/кг/добу; • якщо екстубували між 1-м і 15-м днями, перейдіть до 15-го дня схеми. ГРДС, що не усувається (7-21 день). Метилпреднізолон 2 мг/кг внутрішньовенно болюсно, потім • дні 1-14: 2 мг/кг/добу кожні 6 год; • дні 15-21: 1 мг/кг/добу; • 22-28 дні: 0,5 мг/кг/добу; • 29-30 дні: 0,25 мг/кг/добу; • 31-32 дні: 0,125 мг/кг/добу; • якщо екстубували до 14-го дня, перейдіть до 15-го дня схеми
Тяжка бактеріальна НП	Гідрокортизон 200 мг внутрішньовенно одноразово, потім – 10 мг/год внутрішньовенно інфузією протягом 7 днів. Гідрокортизон 200 мг внутрішньовенно щодня (протягом 4 або 8 днів залежно від клінічного покращення), потім поступово зменшували дозу (до загальної тривалості 8 або 14 днів): • Гідрокортизон припинено приймати після виписки з реанімації. Метилпреднізолон 0,5 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 год протягом 7 днів (початок – упродовж 36 год після госпіталізації, C-реактивний білок >150 мг/л). Метилпреднізолон 40 мг внутрішньовенно болюсно, потім • 1-7 дні: 40 мг/добу; • 8-14 дні: 20 мг/добу; • 15-17 дні: 12 мг/добу; • 18-20 дні: 4 мг/добу; • вводили шляхом безперервної інфузії у відділенні інтенсивної терапії, потім переходили на дворазове введення внутрішньовенно або ентeрально після виписки з реанімації

Примітки: а – тривалість варіювалася; зазначені схеми використовувалися в найбільшій і останній рандомізованій дослідженні. Повний список схем лікування кортикостероїдами, включеними до досліджень, доступний у цифровому додатку 9 за такою адресою: <http://links.lww.com/CCM/H475>

Джерело: Chaudhuri D., Nei A.M., Rochweg B. et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. Crit Care Med. 2024 May 1; 52 (5): e219-e233. doi: 10.1097/CCM.00000000000006172.

Переклад з англ. Ігор Петренко

Стаття надрукована за підтримки компанії «Пфайзер».

PP-MED-UKR-0139



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

Синдром хронічної втоми: можливості патофізіологічної корекції

Сучасна медицина, яка має неймовірні досягнення в діагностиці та лікуванні різноманітних захворювань, поки що не може дати чітких відповідей щодо особливостей виникнення та прогресування деяких з них. Однією з таких маловивчених і не до кінця зрозумілих патологій є астенія, або синдром хронічної втоми (СХВ).



Т.Л. Можина

Незважаючи на значну поширеність, наразі не існує стандартизованих діагностичних критеріїв СХВ через різноманітні критерії включення та виключення в різних діагностичних настановах. Офіційно розпочавши своє існування в 1986 р., коли М. Ramsay використав термін «синдром поствірусної втоми» [20], протягом наступних майже 40 років СХВ змінив 25 дефініцій / діагностичних критеріїв, заснованих на трьох концептуально різних діагностичних теоріях [12]. Нині ця патологія повсюдно відома під подвійною назвою «міалгійний енцефаломієліт (МЕ) / СХВ», інколи її також називають «системна хвороба непереносимості фізичних навантажень» (СХН ФН) [5, 6]. Експерти з Інституту медицини (Institute of Medicine, IOM) США, запропонувавши назву СХН ФН, підкреслили серйозність проблеми цього складного багатовисхідного неврологічного розладу та наголосили, що він має бути в центрі уваги національних медичних і наукових зусиль [5].

Епідеміологія й економічний тягар

Безперечно, таке серйозне ставлення IOM сприяло дослідженню цієї патології, але по-справжньому вона прикувала до себе увагу науковців і стала наріжним каменем експериментальних і клінічних досліджень на тлі епідемії коронавірусної хвороби (COVID-19), коли неабияка кількість осіб, які одужали від смертельно небезпечної патології, стикнулася з тривалим постковідним синдромом. Декілька обсерваційних досліджень констатували здатність важкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого коронавірусом 2 типу (SARS-CoV-2), провокувати МЕ/СХВ [8, 11]. На цьому тлі різко збільшилася поширеність МЕ/СХВ: якщо до появи SARS-CoV-2 в Європі цю патологію діагностували приблизно в 3 млн осіб [12], а в США налічували близько 2,5 млн хворих [7], чверть з яких була прикута до дому або ліжка [17], то після 2022 р. статистичні дані значно змінилися.

Систематичний огляд і метааналіз 52 досліджень (n=127 117) стверджують, що поширеність МЕ/СХВ в осіб з постковідним синдромом становить 45,2% [21]. Результати нещодавно опублікованого масштабного (n=13 224) обсерваційного дослідження RECOVER-Adult містять іще разуючі дані. Захворюваність на МЕ/СХВ в осіб, які були інфіковані SARS-CoV-2, дорівнювала 2,66 (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,63-2,70) на 100 людино-років, тоді як у когорті неінфікованих учасників цей показник становив 0,93 (95% ДІ 0,91-10,95) на 100 людино-років, тобто ризик виникнення МЕ/СХВ на тлі інфікування SARS-CoV-2 зростає у 4,93 рази (95% ДІ 3,62-6,71) [27].

Ще однією важливою епідеміологічною характеристикою МЕ/СХВ є здатність виникати в будь-якому віці, в будь-якій соціально-економічній групі та расі; при цьому відзначають типову гендерну ознаку: жінки хворіють у 2-3 рази частіше, ніж чоловіки [12, 26].

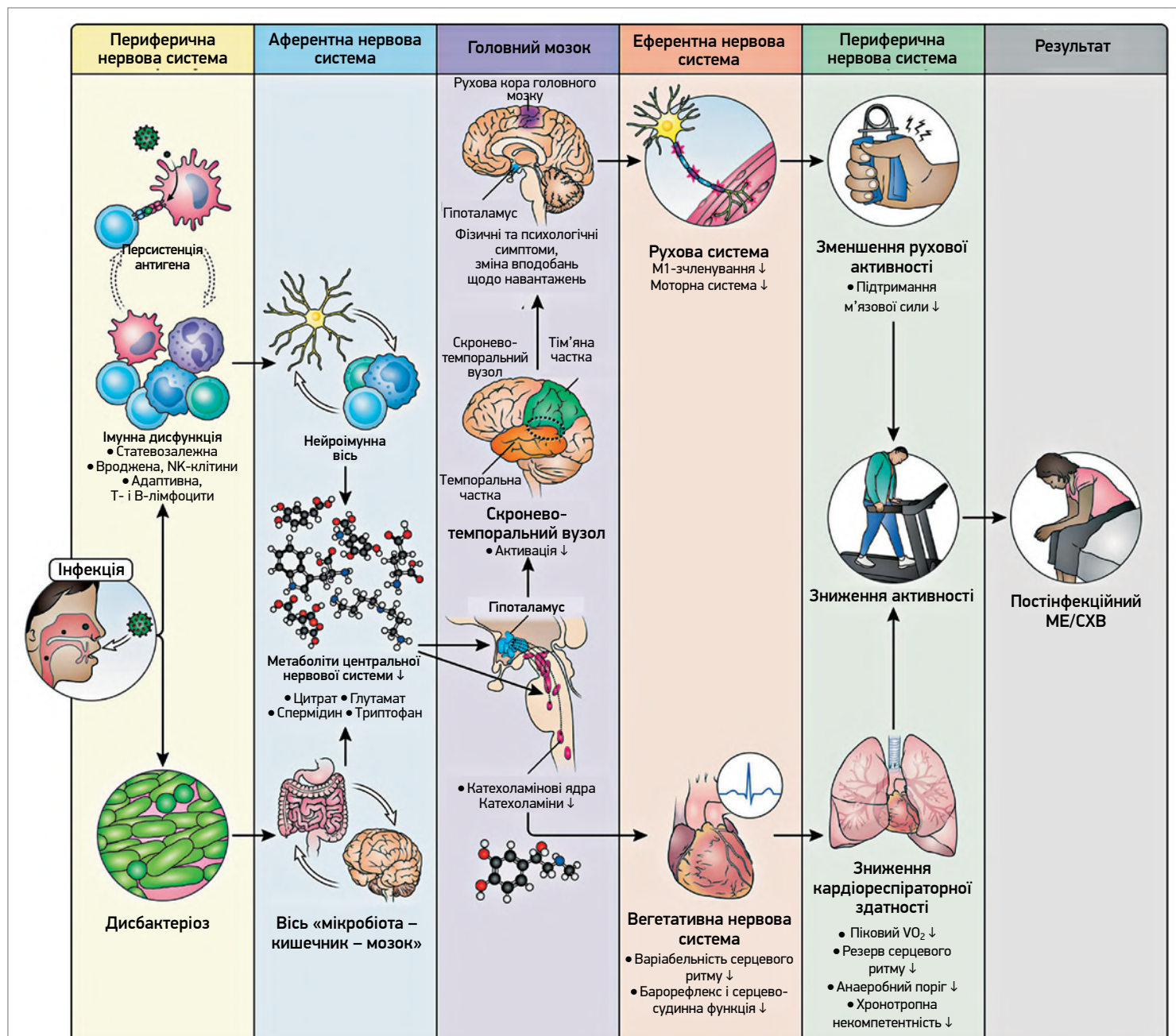


Рис. 1. Патофізіологія постінфекційного МЕ/СХВ [28]

Ознаки непрацездатності, які супроводжують МЕ/СХВ й охоплюють когнітивні та фізичні порушення, що посилюються при фізичному навантаженні, зумовлюють значний економічний тягар, оскільки велика частина пацієнтів має листок непрацездатності та менш ніж 1/5 з них працює неповний робочий день [15]. Вважають, що 75% пацієнтів з МЕ/СХВ є непрацездатними [17]; це пояснює значні щорічні витрати на її лікування, котрі становлять у США та Європі, відповідно, 18-51 млрд [25] і 40 млрд доларів на рік [19]. Американські спеціалісти б'ють на сполох, адже економічний тягар МЕ/СХВ удвічі перевищує такий ВІЛ/СНІДу, причому саме ця патологія залишається найбільш недофінансованою: на її покриття нині витрачають лише 7% від суми, порівнянної з тягарем захворювання [14].

Етіопатогенез

Відомо, що МЕ/СХВ виникає за умови поєднаної дії декількох чинників, переважно на тлі вірусних інфекцій

(герпесвірус людини-6, вірус Епштейна – Барр, SARS-CoV-2) або інфікування внутрішньоклітинними бактеріями із супутнім порушенням функціонування імунної системи, гормональним дисбалансом зі зміною функціонування гіпофіза, надиркових залоз або гіпоталамуса [3]. Стресові життєві події часто провокують маніфестацію хвороби, особливо коли стрес виникає на тлі частих рецидивних інфекцій, імунodefіциту й аутоімунних захворювань [23].

Патогенез МЕ/СХВ остаточно не вивчений, але всі провідні науковці визнають його багатогранність і домінуючу роль постінфекційних, аутоімунних і неврологічних порушень [3]. Хоча патофізіологічні механізми продовжують активно вивчати, нині найважливішими патогенетичними чинниками вважають дисрегуляцію імунної системи та вегетативної нервової системи на тлі метаболічних порушень (рис. 1).

Припускають, що на тлі інфекційного захворювання виникає стійка імунна дисфункція, котра спричиняє появу значних

змін у кишковому мікробіомі. Ці імунні та мікробіотичні зміни через вісь «кишечник – головний мозок» впливають на мозок, що призводить до зниження концентрації метаболітів, потрібних для оптимальної роботи нервових клітин: зменшується синтез катехоламінів, що проявляється зниженням варіабельності серцевого ритму та барорефлекторної серцево-судинної функції, пригніченням функціональної активності легень. Змінюється також функціонування ділянок мозку, потрібних для управління моторною корою. Це проявляється появою різноманітних фізичних і психологічних симптомів, що спричиняє зменшення залучення рухової системи та зниження рівня підтримки м'язових зусиль під час руху. Як вегетативна, так і центральна моторна дисфункція призводять до зниження фізичної активності. З часом зниження фізичної активності зумовлює виснаження м'язів, серцево-судинної системи та появу функціональних розладів [28].

Продовження на стор. 22.

Синдром хронічної втоми: можливості патофізіологічної корекції

Продовження. Початок на стор. 21.

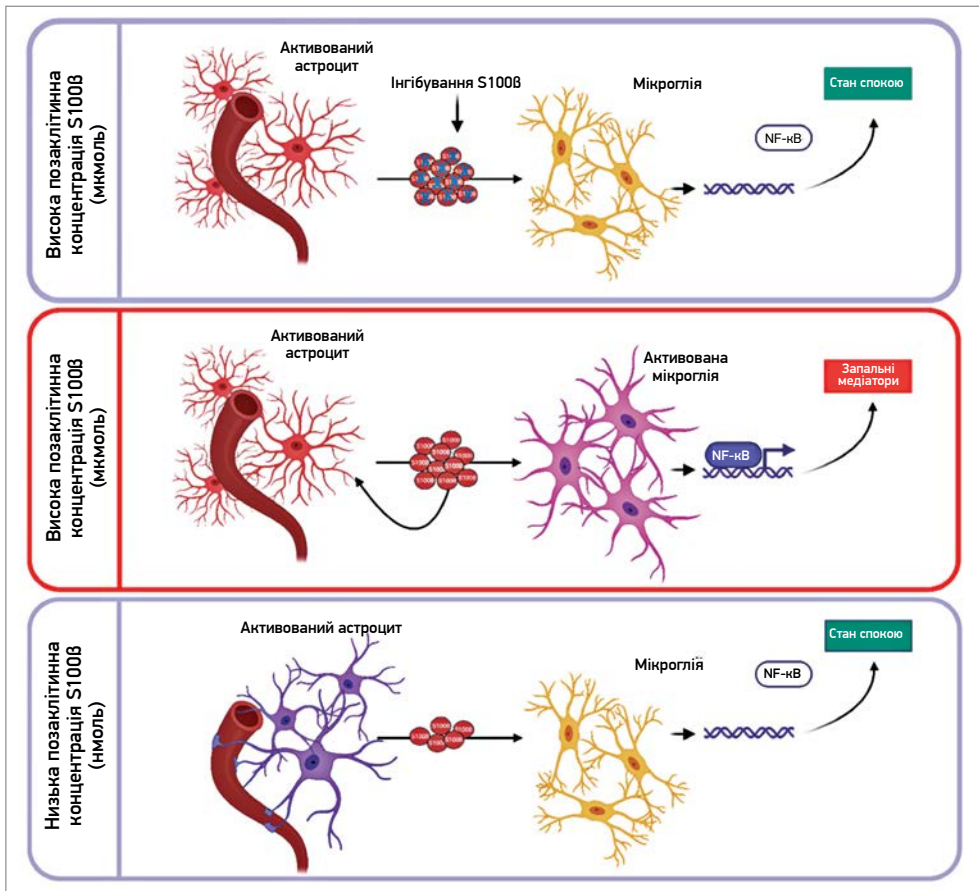


Рис. 2. Ефекти, індуковані позаклітинним астроцитарним S100β [13]

● S100β: роль у виникненні ME/CXB

Значущість дисбалансу нейрогормонів і прозапальних змін, які відбуваються в центральній нервовій системі, є настільки великою, що вона знайшла відображення в назві патології: одна зі складових сучасного найменування CXB звучить як «міалгічний енцефаломієліт». Розуміння запального генезу ураження спинного та головного мозку сприяло виявленню молекулярної основи цього явища: нині велике значення в розвитку ME/CXB надають білку S100β [13, 22]. Він належить до філогенетично відносно молоді, але надзвичайно великої підродини низькомолекулярних кальцієзв'язувальних білків S100, схожих за структурою, але різних за функціональною активністю [22].

Наразі відомо понад 30 ізоформ S100, які здатні діяти як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно. Внутрішньоклітинні ізоформи S100 контролюють такі функції імунної системи, як регуляція транскрипції, транспортна активність, стан внутрішньоклітинних рецепторів, поглинання вільних радикалів і перебудова цитоскелета [22]. Секреторні ізоформи S100 здатні взаємодіяти з різноманітними рецепторами клітинної поверхні, включаючи G-білок-зв'язані рецептори (GPCR), рецептор кінцевих продуктів глікозилювання (RAGE), Toll-подібний рецептор-4 (TLR-4) [22]. Білки S100, зокрема, функціонують як прозапальні цитокини, зв'язуючись з RAGE і TLR-4 та збільшуючи рекрутування імунних клітин з їх подальшою проліферацією й диференціацією. Нині

доведено значну роль багатьох ізоформ S100 у виникненні та прогресуванні різноманітних захворювань, у тому числі атеросклерозу, псоріазу, хвороби Альцгеймера, хронічного риносинуситу, бактеріального менінгіту, запальних захворювань кишечника, остеоартриту, ревматоїдного артриту [22].

У контексті ME/CXB провідне значення надають такій ізоформі S100, як S100β [13]. На відміну від багатьох інших представників своєї родини, S100β переважно концентрується в астроцитах нервової системи. Останнім часом з'являється дедалі більше доказів того, що S100β є молекулярним патерном, асоційованим з ушкодженням [13]. В експериментальних моделях таких захворювань, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, травматичні та судинні гострі ураження головного мозку, констатовано, що зміни рівня S100β корелюють з виникненням клінічних симптомів: у дуже низьких наномолярних концентраціях S100β не впливає на гомеостаз мікроглії, тоді як за зростання його вмісту мікроглія швидко активує NF-κB-залежну транскрипцію та набуває прозапального фенотипу, що асоційовано з посиленням клінічної симптоматики. Видалення/інактивація позаклітинного S100β «перепрограмує» мікроглію від запалення до гомеостазу та супроводжується зменшенням вираженості патологічних ознак (рис. 2). Зважаючи на такі патофізіологічні особливості, S100β вважають надійним біомаркером активного нейронного дистресу та пропонують використовувати як індикатор нейрозапалення [13].

● Клінічна картина

Згідно з чинною дефініцією, запропонованою європейським консенсусом EUROMENE, ME/CXB є гетерогенним захворюванням [16]; це означає, що в клінічній картині спостерігають надзвичайно різноманітні симптоми внаслідок ураження декількох систем організму. Провідною ознакою ME/CXB, як свідчить сама назва патології, є втома. На відміну від повсякденної фізіологічної втоми, втома при ME/CXB не зменшується, незалежно від того, скільки пацієнт спить або відпочиває [16]. Найактуальнішими симптомами є розмова

та фізична втома, непереносимість фізичних навантажень, когнітивні порушення, ортостатична непереносимість, біль; усі ці ознаки часто серйозно заважають повсякденному життю [24]. Типові клінічні ознаки ME/CXB представлено на рисунку 3.

Однією з характерних особливостей, яка відрізняє ME/CXB від багатьох інших захворювань, є погіршення симптомів у відповідь на відносно незначне фізичне, когнітивне, ортостатичне або навіть емоційне навантаження [4]. Це явище відоме як постнавантажувальне нездужання: наприклад, після фізичного навантаження пацієнти відчувають зниження розумової та фізичної витривалості, що супроводжується прискореною м'язовою й когнітивною втомою [4]. Постнавантажувальне нездужання має відстрочений початок, значну тривалість та інтенсивність, які непропорційні фізичному навантаженню [24].

Незважаючи на те що ME/CXB визнано медичною патологією, 68,5% пацієнтів зазнають стигматизації з боку суспільства, тобто негативного ставлення до них [10]. Наявність ME/CXB негативно позначається на психічному здоров'ї, призводячи до смутку (71%), безнадії на полегшення (66,9%), суїцидальних думок (39,3%) і вторинної депресії (14,8%) [10]. Причому виникнення суїцидальних думок спричиняють повідомлення про те, що ME/CXB є лише психосоматичною патологією (89,5%), виснаження (80,7%) та відчуття, що інші люди не розуміють тебе (80,7%) [10].

● Лікування

Сучасна настанова з ME/CXB підкреслює відсутність єдиного загальноприйнятого способу фармакотерапії, пропонуючи лікарям призначати симптоматичні засоби з огляду на патофізіологію захворювання [16]. Основними цілями лікування є полегшення симптомів ME/CXB, покращення психологічного самопочуття та відновлення соціальних поведінкових функцій. Перелік засобів, які можуть бути призначені хворим на ME/CXB, варіює від дієтичних добавок (залізо, вітаміни D, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, магній, L-карнітин, коензим Q₁₀, ω₃-жирні кислоти) до різноманітних фармакологічних засобів (нестероїдні протизапальні препарати, трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, габапентин/прегабалін, антигістамінні препарати, івабрадин тощо) залежно від домінуючого патологічного симптому [16]. Консенсус EUROMENE, відзначаючи ймовірність появи небажаних дій на тлі застосування більшості перелічених ліків, підтримує застосування симптоматичних засобів, не схвалених або не ліцензованих для лікування ME/CXB, за умов інформування пацієнтів та отримання поінформованої згоди [16].

Також розглядається можливість призначення препаратів, здатних впливати на патофізіологічні механізми виникнення цієї патології, а саме на рівень S100β.

● Висновки

ME/CXB – хронічне виснажливе захворювання, що характеризується широким спектром симптомів, у тому числі тривожністю та суїцидальними думками. Незважаючи на значну поширеність, ME/CXB залишається одним з найбільш маловивчених і незрозумілих станів у сучасній медицині. Для цієї патології нині не існує стандартних методів фармакотерапії. Європейський консенсус EUROMENE підтримує застосування симптоматичних засобів для лікування ME/CXB.

Список літератури знаходиться в редакції.



Рис. 3. Типові клінічні ознаки ME/CXB [1]

Рациональна терапия острого синусита в условиях роста антибиотикорезистентности

Острый риносинусит (ГРС) – одно из наиболее распространенных заболеваний, с которым пациенты обращаются за медицинской помощью. Независимо от того, что причиной ГРС чаще всего является острая респираторная вирусная инфекция (ГРВИ), а развитие острого бактериального риносинусита (ГБРС) наблюдается лишь в 0,5-2% случаев у взрослых и в 5-10% у детей, он является наиболее частой причиной неадекватного назначения антибиотиков, что способствует росту устойчивости к ним, а сегодня это является одной из наиболее серьезных проблем охраны здоровья. Лечение ГРС предполагает симптоматическое и противовоспалительное лечение, а антибиотикотерапия имеет четко определенные и ограниченные показания. Препараты на растительной основе, такие как BNO 1016, – рациональная альтернатива антибактериальным препаратам.

ГРС – одна из наиболее распространенных причин обращения к врачу, что создает экономическое бремя для системы охраны здоровья. Независимо от того, что причиной ГРС чаще всего является острая респираторная вирусная инфекция (ГРВИ), а развитие острого бактериального риносинусита (ГБРС) наблюдается лишь в 0,5-2% случаев у взрослых и в 5-10% у детей, он является наиболее частой причиной неадекватного назначения антибиотиков, что способствует росту устойчивости к ним, а сегодня это является одной из наиболее серьезных проблем охраны здоровья. Лечение ГРС предполагает симптоматическое и противовоспалительное лечение, а антибиотикотерапия имеет четко определенные и ограниченные показания. Препараты на растительной основе, такие как BNO 1016, – рациональная альтернатива антибактериальным препаратам.

За данными Всемирной организации охраны здоровья (ВОЗ), антибиотикорезистентность входит в 10 наиболее серьезных угроз для человечества. В организации отмечают, что в 2019 году около 5 млн смертей были связаны с бактериальной устойчивостью к антибиотикам; в частности, 1,27 млн смертей были непосредственно связаны с ней. Как отмечают в ВОЗ, если принципы рационального антибиотикотерапии не будут вовремя внедрены, к 2025 году ожидается около 10 млн смертей из-за устойчивости к антибиотикам.

За показателем антибиотикорезистентности Украина находится среди лидеров в Европе (ВОЗ, 2024). Особливості актуальності ця проблема набула для України з початком війни – вибухові, осколкові та вогнепальні поранення з відсутністю доступу до фахової медичної допомоги в зонах бойових дій, а також інші фактори зумовлюють часто неконтрольоване й нерациональне застосування антибіотиків. На цю ситуацію також накладаються традиційні проблеми – самолікування антибіотиками, недотримання рекомендацій лікарів тощо (Устінюк, 2024).

Визначення та діагностичні критерії ГРС для дітей і дорослих згідно з рекомендаціями EPOS (2020) представлені в таблиці (Fokkens et al., 2020).

Таблиця. Визначення та критерії діагностики ГРС (адаптовано за Fokkens W.J. et al., 2020)	
ГРС	
• Раптовий початок • Тривалість не більше 12 тиж • Безсимптомні періоди у випадках повторного захворювання	
Дорослі	Діти
Наявність ≥2 симптомів, одним з яких має бути або 1. Закладеність / непрохідність носа, або 2. Виділення з носа (виділення назовні чи затікання задньою стінкою глотки) та ± біль / тиск в обличчі; ± зменшення / втрата нюху	Наявність ≥2 симптомів, одним з яких має бути або – закладеність / непрохідність носа – знебарвлені виділення з носа – кашель (денний та/або нічний)
Рецидивний ГРС	
≥4 епізоди ГРС на рік із повною відсутністю симптомів між рецидивами	

- Розрізняють 3 фенотипи ГРС:
- ◆ застуда / гострий вірусний риносинусит;
 - ◆ гострий післявірусний риносинусит;
 - ◆ ГБРС.

Лікування ГРС

У чинних рекомендаціях EPOS (2020) наголошено на необхідності уникати антибіотиків, коли вони не показані. До 60% пацієнтів отримують антибіотики в день початку захворювання (Fokkens et al., 2020; Jaume et al., 2018). Дані дослідження К.В. Рувельс і співавт. (2018) свідчать про те, що 88% консультацій хворих із ГРС завершилися призначенням антибіотиків, а адекватне лікування призначено лише в 11% випадків. В іншому дослідженні навіть після виключення пацієнтів із ГБРС антибіотики призначалися ≈60% хворих зі звичайною застудою та 70% пацієнтів із поствірусним ГРС (Jaume et al., 2021). За результатами дослідження США підкреслено, що фактична користь від антибіотиків є незначною,

оскільки для покращення стану в однієї людини потрібно 11-15 пацієнтів пролікувати антибіотиками (Orlandi et al., 2021). За підозри на ГБРС рішення щодо лікування антибіотиками слід ухвалювати індивідуально (на основі симптомів пацієнта) з використанням простих маркерів бактеріальної інфекції, як-от СРБ або прокальцитонін, незважаючи на очікування хворого (Fokkens et al., 2020).

Ефективність у лікуванні гострого вірусного риносинуситу продемонстрували препарати рослинного походження, тобто фітопрепарати у вигляді комплексного рослинного екстракту, як-от BNO 1016 (Bittner et al., 2023; Jund et al., 2015). Для лікування гострого вірусного риносинуситу BNO 1016 можна поєднувати з іншими симптоматичними препаратами. Препарат BNO 1016 у формі комплексного рослинного екстракту може зменшувати вираженість симптомів та скорочувати тривалість ГРС. Його терапевтична дія зумовлена секретомоторними та секретолітичними властивостями, покращенням мукоциліарного кліренсу, а також протівірусною та протизапальною діями (Fokkens et al., 2020; Bittner et al., 2023; Jund et al., 2015, 2012).

Фітопрепарати з доведеною ефективністю можна застосовувати на будь-якій стадії ГРС як окремо при перших симптомах, так і в комбінації з іншими препаратами. А. Річі і співавт. (2017) продемонстрували синергійний ефект BNO 1016 та мометазону при лікуванні ГРС. BNO 1016 характеризується низьким ризиком побічних ефектів (Bittner et al., 2023; Jund et al., 2015, 2012; Porovych et al., 2020), що відповідає потребам пацієнтів, які бажають лікуватися натуральними засобами.

ГБРС, діагностований на основі опитування, фізикального обстеження та підтверджений додатковими тестами (СРБ, прокальцитонін), потребує призначення антибіотиків як додаткового лікування; можна застосовувати інтраназальні глюкокортикостероїди і фітотерапію.

Дані досліджень демонструють, що антибіотики не скорочують тривалості клінічних проявів і не зменшують ризику ускладнень у дорослих за ГРС, водночас більшість випадків неускладненого ГРС можуть спонтанно вилікуватися протягом 2 тижнів (El Mograbi et al., 2019; Babar-Craig et al., 2010; Nausch et al., 2022).

Лікарські засоби рослинного походження, особливо у формі рослинних екстрактів, зазвичай мають позитивне співвідношення користь/ризик і забезпечують життєздатну альтернативу лікуванню неускладнених ГРС (Nausch et al., 2022). На відміну від антибіотиків дія фітопрепаратів зазвичай не спрямована на специфічні збудники; їхня ефективність базується на різноспрямованості дії. Швидше покращення стану та сприятливий вплив на механізми відновлення нормальної функції пазух, а також сприятливий профіль безпеки, що підтверджено численними дослідженнями, зумовили внесення фітопрепаратів, зокрема BNO 1016, до рекомендацій з лікування ГРС в EPOS 2020 року та рекомендацій німецьких товариств (Fokkens et al., 2020, 2012; Stuck et al., 2018).

Результати досліджень В. Рорович і співавт. (2020), Bachert (2020), Martin та співавт. (2020) підтвердили, що фітотерапія здатна чинити сприятливий вплив на зменшення використання антибіотиків при лікуванні ГРС як у дорослих, так і в дітей.

Bittner і співавт. (2023) проаналізували ефективність BNO 1016 за ГРС поряд з антибіотикотерапією в реальних клінічних умовах. Дослідження включало >203 тис. пацієнтів із ГРС, які отримували лікування впродовж 9 років. Ефективність BNO 1016 у лікуванні ГРС порівнювали з такою антибіотиків і декількома іншими методами лікування, зокрема інтраназальними глюкокортикостероїдами. Проаналізовані дані включали вплив на зменшення симптомів, потребу в призначенні антибіотиків, відсоток випадків непрацездатності тривалістю ≥7 днів і кількість візитів до лікарів. Майже всі хворі, котрі отримували антибіотики (як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами) на початку періоду дослідження, мали значно вищий ризик потреби призначення другого

антибіотика після початку лікування порівняно з пацієнтами, які отримували BNO 1016. Крім того, всі хворі групи монотерапії антибіотиками чи комбінованої терапії мали значно вищий ризик потреби подальшого призначення антибіотиків протягом періоду спостереження 31-365 днів. У проаналізованій групі пацієнтів, які отримували лікування BNO 1016, призначення антибіотиків через ГРС знадобилося лише 2,1% хворих протягом річного періоду спостереження.

Це означає, що при додаванні BNO 1016 до лікування ГРС 97,9% пацієнтів не потребували антибіотикотерапії (протягом подальших 365 днів); цей відсоток хворих відповідає фактичній захворюваності на ГБРС, яка спостерігається лише в 0,5-2% випадків ГРС (Fokkens et al., 2020; Jaume et al., 2020; Bittner et al., 2022).
Жодна терапія не виявилася ефективнішою за монотерапію BNO 1016 у запобіганні подальшому призначенню антибіотиків протягом періоду спостереження.

Порівняно із BNO 1016 більшість терапій пов'язувалися зі значно вищою імовірністю потреби оформлення листків непрацездатності. Однак у цьому випадку лікування інтраназальними глюкокортикостероїдами виявилася ефективнішою і пов'язаною зі значно зниженим ризиком оформлення листків непрацездатності тривалістю ≥7 днів. Виявлено статистично значущий вищий ризик потреби додаткового медичного візиту протягом перших 30 днів для всіх груп лікування, що включали антибіотики, за винятком групи «антибіотики + BNO 1016».

Висновки цих досліджень свідчать про відсутність потреби в антибіотиках за неускладненого ГРВІ.

Ще одна концепція, яка сприяє зменшенню використання антибіотиків, – це принцип відтермінованої антибіотикотерапії. Як показали дослідження, це зрештою значно зменшує кількість пацієнтів, які приймають антибіотики (Nausch et al., 2022; Kronman et al., 2020). Якщо лікар не впевнений у необхідності призначення антибіотика, відтермінована антибіотикотерапія може стати прийнятним безпечним компромісом.

Зрештою, обмеження призначення антибіотиків підтримує гомеостаз мікробіому, а останній відіграє захисну роль у захисті господаря від респіраторних інфекцій (Nausch et al., 2022).

Висновки

Слід пам'ятати, що переважна більшість ГРС має вірусне походження, тому застосування антибіотиків у цих випадках є необґрунтованим. Для зменшення нерационального призначення антибіотиків може розглядатися концепція відтермінованої антибіотикотерапії. Згідно з останніми рекомендаціями, препарати рослинного походження, як-от BNO 1016, є ефективною альтернативою антибактеріальним препаратам.

З огляду на поширеність ГРС, його значний вплив на якість життя та високі витрати правильна діагностика і відповідне лікування з уникненням необґрунтованої терапевтичної ескалації можуть чинити значний вплив на громадське здоров'я в широкому сенсі.

Підготувала Людмила Суржко

3

РЕКЛАМА

Синупрет® екстракт (BNO 1016) - найбільш концентрована форма препарату Синупрет



- ефективне лікування риносинуситу, засноване на доказах¹
- висока концентрація - потужна дія²
- лідер лікарських призначень³

Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з діючих або інших компонентів лікарського засобу. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки. **Показання для застосування:** Гострі неускладнені риносинусити. **Побічні ефекти:** інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

Синупрет® таблетки, вкриті оболонкою. Р.П. № UA/4373/01/01. Синупрет® форте таблетки, вкриті оболонкою. Р.П. № UA/4373/04/01. Синупрет® екстракт. Р.П. № UA/15267/01/01 від 21.09.2021

¹ Jund, R., et al.: Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. Acta Otolaryngol 135(1) (2015), 42-50

² Інструкція до медичного застосування

³ Proxima research, prescriptions, 2024, SIN market

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

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

РЕКЛАМА

Тіоктова кислота: перспективна фармакотерапія крізь призму хвороби нирок

Захворювання нирок за останні декілька десятиліть стрімко поширилися та стали основною проблемою й економічним тягарем для світової охорони здоров'я. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, в 2040 році хронічна хвороба нирок (ХХН) посяде п'яте місце серед усіх хронічних захворювань (Borg R. et al., 2023). Близько 850 млн осіб мають ті чи інші захворювання нирок; це вдвічі більше за кількість людей, котрі страждають через цукровий діабет (422 млн), а також у 20 разів більше за кількість тих, хто хворіє на рак (42 млн). ХХН мають 10,4% чоловіків та 11,8% жінок планети. Гостре ушкодження нирок (ГУН) щороку уражає 13,3 млн людей у світі та може зумовити ХХН у майбутньому (ASN, ERA-EDTA, ISN, 2024).

Захворювання нирок потребують тривалої медикаментозної терапії. Препарати, що використовують для лікування, мають довготривалі серйозні побічні ефекти, котрі негативно впливають на якість життя пацієнтів. Саме тому останнім часом активно досліджується антиоксидантна терапія як потенційний фармакологічний шлях лікування ХХН і кращий терапевтичний варіант із меншим профілем побічних ефектів. Одним із таких антиоксидантів є α -ліпоева кислота (АЛК) – багатofункціональний антиоксидант, що ендогенно синтезується у мітохондріях багатьох тканин, включаючи нирки.

Антиоксидантна терапія стає альтернативним основним або додатковим методом лікування деяких захворювань нирок (Akkara & Sabina, 2020; Abo-Elmaaty et al., 2020; Uddin et al., 2021). Одним із таких антиоксидантів, що привертає значну увагу науковців та клініцистів, є АЛК. У межах наявних літературних даних представлені фармакологічні властивості, молекулярні механізми потужного природного антиоксиданту АЛК в експериментальному та клінічному лікуванні захворювань нирок: ГУН, ішемічно-реперфузійного ушкодження (ІРУ) нирок, діабетичної нефропатії (ДН), хвороби нирок термінальної стадії.

АЛК (також відома як тіоктова кислота) – сірковмісний природний антиоксидант, який поглинає вільні радикали в організмі (Saboori et al., 2018; Skibska et al., 2023). Фрукти та овочі, а також яловичина, нирки і печінка є типовими харчовими джерелами АЛК (Basile et al., 2023). АЛК виступає важливим кофактором багатьох клітинних процесів.

АЛК як нефропротектор за токсичних нефропатій

ГУН є поширеним явищем, особливо в пацієнтів, які отримують певні протипракові препарати й антибіотики (Kang et al., 2009). Цитотоксичні препарати, як-от цисплатин, метотрексат, доксорубіцин, а також антибіотики (гентаміцин, неоміцин) регулярно використовуються в схемах лікування в усьому світі. Корейські науковці дослідили властивості АЛК на тваринній моделі цисплатин-індукованого ГУН. Внутрішньочеревинне введення 50 мг/кг АЛК у 1-й та 2-й дні, а також за 8 год до введення цисплатину з подальшим повторенням АЛК на 1-й, 2-й і 3-й дні після введення цисплатину сприяло низці позитивних змін у функціонуванні нирок: спостерігалось підвищення експресії аквапоринів 1-3; підвищення ниркової експресії аденілатциклази VI, що відіграє важливу роль у регуляції рівня цАМФ, а також посилення вазопресин-індукованого продукування цАМФ. Зазначені зміни сприяли частковому запобіганню розвитку цисплатин-індукованого ГУН за рахунок покращення водного обміну та регуляції

осмотичного тиску. Крім того, спостерігалось поліпшення концентрації натрію в сечі та каналцевої реабсорбції електроліту, що свідчить про задовільніше функціонування ниркових каналців і підвищену здатність нирок утримувати воду. Всі вищезазначені результати свідчать про потенційно захисну роль АЛК у цій схемі терапії. В експериментальних тварин, які отримували цисплатин без введення АЛК, перелічені ефекти були зворотними (Bae et al., 2007, 2009). Отриманий результат підтвердився в інших дослідженнях. В умовах експерименту введення 50 мг/кг АЛК зберігало ниркову експресію аквапорину 2 та Na^+/H^+ -обмінника, які були значно знижені ліпополісахаридом (ЛПС), а також частково сприяло послабленню ЛПС-індукованого ГУН (Suh et al., 2015). Крім того, профілактичне призначення 100 мг/кг/добу АЛК протягом 30 днів покращувало показники функції нирок, як-от креатинін сироватки крові й азот сечовини крові, а також запобігало розвитку цисплатин-індукованого ГУН (Khalifa et al., 2020).

Введення АЛК експериментальним тваринам із ГУН, індукованим такими препаратами, як доксорубіцин, метотрексат, гентаміцин, ванкоміцин, надало результати, схожі на такі при цисплатин-індукованій

нефротоксичності, зі схожими механізмами захисту (Malarkodi et al., 2003; Celik et al., 2005; Armagan et al., 2015; El-Sayed et al., 2017; Darwish & El-lateef, 2018; Adikwu et al., 2019). Отримані результати підкреслюють **потенційний нефропротекторний ефект, який АЛК може проявляти при застосуванні у вигляді основної та/або додаткової терапії у пацієнтів, котрі отримують нефротоксичні препарати.**

Проте у випадку контраст-індукованого ГУН, що виникає у $\approx 30\%$ пацієнтів, які отримують внутрішньовенні контрастні препарати, та наразі є третьою найпоширенішою причиною госпітального ГУН поряд із нирковою гіперперфузією і післяопераційним ушкодженням нирок (Fähling et al., 2017; Tanik et al., 2019), науковці не отримали даних, що свідчать на користь використання АЛК для профілактики ГУН.

Нефропротекторний потенціал АЛК при ІРУ

ІРУ – це ушкодження тканин, спричинене тимчасовим припиненням кровопостачання тканини та подальшим відновленням кровопостачання ішемізованої тканини.

Науковці дослідили вплив АЛК на ниркове ІРУ, змодельоване в умовах *in vivo*, індуковане шляхом 1-годинної оклюзії ніжки лівої нирки з подальшим 6-годинним періодом реперфузії. Введення АЛК за 30 хв до індукції ішемії знижувало рівні ниркових активних форм кисню (АФК) і фіброзних білків, матричних металопротеїназ 2 та 9 (MMP2 і MMP9), які були значно підвищені під час ішемії та реперфузії (Cavdar et al., 2014). Цікаво, що доза АЛК 100 мг/кг сприяла кращій нирковій протекції, ніж доза 10 мг/кг, про що свідчать значно нижчий показник тубулярного некрозу, а також менша кількість циліндрів у каналцях і застійних явищ у мозковій речовині нирок. АЛК сильно знижувала ниркову експресію ендотеліну-1, що помітно підвищувався після ішемічної реперфузії (Takaoka et al., 2002). Доза 100 мг/кг АЛК була ефективнішою, ніж 10 мг/кг, оскільки вона зменшувала тубулярний некроз, кількість циліндрів у каналцях та застійні явища в мозковій речовині нирок. Це свідчить про дозозалежний ефект АЛК; кращий захист забезпечується вищими дозами препарату. Отримані дані підтверджують здатність АЛК захищати нирки від ІРУ завдяки антиоксидантним,

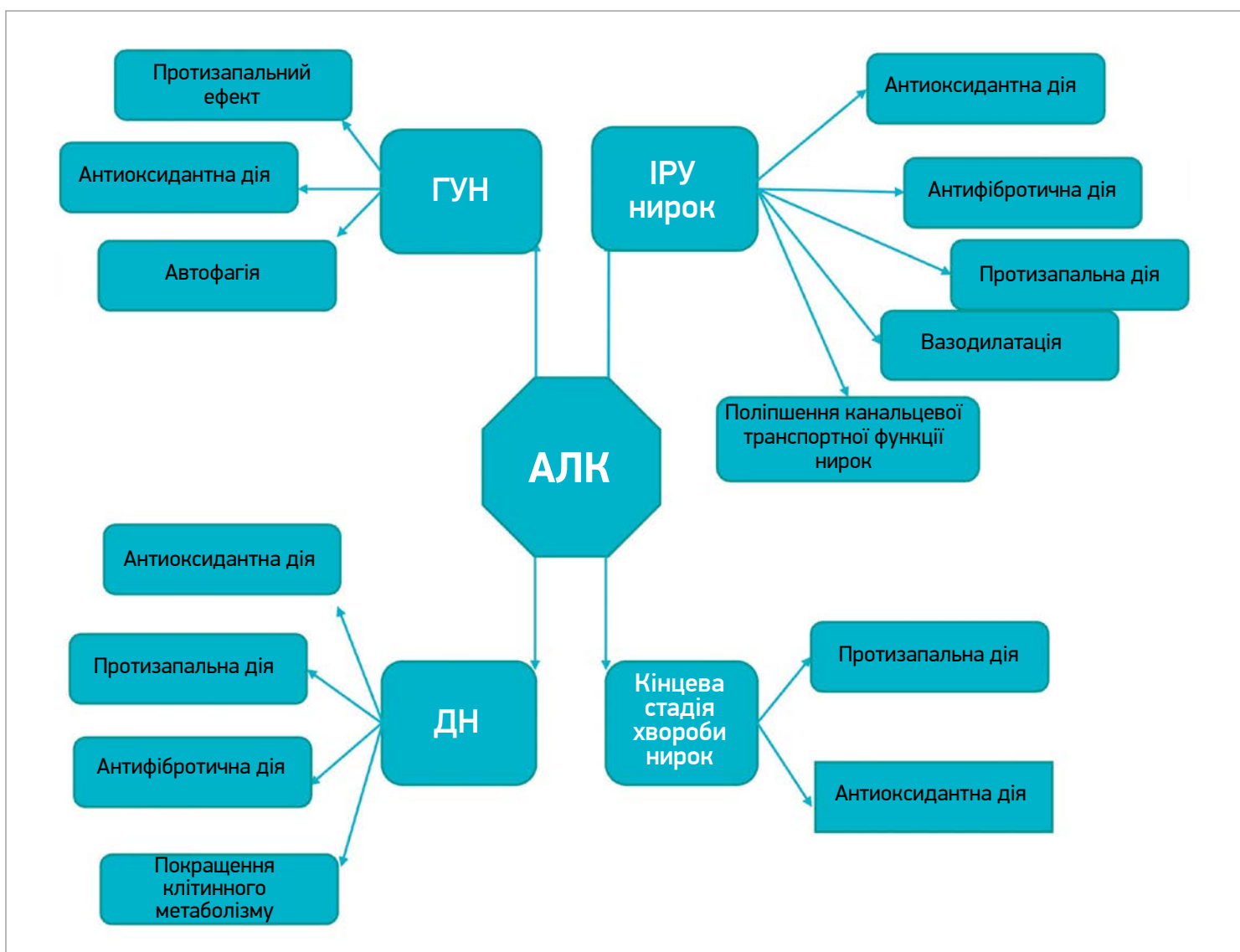


Рис. Ефекти АЛК при патології нирок

протизапальним та іншим терапевтичним властивостям. Такий самий позитивний ефект спостерігався в нещодавніх дослідженнях за щоденного профілактичного застосування 50 мг/кг АЛК впродовж 2 тиж до індукції ІРУ (Ahmadvand & Mahdavi, 2019), а також похідних АЛК при ушкодженні нирок, спричиненому ІРУ кінцівок (Koga et al., 2012; Othman et al., 2022). Сукупно отримані експериментальні дані демонструють, що нефропротекторна дія АЛК щодо ІРУ частково забезпечується пригніченням вазоконстрикторних механізмів з одночасною активацією вазодилаторних шляхів і поліпшенням каналцевої транспортної функції, а також іншими потенційно корисними, але ще не ідентифікованими механізмами.

Терапевтичний ефект АЛК при ДН

ДН є одним з основних мікросудинних ускладнень цукрового діабету. Дедалі більше даних, отриманих в експериментальних і клінічних дослідженнях, свідчать про те, що призначення АЛК захищає від розвитку та прогресування ДН. У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 34 пацієнтів із ДН **пероральне застосування АЛК (800 мг/добу) з піридоксином (80 мг/добу) впродовж 12 тиж забезпечувало значне зниження кінцевих продуктів глікації, альбумінурії та систолічного артеріального тиску, покращення антиоксидантного і глікемічного статусу, а також підвищення рівня оксиду азоту в сироватці крові порівняно з контрольною групою**, яка отримувала плацебо (Noori et al., 2013). Такий самий позитивний ефект спостерігався в інших рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів із ДН, які приймали АЛК упродовж 2-8 тиж (Sun et al., 2017; Hong et al., 2017; Qu et al., 2018; Cao & Chen, 2021).

Перспективи застосування АЛК у хворих на гемодіалізі

Під час гемодіалізу відбувається активація імунних клітин, зокрема лейкоцитів, на поверхневій мембрані діалізатора, що зумовлює утворення АФК; це один з основних небажаних побічних ефектів у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Високі концентрації накопичених прозапальних і прооксидантних токсинів, своєю чергою, ініціюють запальну реакцію, яка зрештою спричиняє утворення АФК (Ninic et al., 2018; Kohlová et al., 2020). Нові дослідження демонструють, що для зменшення цього небажаного побічного ефекту обробка АЛК полісульфонових мембран для діалізу знижує продукування АФК, зменшує адгезію та активацію тромбоцитів, при цьому мембрани зберігають свою здатність до селективного розділення біомолекул (Mahlicli & Altinkaya, 2014; Kohlová et al., 2020).

Дослідження Ahmadi та співавт. (2013) підкреслило **корисність комбінації АЛК і вітаміну Е для зменшення оксидативного стресу та маркерів запалення в пацієнтів, котрі перебувають на гемодіалізі**. Крім того, АЛК помітно знижувала сироваткові рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-8 та ФНП) у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні в пацієнтів із кінцевою стадією хвороби нирок, які перебували на гемодіалізі (Safa et al., 2014). Також повідомлялося про користь АЛК як ад'юванта еритропоєтину в пацієнтів цієї групи (El-Nakib et al., 2013).

Отже, результати клінічних досліджень демонструють, що АЛК може бути потенційним препаратом вибору для пацієнтів із кінцевою стадією хвороби нирок, які перебувають на гемодіалізі. Загалом значна кількість доклінічних і клінічних даних свідчить про те, що АЛК є корисною при лікуванні

різноманітних захворювань нирок завдяки багатогранним ефектам (рис.).

Нефропротекторний потенціал АЛК:

- ✓ зменшує ГУН
- ✓ пом'якшує наслідки ІРУ нирок
- ✓ має терапевтичний потенціал при ДН
- ✓ корисна при лікуванні артеріальної гіпертензії та гіпертонічної нефропатії
- ✓ може бути препаратом вибору для пацієнтів із кінцевою стадією хвороби нирок, які перебувають на гемодіалізі.

За матеріалами: Dugbartey G.J. et al. Alpha-lipoic acid: A promising pharmacotherapy seen through the lens of kidney diseases. Current Research in Pharmacology & Drug Discovery. Vol. 7, 2024.

Підготувала **Тетяна Нестерова**



ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України доступний вітчизняний препарат **Альфа-ліпон** від **АТ «Київський вітамінний завод»**, що випускається у формі таблеток, укритих плівковою оболонкою, з дозуванням 300 або 600 мг АЛК на таблетку. АЛК – це вітаміноподібна речовина, яка активізує ферментні реакції та має потужні антиоксидантні властивості. Вона пригнічує процеси окислення, що дозволяє знижувати рівень вільних радикалів в організмі, зменшуючи в такий спосіб оксидативний стрес. Добова доза становить 600 мг, яку слід приймати одноразово (за 30 хв до першого прийому їжі). Таблетку необхідно ковтати не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини.

Альфа-ліпон є ефективним, безпечним і доступним засобом для лікування і профілактики оксидативного стресу, діабетичних ускладнень й інших захворювань, допомагає покращити загальний стан організму завдяки антиоксидантним властивостям, а також підтримці нормального метаболізму.



АЛЬФА-ЛІПОН

при діабетичній полінейропатії

Альфа-ліпон

Thioctic acid

Парестезії при діабетичній полінейропатії

600 МГ (mg)

30 таблеток,
вкритих плівковою оболонкою,
по 600 мг (mg)

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Альфа-ліпон - РП МОЗ України № UA/4766/01/02 з 30.11.2020

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.



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

Мірогабалін: світовий досвід використання новітнього габапентиноїду для лікування больової форми діабетичної нейропатії

Міжнародна діабетична федерація (International Diabetes Federation, IDF) класифікує цукровий діабет (ЦД) як глобальну пандемію XXI ст., що швидко прогресує, адже, за прогнозами експертів, до 2045 року поширеність ЦД у світовій популяції досягне 12,2%, що відповідатиме 783,2 млн осіб [1]. У 2020 році кількість хворих на ЦД 2 типу в усьому світі становила 445 млн осіб; водночас, за прогнозованими даними, в 2050 році вона зросте до 730 млн, якщо поширеність залишиться незмінною; до 1,095 млрд, якщо вона зросте на 50%; до 657 млн, якщо зменшиться на 10%; до 1,153 млрд, якщо відповідатиме попереднім тенденціям у більшості країн світу протягом 1990–2019 років. Згідно з усіма сценаріями, країни Африки на південь від Сахари та країни з низьким рівнем доходу мають найвищий відносний приріст кількості людей із ЦД 2 типу. Очікується, що в майбутньому ЦД 2 типу «постарішає», тобто частка осіб із ЦД 2 типу віком <60 років знизиться з 5 із 10 осіб у 2020 році до 4 із 10 осіб у 2050 році за всіма сценаріями [2]. Також прогнозується, що найближчими десятиліттями зростання частоти діагностування ЦД і переддіабету корелюватиме зі збільшенням поширеності його ускладнень. Особливо це стосується діабетичної полінейропатії (ДПН), що має різні форми, уражає $\approx 1/3$ осіб із ЦД і може розвиватися навіть у пацієнтів із переддіабетом [3].

ДПН пов'язана зі значною захворюваністю, збільшенням ризику фізичних та психосоціальних порушень, підвищенням ризиком смертності й зниженням якості життя (здебільшого через нейропатичний біль (НБ) і виразки стопи). Водночас симптоми, спричинені ДПН, зазвичай включають, крім НБ (часто може бути сильним; уражає до 30% усіх осіб із ДПН), парестезії, дизестезії та оніміння дистальних відділів нижніх кінцівок. З іншого боку, безсимптомна форма ДПН може спостерігатися в $\approx 50\%$ пацієнтів із цим захворюванням. У таких випадках маніфестація ДПН часто відбувається лише на етапі встановлення діагнозу ЦД 2 типу [4].

На жаль, у світовій клінічній практиці ДПН досі недостатньо діагностується та лікується [5]. Загалом лікування ДПН має містити 3 наріжні камені:

- 1) лікування, що діє на причину, включаючи зміну способу життя; інтенсивна терапія ЦД, спрямована на близьку до норми глікемію; багатофакторне втручання щодо зменшення серцево-судинного ризику;
- 2) фармакотерапія, орієнтована на патогенез;
- 3) симптоматичне лікування НБ [5–7].

Останній принцип лікування ДПН заслуговує на особливу увагу клініцистів, оскільки НБ досить складно лікується, що зумовлює підвищення ризику супутніх проблем, як-от порушення сну, подальше зниження якості життя, поліпрагмазія, соціально-економічні наслідки (наприклад, вищі витрати на охорону здоров'я та зниження здатності працювати або виконувати повсякденну діяльність), захворюваність і смертність [8, 9]. Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає НБ як такий, що спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи [10, 11]. Хворобливі вогнищеві периферичні розлади спричинені патологічними процесами, які охоплюють один або декілька периферичних нервів чи нервових корінців [12]. Периферична нейропатія (ПНП) змінює електричні властивості сенсорних нервів, що згодом зумовлює дисбаланс між центральною збуджувальною та гальмівною сигналізацією, котрий спричиняє порушення гальмівних

інтернейронів і низхідних систем контролю. Своєю чергою, передача сенсорних сигналів і механізми розгальмування або полегшення змінюються на рівні нейронів заднього рогу спинного мозку. За результатами низки доклінічних досліджень виявлено декілька анатомічних, молекулярних і електрофізіологічних змін від периферії до центральної нервової системи (ЦНС), які спричиняють посилення функцій, що надає змогу детальніше зрозуміти НБ та принципи його лікування. На периферії, у спинному та головному мозку

помітні посилення збудження і втрата гальмування. Ці зміни зміщують сенсорні шляхи до стану гіперзбудливості; послідовність змін із плином часу від периферії до мозку може сприяти тому, що стан НБ стає хронічним. Ектопічна активність у первинних аферентних волокнах може відігравати ключову роль у патофізіології НБ у разі ушкодження периферичного нерва. Пацієнти з больовою формою ДПН продемонстрували повну втрату іпсилатерального спонтанного та зумовленого болю при лікуванні блокадою периферичного нерва

(з лідокаїном, який блокує натрієві канали, керовані напругою) [12, 13]. Мікронейрографічні дослідження також виявили спонтанну активність (здебільшого в С-волоках), пов'язану з болем, що свідчить про потенційний периферичний механізм НБ [14, 15]. Загалом гіперзбудливість, що лежить в основі НБ, – результат змін в іонному каналі, що спричиняє підвищену збудливість, передачу сигналу та вивільнення нейромедіаторів. Дійсно, вирішальну роль натрієвих каналів демонструє втрата чи посилення болю в осіб зі спадковими каналопатіями [16], крім того, очевидна втрата калієвих каналів, які зазвичай модулюють нервову активність. Якщо аферентне волокно від'єднується від периферії через травму чи ураження, спостерігатиметься втрата чутливості [17]. Решта інтактних волокон є гіперзбудливими, т. зв. подразливими ноцицепторами [18]. У результаті пацієнт може відчувати постійний біль та оніміння. Змінені імпульси в спинний



П.П. Кравчун



Н.О. Кравчун



І.П. Дунаєва

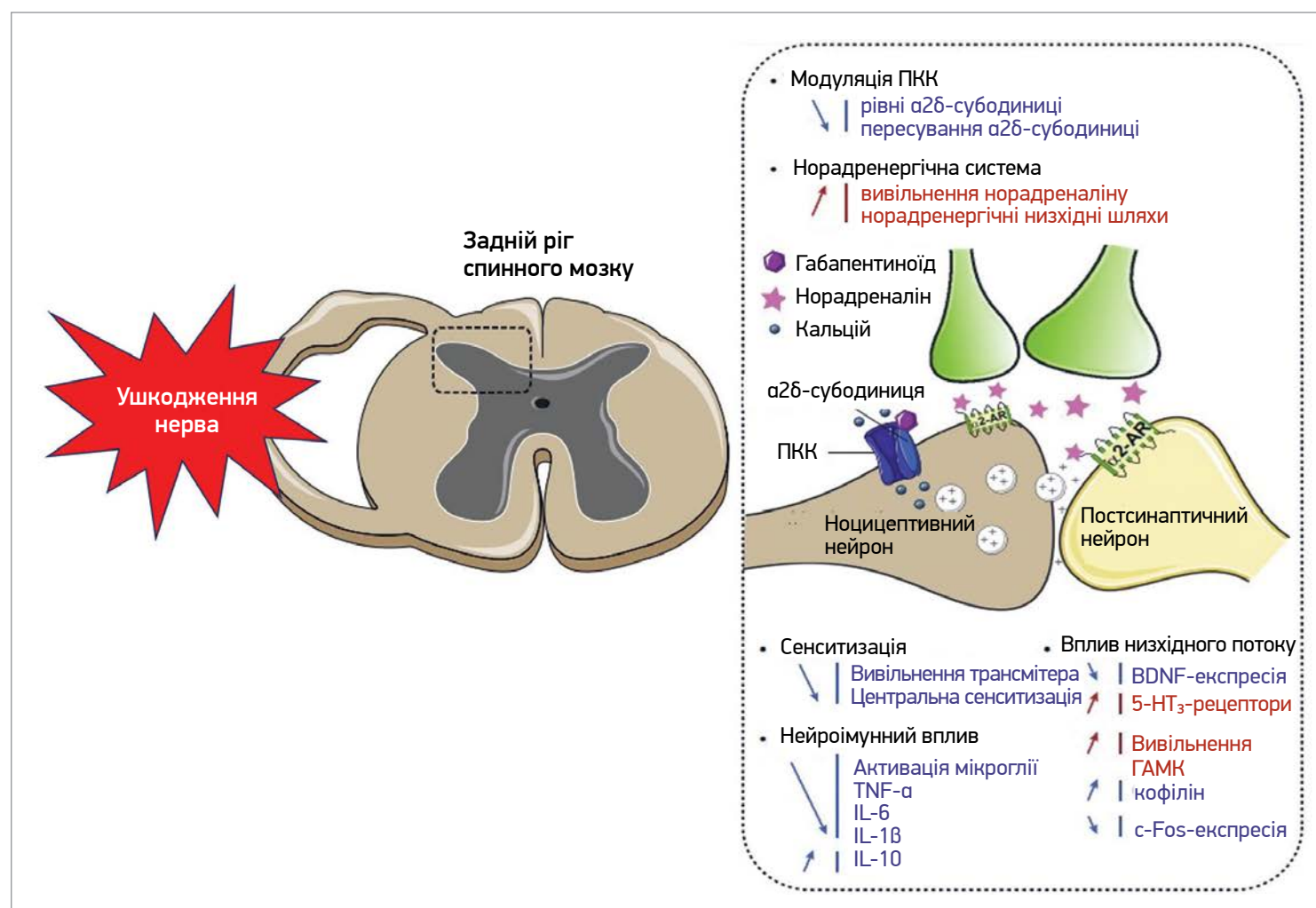


Рис. 1. НБ і механізм дії габапентиноїдів [25]

Примітки: червоним кольором показані події після гострого введення габапентину чи прегабаліну; синім кольором – пов'язані з тривалим лікуванням. Основною мішенню габапентиноїдів є вольтаж-залежна субодиниця $\alpha 2\delta 1$ кальцієвих каналів. Зв'язування габапентиноїдів із цими субодиницями зменшує вивільнення передавача збудження та спільну сенситизацію. Вторинні механізми, як-от активація низхідної норадренергічної системи інгібіторів болю чи зниження активації мікроглії та/або прозапальних цитокінів, також можуть брати участь у полегшенні НБ цими препаратами.

мозок у поєднанні з посиленням функції кальцієвих каналів (через більшу експресію в нервових закінченнях) зумовлюють збільшення вивільнення нейромедіаторів і посилення збуджувальної синаптичної передачі в ноцицептивному контурі. Отже, протягом останніх років вивчення фармакологічного впливу на потенціалозалежні кальцієві канали (ПЗКК) було одним з основних напрямів втручання у пацієнтів із НБ на тлі ДПН (рис. 1).

Деякі ліганди ПЗКК чинять знеболювальну дію, опосередковану зменшенням надходження кальцію до нейронів ЦНС. Такі ліганди ПЗКК включають габапентин і прегабалін, обидва з яких використовуються в усьому світі як препарати першої лінії для лікування НБ за ДПН [19].

Габапентин уперше синтезований у 1977 році під час спроби отримати структурний аналог γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) із вищою ліпофільністю (порівняно з початковим нейромедіатором), збільшуючи його здатність проникати до ЦНС. Проте було виявлено, що ця нова сполука не діє як ГАМК-міметик і не зв'язується з рецепторами ГАМК. Роками пізніше було виявлено, що габапентин зв'язується з високою спорідненістю з допоміжною $\alpha 2\delta$ -субодиницею вольтаж-чутливих кальцієвих каналів. Він був застосований для лікування рефрактерної епілепсії у 1993 році. Сучасніший структурний аналог ГАМК – прегабалін був синтезований у 1991 році та схвалений для лікування НБ і рефрактерної епілепсії у 2004 і 2005 роках відповідно (рис. 2) [20, 21]. Водночас обидва зазначені фармакологічні агенти не повною мірою забезпечують адекватну терапевтичну підтримку для багатьох пацієнтів із ДПН. Окрім того, вони демонструють низку очікуваних побічних реакцій, як-от запаморочення, сонливість і збільшення маси тіла, що значною мірою обмежує їхнє широке використання в хворих на ЦД, ускладнений ДПН. Окремо слід зазначити, що безліч пацієнтів із ДПН не задоволені результатами свого лікування. Це можна пояснити низкою причин, включаючи недостатнє полегшення болю, погану переносимість терапевтичних засобів і низький рівень анагетичної відповіді. Ефективність лікування із часом знижується; потреба в додатковій терапії або збільшенні дози стає досить актуальною. Із вищезазначених причин пацієнти із ДПН потребують сучасних ліків, які забезпечують максимальну ефективність з мінімальними побічними реакціями, що добре переносяться [19].

Мірогабалін (рис. 3) є новим пероральним селективним лігандом для $\alpha 2\delta$ -субодиниці ПЗКК у ЦНС. Цей препарат розроблений саме для лікування НБ, у т. ч. за ДПН [22]. Мірогабалін має вищу спорідненість до субодиниць $\alpha 2\delta 1$ і $\alpha 2\delta 2$, ніж прегабалін, демонструє нижчу швидкість дисоціації від $\alpha 2\delta 1$, ніж $\alpha 2\delta 2$, а також нижчу швидкість дисоціації від $\alpha 2\delta 1$ порівняно із прегабалином. Оскільки субодиниця $\alpha 2\delta 1$ потенціалозалежних Ca^{2+} -каналів сприяє знеболювальному ефекту, тоді як субодиниця $\alpha 2\delta 2$ – побічним ефектам ЦНС, мірогабалін може мати тривалий знеболювальний ефект і більші межі безпеки щодо побічних ефектів із боку ЦНС [19, 20, 23].

Мірогабалін як третій відомий препарат у родині габапентиніодів був уперше схвалений в Японії в січні 2019 року для лікування ПНП і отримав загальне показання як лікування нейропатії, включаючи хронічну нейропатію, у 2022 році. Також він схвалений у Південній Кореї для лікування ПНП у 2020 році. І цього ж року мірогабалін отримав схвалення для лікування ДПН і постгерпетичної невралгії (ПГН) у Тайвані. У 2022 році мірогабалін схвалено для лікування ПНП у Таїланді. У червні 2024 року на основі активних спостережень

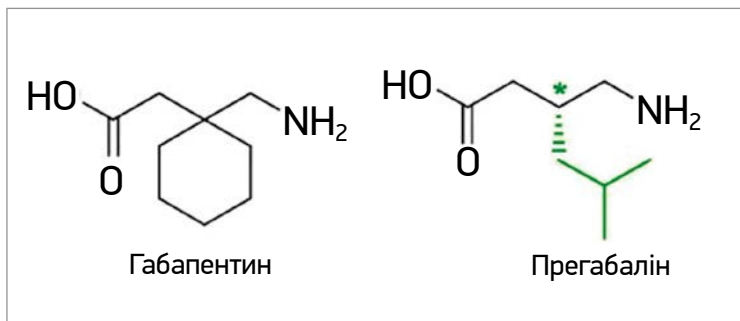


Рис. 2. Хімічна структура габапентину й прегабаліну

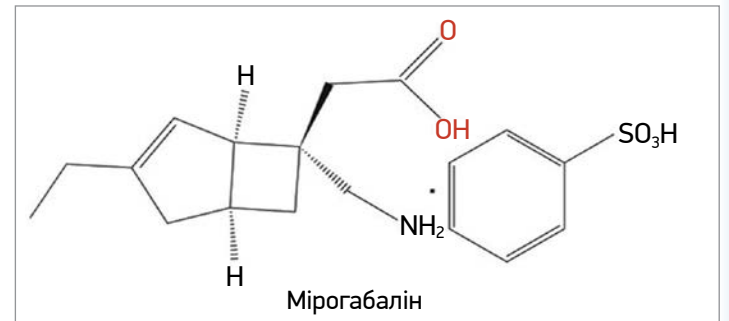


Рис. 3. Хімічна структура мірогабаліну

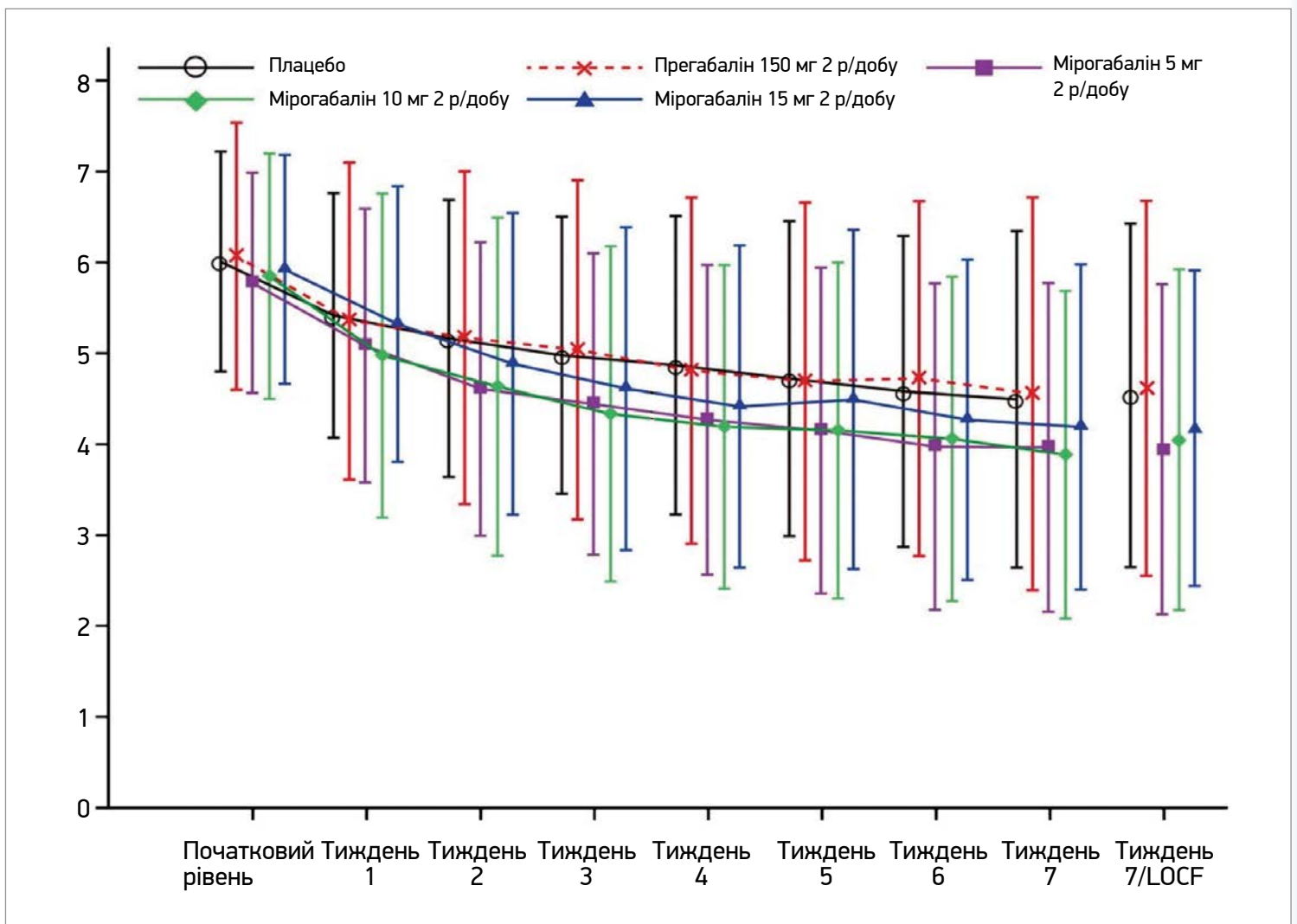


Рис. 4. Результати лікування діабетичного периферичного НБ мірогабалином в азієцьких пацієнтів; динаміка середньої добової оцінки болю (ADPS)

у ході дослідження III фази за участю китайських пацієнтів із ДПН Центр оцінки ліків Національного управління медичної продукції (NMPA) схвалив мірогабалін для показання ДПН у Китаї. Наразі в країнах Азії проводяться численні дослідження мірогабаліну у вигляді терапії ДПН, ПГН, післяопераційної нейропатії та ПНП, спричиненої хіміотерапією [24].

Слід підкреслити, що з моменту створення мірогабаліну ефективність цього препарату вивчалася в багатьох клінічних випробуваннях. У подвійному сліпому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні III фази (NCT02318706) визначено, що мірогабалін має збалансовану ефективність і безпеку для азієцьких пацієнтів (Японія, Корея, Тайвань та Малайзія) з дозозалежними результатами полегшення болю. Загалом 834 пацієнти віком ≥ 20 років із ЦД 1 чи 2 типу та супутньою ДПН тривалістю щонайменше 6 міс були рандомізовані для отримання мірогабаліну 15 мг/добу ($n=164$), 20 мг/добу (10 мг 2 р/добу; $n=165$) та 30 мг/добу (15 мг 2 р/добу; $n=165$), включаючи 1-2 тиж поетапного титрування дози й плацебо ($n=330$). На 14-му тиж первинна кінцева точка середньодобової оцінки болю (ADPS) від початкового рівня становила $-1,34$; $-1,47$ і $-1,81$ для мірогабаліну 15, 20 і 30 мг/добу відповідно, а також $-1,31$ для плацебо. Зниження ADPS розпочалося з 1-го тиж у всіх групах лікування мірогабалином, у т. ч. воно було істотно більшим для 30 мг/добу порівняно із плацебо. Мірогабалін у дозі 30 мг/добу показав значно вищу частоту відповіді на $\geq 50\%$ покращення ADPS

порівняно із плацебо ($p=0,0048$). Також спостерігалася значно краща зміна від початкового рівня до 14-го тиж візуальної аналогової шкали (ВАШ) за стислою формою опитувальника болю McGill (SF-MPQ) і середньодобовою оцінкою інтерференції сну (ADSIS), оцінених пацієнтами за дози мірогабаліну 30 мг/добу ($p=0,0018$ і $0,0001$). У загальному враженні хворого про зміни (PGIC) >30 мг/день реєстрували «мінімальне покращення або краще» (оцінка ≤ 3 : 70,3 проти 58,8%; $p=0,0129$) чи «значне покращення або краще» (оцінка ≤ 2 : 40,0 проти 26,1%; $p=0,0016$). Результати свідчать про покращення якості життя із задоволеністю пацієнтів [26].

У відкритому розширеному дослідженні III фази (NCT02318706) 214 пацієнтів з Японії, Кореї, Тайваню отримували мірогабалін протягом 52 тиж (4-тижневе титрування 5 мг 2 р/добу, а згодом – протягом 48 тиж змінну дозу 10 або 15 мг 2 р/добу). Кількість балів за ВАШ (середня змінна: $-9,8$) та іншими підшкалами SF-MPQ (сенсорна оцінка: $-1,2$; афективна оцінка: $-0,3$; загальна оцінка: $-1,5$; поточна інтенсивність болю: $-0,2$) була зниженою від початкового рівня до 52-го тиж, що демонструє довгострокові знеболювальні ефекти мірогабаліну в пацієнтів із ДПН [24].

В багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні III фази (NCT04094662) за участю пацієнтів із Китаю віком ≥ 18 років із ЦД 1 або 2 типу також вивчалася ефективність мірогабаліну при ДПН. Загалом 393 хворих рандомізували з метою отримання мірогабаліну чи плацебо для 2-тижневого

титрування 5 або 10 мг 2 р/добу, а також 12-тижневого фіксованого періоду 15 мг 2 р/добу. Зміна тижневого рівня за ADPS від початкового рівня на 14-му тиж оцінювалася як первинна кінцева точка. Мірогабалін спричиняв значне покращення порівняно із плацебо ($p=0,0301$). Частота відповіді на $\geq 30\%$ (54,1 проти 46,2%) і $\geq 50\%$ (29,1 проти 26,4%) зниження за ADPS від початкового рівня до 14-го тиж була чисельно вищою в групі мірогабаліну порівняно із плацебо; без значущості, що може пов'язуватися з високою частотою відповіді на плацебо та високими базовими показниками в групі плацебо (6,09 проти плацебо й 5,60 у пацієнтів азієцького походження) [26]. У хворих, котрі отримували мірогабалін, покращилися показники за ВАШ SF-MPQ ($-3,3$ порівняно із плацебо; $p=0,0929$). Слід зауважити, що відсоток PGIC як «мінімально покращений або кращий» (87,2 проти 79,2%; $p=0,0341$) і «значно чи дуже значно покращений» (63,8 проти 42,6%; $p<0,0001$) був вищим у тих, хто отримував мірогабалін, ніж в осіб, котрі отримували плацебо. Мірогабалін продемонстрував суттєві зміни порівняно з початковим рівнем до 14-го тиж щодо ADSIS (середнє значення найменших квадратів (LSM) порівняно із плацебо: $-0,45$, $p=0,0073$), значення індексу (0,0291; $p=0,0107$) та ВАШ (2,8; $p=0,0457$) EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L). Отже, мірогабалін виявився безпечним і ефективним для китайських пацієнтів із ДПН, а також для азієцьких хворих з інших країн.

Продовження на стор. 30.

Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні зв'язки та терапевтичні можливості

Останніми роками поширеність метаболічного синдрому (МС) зростає у всьому світі. Сьогодні він уражає навіть молодих дорослих і дітей. Відомо, що багато ознак цього синдрому спричиняють схильність чоловіків і жінок до передчасного розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Дані нещодавніх досліджень підтверджують поєднаний вплив МС і гіпотиреозу на ризик раннього розвитку ССЗ. Саме тому вкрай важливими є вчасне виявлення й адекватне лікування цих порушень.

МС включає групу взаємопов'язаних метаболічних станів, до яких належать ожиріння, високий рівень тригліцеридів (ТГ), низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, гіпертензія та гіперглікемія (Grundy, 1999). Пацієнти із МС мають підвищений ризик ССЗ, діабету 2 типу та смертності від усіх причин. Згідно з даними досліджень МС пов'язується з підвищеним 10-річним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (Misra et al., 2008). Визначено, що частота смертності від усіх причин за МС становить 6-7%, серцево-судинної смертності – 12-17%, розвитку діабету – 30-52% (Wang et al., 2010).

Щитоподібна залоза відіграє важливу роль у регуляції обміну речовин. Її гормони чинять різноманітний вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, регуляцію артеріального тиску і споживання енергії. Численні дослідження, проведені в загальній популяції, продемонстрували пряму кореляцію між рівнями тиреотропного гормону (ТТГ) та індексом маси тіла, артеріальною гіпертензією, рівнем холестерину, а також показниками ТГ у сироватці крові (Knudsen et al., 2005; Fommei et al., 2002; Wang et al., 2012).

Гіпотиреоз – один із найрозповсюдженіших ендокринних розладів із загальною поширеністю $\approx 10,5\%$ у загальній популяції (Unnikrishnan et al., 2013), основними несприятливими наслідками якого є розвиток клінічного гіпотиреозу та сприяння розвитку ішемічної хвороби серця. Субклінічний гіпотиреоз – це безсимптомний стан, що характеризується дещо підвищеним рівнем ТТГ у сироватці крові за нормальних рівнів тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3). Це захворювання досить поширене серед дорослого населення; з огляду на безсимптомний перебіг його часто не помічають (Jameson, 2018). Установлено, що навіть субклінічний гіпотиреоз пов'язаний із підвищеним ризиком атеросклерозу, гіперліпідемії, гіпертензії, запалення та гіперкоагуляції. Крім того, існують свідчення, що пацієнти з гіпотиреозом і субклінічним гіпотиреозом мають підвищений ризик розвитку МС (Erdogan et al., 2011; Waring et al., 2012). Попередні дослідження показали, що особи з рівнем ТТГ на верхній межі норми (2,5-4,5 мкМО/л) мали підвищений ризик ожиріння, МС, високого рівня ТГ у крові (Ruhla et al., 2010).

Дисфункція щитоподібної залози, зокрема субклінічний гіпотиреоз, спостерігалися частіше в пацієнтів із МС, ніж у загальній популяції (Guwali et al., 2015). І МС, і гіпотиреоз є незалежними факторами ризику ССЗ. В одного пацієнта обидва стани можуть поєднуватися, що підвищує ризик ССЗ (Kota et al., 2012). Є повідомлення про вищий рівень ТТГ в осіб із МС, ніж у здорових, а також вищу поширеність МС в осіб із рівнем ТТГ вище норми (Waring et al., 2012; Heima et al., 2012). Оскільки МС і гіпотиреоз є незалежними факторами ризику ССЗ, пацієнти, які страждають через обидва ці захворювання одночасно, мають комплексний ризик.

Під час проведення дослідження Verma та співавт. (2024) оцінювали поширеність гіпотиреозу в пацієнтів із МС. Результати засвідчили, що поширеність гіпотиреозу становила 46,5%. Спостерігалася вища розповсюдженість субклінічного, ніж явного гіпотиреозу: 29,9 та 16,6% відповідно. Результати метааналізу Zhong і співавт. (2024) показали, що МС асоціювався з підвищеним ризиком розвитку субклінічного гіпотиреозу в 2,5 рази. Такі дані свідчать про необхідність скринінгу пацієнтів із МС на наявність гіпотиреозу та вчасної медикаментозної корекції.

Гіпотиреоз і жирова хвороба печінки

Стеатотична хвороба печінки (СХП), пов'язана з метаболічною дисфункцією та раніше відома як неалкогольна жирова хвороба печінки, є основною причиною хронічних захворювань печінки в усьому світі (Rinella et al., 2023; Targher et al., 2024). СХП уражає $\approx 30\%$ дорослих у загальній популяції (Younossi et al., 2023), $\approx 65\%$ пацієнтів із діабетом 2 типу (En Li Cho et al., 2023) та понад 80% хворих із тяжким ожирінням (Quek et al., 2023). Патолофізіологія СХП включає різноманітні шляхи, як-от зміна метаболізму глюкози та ліпідів, резистентність до інсуліну, дієтичні фактори, ліпотоксичність, дисрегуляція енергетичного балансу (Targher et al., 2024; Tilg et al., 2021). Гормони щитоподібної залози відіграють вирішальну роль у метаболізмі глюкози і ліпідів печінкою.

Комплексний метааналіз обсерваційних досліджень Mantovani та співавт. (2024) надає докази значного і незалежного зв'язку між первинним гіпотиреозом і ризиком СХП. Окрім того, гіпотиреоз був пов'язаний зі значно вищим ризиком наявності СХП або фіброзу на стадії $\geq F2$.

Отже, скринінг наявності гіпотиреозу в пацієнтів із МС, ожирінням, діабетом, жировою хворобою печінки та дисліпідемією є важливою складовою медичної практики, оскільки ці стани мають спільні патогенетичні механізми і можуть потенціювати розвиток один одного. Саме тому врахування впливу порушень функції щитоподібної залози на метаболізм важливе для коректного ведення таких пацієнтів.

Для більшості хворих із підозрою на гіпотиреоз початковим тестом має бути ТТГ. Якщо ТТГ підвищений, його слід повторити разом із Т4. За підозри на гіпотиреоз визначення рівня ТТГ варто проводити раз на 1-2 роки. В разі вже діагностованого гіпотиреозу необхідно регулярно контролювати рівень ТТГ для моніторингу лікування. Зазвичай нормальний рівень ТТГ у здорових людей становить від 0,4 до 4,0 мкМО/л. За субклінічного гіпотиреозу рівень ТТГ може коливатися в межах від 4,0 до 10 мкМО/л із нормальним рівнем Т4. Діагноз гіпотиреозу встановлюють, коли рівень ТТГ складає >10 мкМО/л за низького чи нормального рівня Т4.

Лікування гіпотиреозу

Лікування гіпотиреозу залежить від типу захворювання (субклінічний чи клінічний) та тяжкості симптомів, крім того, варто враховувати індивідуальні особливості пацієнта. Основним методом лікування є застосування замісної терапії левотироксином – синтетичним аналогом Т4.

➔ До показань для лікування субклінічного гіпотиреозу належать (Garber et al., 2012; Peeters, 2017):

- ♦ високий рівень ТТГ (>10 мкМО/л) навіть за відсутності симптомів;
- ♦ симптоми гіпотиреозу (навіть якщо ТТГ знаходиться в межах субклінічного діапазону);
- ♦ пацієнти із ССЗ (особливо з високим рівнем холестерину) чи із фактором ризику ССЗ;
- ♦ планування вагітності або вагітність;
- ♦ діти та підлітки, особливо з низьким рівнем Т4.

Початкова доза левотироксину зазвичай складає 25-50 мкг/добу. Доза може бути збільшена залежно від рівня ТТГ та індивідуальної переносимості препарату. Підвищення дози можуть відбуватися кожні 6-8 тиж на основі контролю рівня ТТГ із метою досягнення нормалізації цього показника та забезпечення відсутності симптомів. Після досягнення нормальних рівнів ТТГ і клінічного покращення лікування зазвичай продовжують без змін.

➔ Показання до лікування клінічного гіпотиреозу включають (Garber et al., 2012):

- ♦ явний гіпотиреоз із підвищеним ТТГ і зниженим Т4;
- ♦ наявність симптомів гіпотиреозу (втома, депресія, набір маси тіла, холодкові явища, сухість шкіри, випадіння волосся), навіть якщо рівень ТТГ не перевищує 10 мкМО/л;
- ♦ жінки в період вагітності або на етапі планування вагітності;
- ♦ діти та підлітки з діагностованим гіпотиреозом;
- ♦ пацієнти з ускладненнями, як-от ССЗ, які можуть бути зумовлені гіпотиреозом.

Початкова доза левотироксину для дорослих зазвичай складає 1,6 мкг/кг маси тіла на день. Дозу коригують залежно від рівня ТТГ. Якщо ТТГ залишається підвищеним, дозу можна збільшувати поступово (на 12,5-25 мкг кожні 6-8 тиж). Важливо досягти нормалізації рівня ТТГ у межах 0,4-2,0 мкМО/л, що є оптимальним для більшості пацієнтів. Особливу увагу варто приділяти хворим із ССЗ, оскільки швидке підвищення дози може збільшити навантаження на серце. Для таких пацієнтів рекомендуються зменшені початкові дози (наприклад, 12,5-25 мкг/день) з поступовим збільшенням.

Отже, в пацієнтів із МС, ожирінням, цукровим діабетом, СХП та дисліпідемією доцільно проводити скринінг на гіпотиреоз, оскільки зазначені патологічні порушення мають спільні патогенетичні механізми і можуть спричинити виникнення один одного. Лікування гіпотиреозу, включаючи субклінічний і клінічний, переважно полягає у застосуванні левотироксину для нормалізації рівнів ТТГ. Важливо уважно підбирати дозу, регулярно проводити моніторинг рівня ТТГ і коригувати терапію відповідно до клінічного стану пацієнта.

Підготувала Людмила Суржко

Підводні камені в перебігу автоімунних захворювань щитоподібної залози

За матеріалами науково-практичної конференції «Підсумки року 2024»

Наприкінці 2024 року відбулася науково-практична конференції «Підсумки року 2024». Низка доповідей, представлених на заході, стосувалася захворювань щитоподібної залози. Так, доктор медичних наук, професор Юлія Валеріївна Булдігіна (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ), розповіла про неочевидні ризики перебігу патології щитоподібної залози.



Ю.В. Булдігіна

Серед автоімунних хвороб до найпоширеніших належать саме автоімунні захворювання щитоподібної залози, котрі становлять 0,1-1% у загальній популяції. При розгляді концепції автоімунних захворювань завжди йдеться про імунну толерантність – здатність імунної системи не формувати імунну відповідь проти власних тканин, тобто не реагувати з автоантигенами. Варто зазначити, що імунна толерантність розвивається ще в ембріональному та ранньому постнатальному періодах.

Етіологію автоімунних хвороб розглядають з погляду багатофакторної концепції автоімунної асоціації та порушення автотолерантності. До тригерних факторів належать інфекційні збудники, психоемоційні, ендокринні, шкідливі фактори довкілля, генетична схильність організму до порушення імунної регуляції.

Хвороба Грейвса (ХГ) – це системне автоімунне захворювання, яке розвивається в результаті надлишкового вироблення стимулювальних антитіл до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ); клінічно проявляється ураженням щитоподібної залози з розвитком тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреοїдною патологією. В йод-забезпечених географічних районах ХГ зустрічається із частотою 20-30 випадків на 100 тис. населення щороку. Поширеність ХГ у популяції становить 1-1,5% (частіше спостерігається в жінок): у ≈3% жінок і в 0,5% чоловіків упродовж життя розвивається ХГ.

У лікуванні цієї патології спеціалісти керуються рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації 2018 року (Kahaly et al., 2018), згідно з якими пацієнти з маніфестним тиреотоксикозом на тлі ХГ повинні отримувати один із таких варіантів лікування: терапію радіоактивним йодом (131I), тиреостатичні препарати чи тиреоїдектомію. Сьогодні серед методів консервативної терапії широко застосовуються антигипотиреоїдні (тирестатичні) препарати (АТП) – тіонаміди, серед яких найрозповсюдженішими є похідні імідазолу (мерказоліл, карбімазол, тіамазол) і пропілтіоурацил (ПТУ). Тіонаміди є препаратами вибору при ХГ, за винятком пацієнток у І триместрі вагітності, за тиреотоксичної кризи та при розвитку легких побічних ефектів препарату, де перевагу має ПТУ (Американська тиреоїдна асоціація – АТА, 2016). Перед початком тиреостатичної терапії пацієнту рекомендується проведення розгорнутого клінічного аналізу крові з визначенням лейкоцитарної формули, а також печінкового профілю, що включає рівень білірубину і трансаміназ. При фебрильних станах і появі ознак фарингіту необхідно провести загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою на тлі тиреостатичної терапії (АТА, 2016). Перед відміною тиреостатичної терапії при ХГ рекомендується визначення АТ-рТТГ із метою оцінки ймовірності ремісії чи рецидиву захворювання. Отже, АТ-рТТГ є маркером ХГ, а також успішності лікування. Якщо як первинне лікування обрано консервативну терапію тіамазолом, вона має тривати ≈12-18 міс, після чого відміняється, якщо рівні ТТГ та АТ-рТТГ у нормі.

У дослідженні О. Topping (2019) продемонстровано, що показники якості життя були гіршими в пацієнтів із ХГ, які отримували терапію 131I, порівняно з АТП або хірургічним

втручанням через 6-10 років лікування. Якщо ці результати будуть підтверджені іншими дослідженнями в інших країнах, це зумовить те, що терапія 131I може бути менш бажаною в довгостроковій перспективі порівняно з АТП або хірургічним втручанням.

Якщо як радикальне лікування обрано тиреоїдектомію, перед скеруванням на хірургічне лікування необхідно досягнути еутиреоїдного стану на тлі тиреостатиків у поєднанні з β-адреноблокаторами або без них. Безпосередньо перед оперативним втручанням можна призначити препарати йодиду калію.

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) із гіпотиреозом

АІТ може поєднуватися з іншими автоімунними захворюваннями, тому сьогодні виділяють автоімунний полігандулярний синдром 3 типу, де АІТ може поєднуватися з іншими ендокринними автоімунними хворобами, хворобами сполучної тканини, шлунково-кишкового тракту, шкіри, можливі навіть асоціації зі склерополікістозом яєчників.

Діагностика АІТ включає:

- ▶ ультразвукове дослідження щитоподібної залози (характерна гіпоехогенність тканини, мозаїчність із чергуванням гіпо-/гіперехогенних ділянок, можлива наявність фіброзних тяжів);
- ▶ антитіла до тиреопероксидази (АТПО) та/або антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ);
- ▶ ТТГ, вільний Т4;
- ▶ АТ-рТТГ;
- ▶ допоміжне дослідження – 25(ОН)D.

У хворих на АІТ у 74% випадків спостерігалось підвищення АТПО, при цьому в 50,5% ізольовано, у 33,5% – АТТГ, у 7,5% ізольовано, у 12% – стимулювальні АТ-рТТГ (ТСІ).

Клінічні фази АІТ:

- ▶ тиреотоксична фаза. Тиреоцити ушкоджуються внаслідок агресивної дії Т-лімфоцитів, у результаті чого відбувається вивільнення в кров великої кількості раніше синтезованих гормонів. До кров'яного русла також потрапляють структури ушкоджених фолікулів, що провокує посилений синтез антигипотиреоїдних антитіл;
- ▶ еутиреоїдна фаза;
- ▶ субклінічний гіпотиреоз;
- ▶ явний гіпотиреоз.

Лікування АІТ

У тиреотоксичній фазі медикаментозне лікування полягає у призначенні β-адреноблокаторів. За великих розмірів дифузного зоба та стану еутиреозу ефективним є інтратиреоїдне введення дексаметазону безпосередньо в тканину щитоподібної залози під контролем УЗД. У разі субклінічного чи явного гіпотиреозу призначають левотироксин.

Якщо зоб має великі розміри та супроводжується симптомами компресії органів ший (крім того, за наявності вузлових утворень з підозрою на малігнізацію), показано хірургічне лікування.

Левотироксин – препарат першого вибору для лікування гіпотиреозу. Він ефективно усуває симптоми гіпотиреозу, характеризується тривалим досвідом застосування, позитивним профілем побічних явищ,

простотою застосування, хорошою абсорбцією в кишечнику, тривалим періодом напіввиведення та низькою вартістю.

В цьому аспекті Юлія Валеріївна Булдігіна детально зупинилася на новому препараті левотироксину на ринку України – Сінторікс (АТ «Фармак»). Вона наголосила, що препарат виробляється із сировини європейської якості, має доведену біоеквівалентність до референтного левотироксину, широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації з метою індивідуального підбору доз. Випускається в захищеному блистері (двобічна фольга), не містить лактози.

Клінічний випадок

56-річна пацієнтка із тиреоїдитом Хашимото в анамнезі з позитивним тестом на АТПО перебувала в еутиреоїдному стані за прийманням левотироксину до 75 мкг протягом 6 років до звернення до відділення невідкладної допомоги. Звернулася зі скаргами на пришвидшене серцебиття, задишку при фізичному навантаженні та ненавмисну втрату маси тіла на 20 фунтів (9 кг) протягом 4 міс. Пацієнтка заперечувала нещодавню зміну дози левотироксину. Об'єктивно: тахікардія в спокої та дрібне тремтіння витягнутих рук під час огляду, але без екзофтальму. В лабораторних показниках: ТТГ

<0,01 мМО/л, вільний Т3 і вільний Т4 підвищені. Сканування радіойодом показало тиреоїдемію з гетерогенним поглинанням 82% в обох частках.

У лікуванні відмінено левотироксин і розпочато терапію β-адреноблокаторами для контролю симптомів. Подальше обстеження показало підвищення рівня АТ-рТТГ і нормалізацію АТПО.

Отже, в пацієнтки діагностували ХГ і провели абляційну терапію радіоактивним йодом. Під час спостереження в хворій розвинувся постабляційний гіпотиреоз; вона знову розпочала терапію левотироксином і згодом перейшла в еутиреоїдний стан.

Цей випадок підкреслює, що в пацієнтів може розвинути ХГ на тлі гіпотиреозу; така конверсія може бути вторинною внаслідок комбінації атипового деструктивного тиреоїдиту та «перемикання» автоантитіл із блокувальних на стимулювальні. Клініцисти повинні запідозрити можливість зміни антитіл, коли є зміни в еутиреоїдному стані пацієнта, а також вчасно призначити відповідне лікування (Arshad et al., 2022).

Підготувала Людмила Суржко



Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150

▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹

▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²

▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Сінторікс.

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyronine sodium 150 µg tablets (SC-«Farmak», Ukraine) versus Synthron® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX). Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; допоміжні речовини: нітрат (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію крохмаліноспіз, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ H03A A01. Клінічні характеристики. Показання. Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормонів в післяопераційний період. • Як замінна терапія при гіпотиреозі. • Супровідна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антигипотиреоїдної терапії при гіпотиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як дієстатичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надиринних залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панадієтит. • Комбінована терапія левотироксином і антигипотиреоїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Спосіб застосування та дози. Дозування. Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуального потреб Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформацій щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Дозу дозуванням напередодні, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Дозу дозуванням застосу приймати вранці натще, за 30 хвилин до їди, залежно від кількості вмісту (на склянку води). Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпотиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносимості дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 10 таблеток у блистері. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирівська, 74. Дата останнього перегляду: 11.09.2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначений для медичного установа та лікарів, а також для розповсюдження на симпозіумах, конференціях, семінарах з медичної тематики.

Сінторікс 25 мкг РЛ № UA/2018/01/01, Сінторікс 50 мкг РЛ № UA/2018/01/02, Сінторікс 75 мкг РЛ № UA/2018/01/03, Сінторікс 100 мкг РЛ № UA/2018/01/04, Сінторікс 125 мкг РЛ № UA/2018/01/05, Сінторікс 150 мкг РЛ № UA/2018/01/06 від 13.09.2023 р. (інкаса МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605).

UKR/PRO/02/2024/CH/СІНТОРІКС

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирівська, 74. тел.: +38 (044) 496-87-87 e-mail: info@farmak.ua www.farmak.ua

Farmak

Здоров'я України

29

П.П. Кравчук, д.м.н., професор, Н.О. Кравчук, д.м.н., професор, кафедра ендокринології та дитячої ендокринології;
І.П. Дунаєва, к.м.н., доцент, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет

Мірогабалін: світовий досвід використання новітнього габапентиноїду для лікування больової форми діабетичної нейропатії

Продовження. Початок на стор. 26.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази (NCT01496365) 913 пацієнтів із США віком ≥ 18 років із ЦД 1 або 2 типу ($HbA_{1c} \leq 10\%$) і ДПН протягом ≥ 6 міс були рандомізовані для прийому мірогабаліну 5 мг/день (5 мг 1 р/добу), 10 мг/день (10 мг 1 р/добу), 15 мг/добу (15 мг 1 р/добу), 20 мг/добу (10 мг 2 р/добу) і 30 мг/добу (15 мг 2 р/добу) в групу лікування; групу лікування прегабаліном 300 мг/добу чи групу плацебо. На 5-му тиж середні зміни ADPS порівняно з початковим рівнем становили $-2,0$; $-2,3$; $-2,7$; $-2,6$ і $-2,8$ для дози мірогабаліну за зростанням, $-1,8$ для прегабаліну та $-1,9$ для плацебо. Відмінності LSM були статистично значущими порівняно із плацебо для мірогабаліну 15; 20 та 30 мг/день ($-0,94$; $-0,88$; $-1,01$; $p < 0,05$) і порівняно із прегабаліном для мірогабаліну 15 і 30 мг/день ($-0,89$; $-0,96$; $p < 0,05$). Мірогабалін 15 і 20 мг/добу продемонстрував значно вищий відсоток зниження ADPS на $\geq 30\%$ ($66,7$ і $60,7\%$) від початкового рівня до 5-го тиж порівняно із прегабаліном ($38,0\%$; $p < 0,05$) і плацебо ($41,7\%$; $p < 0,05$); більший відсоток хворих, котрі отримували 15; 20 і 30 мг/день мірогабаліну мали суттєве зниження на $\geq 50\%$ ($39,2$; $42,9$; $43,9\%$) порівняно із плацебо ($24,1\%$) (рис. 4) [26, 27].

Крім того, значне зниження ADSIS спостерігалось в групах мірогабаліну 15; 20 і 30 мг/день ($-2,97$; $-2,52$; $-2,69$) порівняно із плацебо ($-1,98$; $p < 0,05$), у групі мірогабаліну 15 мг/день порівняно із прегабаліном ($-1,94$; $p < 0,05$). У модифікованому стисломому

описі болю (BPI) підшкали впливу на повсякденні функції ($-2,58$ проти $-1,58$), найсильнішої інтенсивності болю ($-2,96$ проти $-1,93$), найменшої інтенсивності болю ($-1,95$ проти $-1,19$) та середньої інтенсивності болю ($-2,32$ проти $-1,55$) були покращені значніше за допомогою мірогабаліну 30 мг/добу, ніж із плацебо. Значне покращення стану PGIC як «мінімальне покращення або краще» спостерігалось в групі 5; 10 та 30 мг/день і «значне чи дуже значне покращення» в усіх групах дозування мірогабаліну, ніж плацебо ($p < 0,05$). Наявні дані свідчать на користь використання високих доз мірогабаліну порівняно із прегабаліном до певного моменту для лікування хворих із діабетичною ПНП [28].

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази (NCT01504412), проведеному в Японії, Південній Кореї, Тайвані, оцінювали ефект мірогабаліну порівняно із прегабаліном у лікуванні больової форми ДПН, зумовленої попередніми неефективними методами лікування, доступними на момент дослідження. У цьому випробуванні пацієнтів ($n=450$) віком ≥ 20 років із ЦД 1 або 2 типу та наявною ДПН рандомізували для лікування мірогабаліном 10; 20 чи 30 мг/добу; прегабаліном 300 мг/добу 2 р/день; плацебо протягом 7 тиж (ескалація дози на 1 тиж), незважаючи на те що різниця, скоригована за плацебо LSM, у зміні ADPS порівняно з базовим рівнем на 7-му тиж становила $-0,4$ ($-1,0$; $0,2$) у групі 5 мг 2 р/добу, $-0,4$ ($-0,9$; $0,2$) у групі 10 мг 2 р/добу, $-0,3$ ($-0,9$; $0,3$) у групі 15 мг 2 р/добу та $0,0$ ($-0,5$; $0,5$) у групі прегабаліну.

Для вторинних кінцевих точок мірогабалін у дозі 30 мг/добу значно покращив показники за ВАШ (LSM: $-7,4$ ($-13,0$; $-1,8$); $p=0,0093$) і загальний бал SF-MPQ (LSM: $-1,9$ ($-1,3$; $-0,4$); $p=0,0002$) і ADSIS (LSM: $-0,9$ ($-1,3$; $-0,4$); $p=0,0002$) [19, 24].

Метааналіз досліджень ефективності лікування мірогабаліном включав 3 рандомізовані контрольовані дослідження за участю 1732 пацієнтів із ДПН [19]. Мірогабалін продемонстрував суттєве та ефективніше зниження ADPS протягом 3, 4 і 5 тиж; також виявлено значне збільшення частки пацієнтів зі зниженням ADPS на ≥ 30 та $\geq 50\%$ на тлі прийому мірогабаліну порівняно із прегабаліном і плацебо [24].

Слід зазначити, що за результатами трьох 13-тижневих багатоцентрових подвійних сліпих досліджень ІІІ фази, в яких брали участь 3864 хворих і вивчалася ефективність лікування фіброміалгії (ФМ), прегабалін у дозі 150 мг 2 р/день виявився ефективнішим за мірогабалін 15 мг 1 р/день чи мірогабалін 15 мг 2 р/день. Хоча обидві дози мірогабаліну добре переносилися більшістю пацієнтів і продемонстрували потенціал для зменшення болю, пов'язаного із ФМ, первинна кінцева точка значного зменшення болю в хворих, які отримували мірогабалін (порівняно із плацебо), не була досягнута в жодному із 3 рандомізованих контрольованих досліджень [29]. Отже, результати вищезазначених клінічних досліджень сприяли схваленню мірогабаліну в Японії та деяких інших країнах Сходу для лікування периферичного НБ, зокрема діабетичного периферичного НБ та ПГН [30].

Оскільки питання ефективних терапевтичних підходів до лікування НБ вирішені лише частково, розроблено новий габапентиноїд – мірогабалін, що вибірково зв'язується із субодинамиціями $\alpha 2\delta$ за допомогою унікального механізму повільнішої дисоціації від $\alpha 2\delta 1$, ніж $\alpha 2\delta 2$, а також є потенційною альтернативою для лікування НБ. Незважаючи на те що світовий досвід використання мірогабаліну все ще перебуває у зародковому стані, ця молекула доводить свою ефективність, тому наявні та майбутні результати її застосування в пацієнтів із НБ, безумовно, є багатообіцяльними. Як уже повідомлялося, декілька досліджень ІІІ фази продемонстрували ефективність мірогабаліну в пацієнтів із ДПН і ПГН, що забезпечило клінічне застосування в багатьох країнах Азії. Цілком можливо, що результати подальших клінічних досліджень в інших країнах світу, наприклад в Європі, зможуть додатково засвідчити безпеку й ефективність застосування мірогабаліну. Ці спостереження мають також зосереджуватися на вивченні гнучких доз в ефективному діапазоні 15-30 мг/день для мірогабаліну, які відповідають клінічній практиці, з надією на досягнення кращих результатів. Окрім того, порівняльні дослідження між мірогабаліном, прегабаліном, габапентином, дулокетином, мілнаципраном, амітриптиліном виявляться цінними для встановлення місця мірогабаліну серед інших анагетиків для лікування НБ у багатьох клінічних ситуаціях, а також допоможуть зацентрувати увагу лікарів на додаткових можливостях персоналізації терапії цих пацієнтів.

Література

- IDF (2023). IDF Diabetes Atlas. diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition.
- Guzman-Vilca W.C., Carrillo-Larco R.M. Number of People with Type 2 Diabetes Mellitus in 2035 and 2050: A Modelling Study in 188 Countries. *Curr Diabetes Rev.* 2024; 21 (1): e120124225603. doi: 10.2174/0115733998274532321230131843. PMID: 38231048.
- Маньковський Б.М. Трагедія та виклик діабетичної нейропатії. АТЛАС. – К.: Вірапроджент, 2024. – 424 с. з іл., ISBN 978-966-647-218-5.
- Atmaca A., Ketenci A., Sahin I. et al. (2024). Expert opinion on screening, diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy: a multidisciplinary approach. *Front. Endocrinol.*, 15: 1380929. doi: 10.3389/fendo.2024.1380929.
- Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2023 Dec; 206 Suppl 1:110764. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110764. PMID: 38245327.
- D. Ziegler, S. Tesfaye, V. Spallone et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations *Diabetes Res Clin Pract*, 186 (2022), p. 109063.
- D. Ziegler, N. Papanas, O. Schnell et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy *J Diabetes Investig.* 12 (2021), pp. 464-475.
- Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Marcus R.L., Mizokami-Stout K., Singleton J.R., Ziegler D. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022 Feb., PMID: 35544662.
- Braffett B.H., Gubitosi-Klug R.A., Albers J.W. et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*, 2020; 69: 1000-1010.
- Finnerup N.B., Kuner R., Jensen T.S. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.*, 2021 Jan 1; 101 (1): 259-301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019. Epub, 2020 Jun 25. PMID: 32584191.
- IASP taxonomy. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navitemNumber=576>. 2019.
- Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A.H., Yarnitsky D., Freeman R., Truini A., Attal N., Finnerup N.B., Eccleston C., Kalso E., Bennett D.L., Dworkin R.H., Raja S.N. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*, 2017 Feb 16; 3: 17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2. PMID: 28205574; PMCID: PMC5371025.
- Haroutounian S. et al. Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain* 155, 1272-1279 (2014).
- Serra J. et al. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain* 153, 42-55 (2012).
- Kleggetveit I.P. et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain* 153, 2040-2047 (2012).
- Yang Y. et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *J. Med. Genet.* 41, 171-174 (2004).
- Tesfaye S., Boulton A.J. & Dickenson A.H. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 36, 2456-2465 (2013).
- Fields H.L., Rowbotham M. & Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol. Dis.* 5, 209-227.
- Alyoubi R.A., Alshareef A.A., Aldughaitheer S.M., Aljaroudi A.M., Alabdulwahed A., Alduraibi F.M., Masoud A.T., Abu-Zaid A. Efficacy and safety of mirogabalin treatment in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.*, 2021 May; 75 (5): e13744. doi: 10.1111/ijcp.13744. Epub 2020 Oct 27. PMID: 32991782.
- Calandre E.P., Rico-Villademoros F., Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.*, 2016 Nov; 16 (11): 1263-1277. doi: 10.1080/14737175.2016.1202764. Epub, 2016 Jul 7. Erratum in: *Expert Rev Neurother.* 2016 Nov; 16(11): iii. doi: 10.1080/14737175.2016.1218181. PMID: 27345098.
- Abram M., Jakubiec M., Kamiński K. Chirality as an Important Factor for the Development of New Antiepileptic Drugs. *ChemMedChem.*, 2019 Oct 17; 14 (20): 1744-1761. doi: 10.1002/cmdc.201900367. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31476107.
- Tang H., Lu J., Duan Y., Li D. The Clinical Application and Progress of Mirogabalin on Neuropathic Pain as a Novel Selective Gabapentinoids. *Mediators Inflamm.*, 2023 Apr 28; 2023: 4893436. doi: 10.1155/2023/4893436. PMID: 37152369; PMCID: PMC10162880.
- Hong L.M., Liu J.M., Lin L., Huang C.C., Chen R., Lin W.W. Modeling an evaluation of the efficacy of the novel neuroanalgesic drug mirogabalin for diabetic peripheral neuropathic pain and postherpetic neuralgia therapy. *Eur J Pharm Sci.*, 2024 Jun 1; 197: 106777. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106777. Epub 2024 Apr 20. PMID: 38649099.
- Yang F., Wang Y., Zhang M., Yu S. Mirogabalin as a novel calcium channel $\alpha 2\delta$ ligand for the treatment of neuropathic pain: a review of clinical update. *Front Pharmacol.*, 2024 Nov 22; 15: 1491570. doi: 10.3389/fphar.2024.1491570. PMID: 39650158; PMCID: PMC11621930.
- Kremer M., Salvat E., Muller A., Yalcin I., Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience.*, 2016 Dec 3; 338: 183-206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.057. Epub, 2016 Jul 9. PMID: 27401055.
- Baba M., Kuroha M., Ohwada S., Murayama E., Matsui N. Results of Mirogabalin Treatment for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in Asian Subjects: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Study. *Pain Ther.*, 2020 Jun; 9 (1): 261-278. doi: 10.1007/s40122-020-00156-6. Epub, 2020 Feb 12. PMID: 32052264; PMCID: PMC7203334.
- Vinik A., Rosenstock J., Sharma U., Feins K., Hsu C., Merante D.; DS5565-A-U201 US Phase II Study Investigators. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care.*, 2014 Dec; 37 (12): 3253-61. doi: 10.2337/dc14-1044. Epub, 2014 Sep 17. PMID: 25231896.
- Merante D., Rosenstock J., Sharma U., Feins K., Hsu C., Vinik A.; DS-5565-A-U201 US Phase 2 Study Investigators. Efficacy of Mirogabalin (DS-5565) on Patient-Reported Pain and Sleep Interference in Patients with Diabetic Neuropathic Pain: Secondary Outcomes of a Phase II Proof-of-Concept Study. *Pain Med.*, 2017 Nov 1; 18 (11): 2198-2207. doi: 10.1093/pm/pnw342. PMID: 28371941.
- Arnold L.M., Whitaker S., Hsu C., Jacobs D., Merante D. Efficacy and safety of mirogabalin for the treatment of fibromyalgia: results from three 13-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group studies and a 52-week open-label extension study. *Curr Med Res Opin.*, 2019 Oct; 35 (10): 1825-1835. doi: 10.1080/03007995.2019.1629757. Epub, 2019 Jul 9. PMID: 31284771.
- Deeks E.D. Mirogabalin: First Global Approval. *Drugs.*, 2019 Mar; 79 (4): 463-468. doi: 10.1007/s40265-019-01070-8. Erratum in: *Drugs.*, 2019 Mar; 79 (4): 469. doi: 10.1007/s40265-019-01082-4. PMID: 30778848.



Стандарт медичної допомоги «Рак молочної залози»

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 3 лютого 2025 року № 195

Продовження. Початок у № 2.

11. Ад'ювантну системну терапію розпочинають протягом 3-6 тиж після операції, неоад'ювантну системну терапію – щойно встановлено діагноз і стадію (впродовж 2-4 тиж).

12. Проведення неоад'ювантної та ад'ювантної системної терапії для HER2-негативного та HER2-позитивного РМЗ ґрунтується на індивідуальному ризику рецидиву (залежно від об'єму та біології пухлини), прогнозований чутливості до видів лікування, користі від їх використання й пов'язаної з ними короткострокової та довгострокової токсичності, біологічного віку пацієнтки, загального стану здоров'я й супутніх захворювань.

13. За відсутності повної патоморфологічної відповіді після неоад'ювантної ХТ залежно від біологічного підтипу РМЗ та з урахуванням ризиків призначають ад'ювантні стратегії системної терапії.

14. ХТ не призначають пацієнткам з люмінальними А-подібними пухлинами, за винятком пухлин з об'ємом понад 2 см та/або ураження регіонарних ЛВ.

15. Лікування за допомогою ХТ, ЕТ й анти-HER2-терапії призначають пацієнткам з люмінальними В-подібними HER2-позитивними пухлинами, а пацієнткам з низьким ризиком – комбінацію терапії анти-HER2 й ЕТ.

16. З метою лікування HER2-позитивного раку призначають ХТ + анти-HER2-терапію, за винятком випадків з дуже низьким ризиком пухлини.

17. ХТ не призначають одночасно з ЕТ, за винятком аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГРГ), що застосовуються для захисту яєчників. Анти-HER2-терапію можна поєднувати з ХТ, ЕТ та ПТ без антрациклінів.

18. ПТ проводиться під час анти-HER2-терапії, ЕТ і не-антрациклінової, нетаксанової ХТ.

19. Пацієнток у пременопаузі лікують тамоксифеном упродовж 5-10 років. Для пацієнток у постменопаузі після приймання тамоксифену впродовж перших 5 років розглядається можливість призначення летрозолу, залежно від прогнозованого ризику пізнього рецидиву.

20. Пременопаузальним пацієнткам з відсутністю менструації на тлі проведення ХТ та жінкам, у яких відновлюється менструація, призначають ЕТ і пригнічення функції яєчників.

21. Пацієнткам у постменопаузі призначають попередньо нестероїдні інгібітори ароматази (ІА) й екземестан, після 2-3 років – тамоксифен (нестероїдні ІА й екземестан) або як розширену ад'ювантну терапію через 5 років приймання тамоксифену – летрозол і анастрозол. Вибір препарату залежить від наявності уражених ЛВ та/або ФР (лімфоваскулярної, перинеуральної інвазії, Ki-67 – понад 20%, ступінь диференціювання G3).

22. Пацієнткам, які проходять пригнічення функції яєчників, і тим, хто приймає ІА, надається інформація щодо споживання достатньої кількості кальцію, холекальциферолу та періодичного оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини (за рентгенівським скануванням абсорбції подвійної енергії).

23. Пацієнткам з РМЗ призначається ХТ на основі антрацикліну/таксану впродовж 12-24 тиж (4-8 циклів), пацієнткам з меншим ризиком можна використовувати схему з 4 циклів ХТ або схему циклофосфамід/метотрексат/фторурацил.

24. Усім HER2-позитивним пацієнткам на ранніх стадіях РМЗ, які не мають протипоказань до його застосування, призначають (нео-) ад'ювантний трастузумаб упродовж 1 року, пацієнткам з низьким ризиком (пухлини менш ніж 1 см), які отримують ХТ на основі антрацикліну/таксану, допустимо скоротити тривалість лікування трастузумабом до 6 міс. Для пацієнток з пухлинами Т1а можливий розгляд ад'ювантної поліхіміотерапії: монотерапія паклітакселом щотижнево + трастузумаб.

25. Для пацієнток з високим ризиком, визначених як N-позитивні або ER-негативні, починаючи до або після операції протягом 1 року, розглядається призначення подвійної блокади трастузумабом/пертузумабом або альтернативний варіант підшкірного введення з відповідними режимами навантаження.

26. У разі залишкової інвазивної хвороби після завершення неоад'ювантної ХТ у поєднанні з анти-HER2-терапією призначають ад'ювантну терапію трастузумабом емтансином. Рішення про інше лікування приймається МДК ЗОЗ.

27. Для зменшення обсягу хірургічного втручання застосовують первинну системну терапію при місцево поширеному раку та якщо необхідна мастектомія через розмір пухлини, а також для всіх пацієнток з пухлинами розміром понад 2 см, для котрих ХТ є необхідною, зокрема з тричі негативним (допустимо для пухлин розміром понад 1 см після рішення МДК) і HER2-позитивним підтипами.

28. Пацієнткам групи високого ризику з тричі негативним підтипом, які не досягли pCR після стандартної неоад'ювантної ХТ, додатково призначається 6-8 циклів капецитабіну.

29. Пацієнткам з мутаціями BRCA1/2 та/або тричі негативним підтипом пухлин рекомендовано розглянути призначення сполуки платини.

30. Пацієнткам у постменопаузі з ER-позитивними/HER2-негативними онкологічними хворобами, які потребують первинної системної терапії, та без чітких показань до ХТ варто призначити передопераційну ЕТ (4-8 міс або до максимальної відповіді) та продовжити після операції. У жінок у менопаузі з гормонозалежним РМЗ, для котрих обрано першим етапом проведення хірургічного втручання, можливо призначити в передопераційному періоді приймання ІА коротким курсом 2-3 тиж або довгим курсом 4-6 тиж і повторне визначення Ki-67 у відсотковому значенні для встановлення чутливості до ІА.

31. З метою лікування втрати кісткової маси, пов'язаної з лікуванням метастатичних уражень у кістках, призначають бісфосфонати або деносумаб пацієнткам на ранніх стадіях РМЗ з низьким рівнем естрогену, особливо з високим ризиком рецидиву, а також пацієнткам, які отримують ІА чи належать до групи ризику розвитку остеопорозу, призначають препарати кальцію та холекальциферолу.

32. Лікування хворих віком 75-90 років з ранньою стадією РМЗ має бути адаптовано до біологічного (а не хронологічного) віку, з урахуванням менш агресивних схем для ослаблених пацієнток.

33. Лікування гормон-рецепторного ER-позитивного, HER2-негативного МРМЗ здійснюється відповідно до алгоритму, що наведений у додатках до цього стандарту.

34. Для пацієнток з ER-позитивним, люмінальним РМЗ високого ризику розвитку рецидиву та HER2-негативним МРМЗ терапією першої лінії є призначення інгібітора CDK4/6 у поєднанні з ЕТ.

35. Вибір терапії другої лінії (ХТ проти подальшої ЕТ) ґрунтується на агресивності хвороби, ступені та функції органів і відповідному профілі токсичності.

36. Пацієнткам, у яких потрібна швидка відповідь через неминучу органну недостатність, призначають комбіновану ХТ, усім іншим – послідовну ХТ з одним лікарським засобом (антрацикліни, таксани, капецитабін, вінорелбін, сполуки платини й інші засоби).

37. Лікування першої, другої, третьої лінії і подальше лікування HER2-позитивного МРМЗ здійснюється відповідно до алгоритмів, що наведені в додатках до цього стандарту.

38. Пацієнткам з HER2-негативним МРМЗ та зародковою лінією патогенних або ймовірно патогенних варіантів BRCA1 або BRCA2 слід запропонувати лікування із застосуванням інгібітора PARP (олапариб або талазопариб) незалежно від статусу HR як альтернативу ХТ.

39. Для пацієнток з метастазами лише в кістки, HR-позитивними пухлинами, HER2-негативними пухлинами, віком менш як 55 років і для тих, у кого хороша відповідь на початкову системну терапію, розглядається можливість проведення хірургічного втручання щодо первинної пухлини.

40. Пацієнткам з гормонозалежним неметастатичним РМЗ після завершення комплексного чи комбінованого лікування (або в поєднанні з цільовою терапією в ад'ювантному режимі, ПТ) призначають ІА (летрозол, анастрозол, стероїдні ІА, екземестан) або тамоксифен у дозі 20 мг у комбінації з аналогами ГРГ у пременопаузальному

статусі (залежно від ризиків) та як монотерапію в пацієнток зі стійкою менопаузою (2 роки).

41. Тактика й терміни гормональної терапії (5, 7,5 або 10 років) призначаються з урахуванням ризиків, менопаузального статусу та супутньої патології.

42. Вибір тактики системної терапії МРМЗ залежить від оцінки вісцерального кризу, інформацію щодо якого наведено в додатку 3, і біологічного статусу пухлини з урахуванням ефективності та впливу на якість життя пацієнтки.

43. Пацієнткам з люмінальним РМЗ за відсутності вісцерального кризу призначається гормонотерапія (ІА чи фулвестрант) у комбінації з інгібіторами CDK4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб).

44. Первинне лікування пацієнткам з інфільтративно-набряковою формою РМЗ розпочинається із системної терапії з наступним оцінюванням відповіді, за неможливості досягти відповіді розглянути проведення ПТ.

Бажані

45. У разі невизначеності щодо показань до ад'ювантної ХТ (після розгляду всіх клінічних і патологічних факторів) рекомендовано використовувати післяопераційне обстеження матеріалу OncotypeDX (з відповідними вимогами в пременопаузальних і менопаузальних жінок і відповідним обмеженням кількості уражених ЛВ).

46. Усім жінкам, які потребують мастектомії, надається інформація та пропозиції щодо проведення реконструкції грудей.

47. Усім пацієнткам після неоад'ювантної ХТ рекомендовано проведення цільового видалення ЛВ з відповідними маркованими ЛВ до початку неоад'ювантної ХТ.

48. Для підвищення патоморфологічної відповіді в пацієнток високого ризику з ТНРМЗ (II-III стадії) в комбінації з неоад'ювантною ХТ рекомендовано проведення імунотерапії пембролізумабом. Подальше рішення щодо ад'ювантної імунотерапії має прийматися індивідуалізовано.

РОЗДІЛ IV

Подальше спостереження

1. Положення стандарту медичної допомоги

Після спеціального лікування РМЗ пацієнтки мають перебувати під спостереженням із плановими оглядами в ЗОЗ, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації. Лікарі загальної практики – сімейної медицини сприяють виконанню пацієнткою рекомендацій фахівців, у тому числі виконанню плану спостереження.

2. Обґрунтування

Десятирічна виживаність у разі РМЗ здебільшого перевищує 70% у більшості європейських регіонів, із 89% виживаністю при локальних і 62% – при регіональних захворюваннях. Щорічний ризик рецидиву досягає піку на другий рік після встановлення діагнозу, але залишається на рівні 2-5% і через 5-20 років.

Пацієнтки з ураженням вузлів переважно мають вищий ризик рецидиву, ніж пацієнтки з раком з негативними вузлами. У перші роки ризик рецидиву вищий у пацієнток з ER-негативними раковими пухлинами, але через 5-8 років після встановлення діагнозу їхній річний ризик рецидиву падає нижче за такий у разі ER-позитивних пухлин. Рецидив РМЗ може виникнути через 20 років після первинного діагнозу, особливо в пацієнток з ER/PgR-позитивним захворюванням.

При МРМЗ регулярне оцінювання стану хвороби й токсичності терапії має включати клінічні оцінки, аналізи крові, візуалізацію та результати, що повідомлені пацієнтками.

Медіана загальної виживаності жінок з МРМЗ збільшується із запровадженням нових методів лікування, і в пацієнток з більшою ймовірністю можуть виникати метастази в багатьох частинах тіла. Крім отримання найкращого доступного лікування, пацієнткам слід запропонувати оптимальний контроль симптомів, психологічну, соціальну та духовну підтримку.

Далі буде.



Порушення сну та жіноче безпліддя: систематичний огляд

Останніми роками рівень жіночого безпліддя зріс майже на 15% у всьому світі. Найпоширенішими його факторами ризику є цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), недостатня/надлишкова маса тіла та літній вік батька й матері. Сон пов'язаний з багатьма фізіологічними процесами в організмі, а його порушення – із хронічними захворюваннями та станами, які можуть бути факторами ризику жіночого безпліддя, що свідчить про потенційний зв'язок між сном і жіночим репродуктивним здоров'ям. Ризик розвитку розладів сну змінюється на кожному етапі життєвого циклу жінки – від менструації, вагітності до менопаузи. Ці розлади впливають на емоційне й фізичне здоров'я жінки, регуляцію гормонів і навіть наслідки вагітності. Дедалі більше доказів свідчать про те, що гормональна регуляція репродуктивних процесів пов'язана з віссю «гіпоталамус – гіпофіз – гонади» (ГГГ), яка відповідає за циркадні ритми. Депривація сну може порушити цю ритмічність, що спричиняє гормональний дисбаланс і негативно впливає на фертильність жінок. Останніми дослідженнями доведено значний зв'язок між порушеннями сну та жіночим безпліддям, що дозволяє розглядати сон як один із ключових факторів репродуктивного здоров'я.

Мета цього огляду – дослідити зв'язок між порушеннями сну, режимом сну та жіночим безпліддям; оцінити причини і запропонувати кращі стратегії лікування порушень сну в безплідних жінок; переглянути потенційні механізми, що лежать в основі зв'язку між порушеннями сну й жіночим безпліддям.

Оцінювання сну

Недостатня тривалість і низька якість сну є найпоширенішими проявами дисомнії й оцінюються багатьма інструментами вимірювання.

Для об'єктивної оцінки використовують полісомнографію (ПСГ), поліграфію та актиграфію. ПСГ вважається золотим стандартом для вимірювання якості та кількості сну й регулярно використовується для діагностики пов'язаних зі сном рухових розладів, розладів дихання, як-от обструктивне апное уві сні (ОАС). Однак через високу вартість і незручності клінічне використання ПСГ обмежене. Актиграфія – доступніший спосіб аналізу структури сну та рухів протягом тривалого періоду. У представленому огляді сон оцінювався за допомогою наручних актиграфів або портативних моніторів сну III типу. Суб'єктивна оцінка сну включає опитувальники та щоденники, які ведуть пацієнтки.

Порушення сну та безпліддя в жінок репродуктивного віку

Безплідні жінки мають гіршу якість сну та більше вечірніх хронотипів порівняно із фертильними. В жінок із розладами сну ймовірність розвитку безпліддя є у 3,7 раза вищою, ніж у жінок без розладів сну. Під час проведення подальших перехресних досліджень з використанням великих вибірок жінок репродуктивного віку в США та Китаї проаналізували зв'язок між тривалістю сну та жіночим безпліддям. У-подібний зв'язок між тривалістю сну та ймовірністю зачаття спостерігався як у США (National Health Interview Survey, NHIS), так і в Китаї (China Health and Nutrition Survey, CHNS), відзначаючи критичний поріг сну в 7 год/добу, за межами якого будь-яке відхилення (довше чи коротше) пов'язувалося з підвищеною ймовірністю зачаття. В іншому дослідженні, проведеному за участю жінок із США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), було виявлено, що тривалість сну 8,5 год/добу має значно менший ризик безпліддя, що також відповідає U-подібній моделі. Жінки зі здоровим і регулярним сном мали найменший ризик розвитку безпліддя.

Інше дослідження 6873 жінок перед зачаттям у Північній Америці, яке

проспективно оцінювало час до вагітності (ЧДВ) і режим сну, продемонструвало, що порушення сну та коротша його тривалість (<6 год/добу) пов'язувалися з помірно зниженою фертильністю. U-подібний зв'язок також спостерігався в цьому випробуванні під час стратифікації якості сну: жінки з більшою тривалістю сну (≥9 год/добу) мали меншу фертильність. Схоже проспективне когортне дослідження показало, що для жінок зі втратою вагітності в анамнезі тривалість сну ≥9 год (порівняно із 7-8 год/добу) пов'язувалася із тривалішим ЧДВ.

Порушення сну в жінок під час лікування безпліддя

Порушення сну є поширеними серед жінок, які лікуються від безпліддя, про що свідчить погана якість сну в 24,1-57% пацієнток із безпліддям і тривалість сну <7 год під час екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ІКСІ) у 42-69% хворих. Розлади сну не лише погіршують якість життя таких пацієнток, а й можуть пов'язуватися з поганими результатами репродуктивного лікування.

Q.Y. Yao та співавт. дослідили вибірку з 1276 жінок, які отримували ЕКЗ/ІКСІ, та повідомили, що кількість зрілих ооцитів і якісних ембріонів є меншою в пацієнток, яким було складно заснути >3 р/тиж, порівняно із жінками без таких проблем. Окрім того, в жінок із поганою якістю сну нижчою була і частота запліднення, а Z. Liu та співавт. повідомили, що низька якість сну значною мірою пов'язана з нижчими показниками клінічної вагітності й живонародження в когортному дослідженні 3183 безплідних жінок, котрі проходили свій перший цикл ЕКЗ.

Q.Y. Yao та співавт. повідомили, що жінки із тривалістю сну <7 год продемонстрували зменшення кількості зрілих ооцитів порівняно з тими, хто спав 7-8 год уночі. Слід зауважити, що занадто тривалий сон теж може бути шкідливим. Дослідження 656 жінок, які проходили процедуру ЕКЗ, показало, що 7-8 год сну є оптимальними, а частота настання вагітності знижується як для коротшої (4-6 год), так і для довшої (9-11 год) тривалості сну. Схожий висновок зробили Q.Y. Yao та співавт.; дослідники помітили, що жінки зі значно більшою тривалістю сну (9-10 год) мали меншу ймовірність завагітніти, особливо серед жінок віком <30 років.

ОАС і жіноче безпліддя

Розлади дихання уві сні, як-от ОАС, є поширенішими в жінок із проблемами фертильності. Попередні дослідження здебільшого зосереджувалися на зв'язку

між ОАС і СПКЯ. За даними Eisenberg і співавт., ОАС у ≈4 рази частіше зустрічається серед жінок репродуктивного віку із СПКЯ.

ОАС потенційно підвищує ризик метаболічних аномалій гліколіпідів, а також загострює інсулінорезистентність у пацієнток із СПКЯ. Попередні дослідження показали ймовірний зв'язок між підвищеною частотою ОАС у хворих із СПКЯ та такими факторами, як ожиріння, збільшення окружності талії, гіперандрогенемія. За даними Yang і співавт., виявлено, що підвищений індекс маси тіла (ІМТ) значно збільшує частоту та тяжкість ОАС при СПКЯ; після кореляції ІМТ ймовірність порушення дихання уві сні в пацієнток із СПКЯ все ще була вищою, ніж у загальній контрольній групі.

ОАС пов'язано з різними відхиленнями в репродуктивному ендокринному метаболізмі, крім того, чинить несприятливий вплив на лікування безпліддя. Тяжкість апное чи гіпопное уві сні й подальша гіпоксія пропорційно пов'язувалися з нижчими рівнями лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, потенційно посилюючи гормональну дисфункцію та порушення менструального циклу в пацієнток із СПКЯ.

Отже, серед жінок репродуктивного віку зв'язок між тривалістю сну та жіночим безпліддям виявляється нелінійним і відповідає U-подібній моделі; надмірна тривалість сну може пов'язуватися зі зниженою здатністю до запліднення та вищим ризиком безпліддя. Дослідження результатів сну та ЕКЗ/ІКСІ зосереджувалися здебільшого на характеристиках лікування безпліддя, як-от кількість отриманих ооцитів, ембріони хорошої якості та показники фертильності. Було виявлено, що розлади дихання уві сні є поширеними серед безплідних пацієнток із СПКЯ, порушенням регуляції рівня статевих гормонів і негативно пов'язані з фертильністю, клінічною вагітністю та рівнем живонароджуваності.

Причини та лікування порушення сну в безплідних жінок Депресія, стрес і тривога

Дослідженнями встановлено, що порушення сну в безплідних жінок часто пов'язані з проблемами психічного здоров'я. Наприклад, Huang і співавт. повідомили, що 42,9% жінок, які проходять процедуру ЕКЗ, страждають через тривогу, тоді як 30% – через депресію. Крім того, Lin і співавт. помітили, що порушення сну значною мірою сприяло психологічному стресу під час процесів ЕКЗ. Страх перед лікуванням безпліддя, соціокультурний

тиск і стрес через безпліддя можуть посилити ці проблеми.

Ожиріння, ОАС, СПКЯ

Ожиріння та ОАС визнано факторами ризику СПКЯ. Гіперандрогенемія також є характерною ознакою пацієнток із СПКЯ та може сприяти розвитку ОАС, порушуючи механізм контролю вентиляції.

СПКЯ пов'язаний із підвищеною денною сонливістю, короткою тривалістю сну (<6 год), безсонням, звичним хропінням і розладами дихання уві сні, що свідчить про потенційний зв'язок між ожирінням, ОАС, СПКЯ, крім того, може зумовити дисфункцію сну. Скринінг на ОАС слід розглядати як рутинну оцінку при СПКЯ, особливо в безплідних пацієнток, які розглядають застосування допоміжних репродуктивних технологій. Для покращення якості сну та зниження репродуктивних і серцево-судинних ризиків у хворих із СПКЯ та ОАС рекомендовано контроль маси тіла й призначення СРАР-терапії (апарат, який створює постійний позитивний тиск у дихальних шляхах).

Циркадна дисритмія

Фізіологічні та поведінкові процеси в організмі людини регулюються супрахізматичними ядрами (СХЯ), а автономні коливання метаболізму, рівня гормонів у сироватці крові, експресії генів і активності з приблизно 24-годинним періодом позначаються терміном «циркадний ритм». У ссавців циркадний ритм організму регулюється генами годинникової системи, які можуть контролювати поведінку, харчування та розмноження за допомогою нейромедіаторів і гормонів. Гени циркадного годинника також експресуються в тканинах гіпофіза, яєчників, матки та яйцепроводу, які можуть регулювати й координувати час репродуктивних подій. Годинникові гени ритмічно експресуються в яєчнику під впливом гонадотропінів. Ці ритми можуть регулювати ріст фолікулів, диференціацію та овуляцію. Циркадні годинники в матці та яйцепроводі сприяють імплантації, розвитку ембріона та пологам.

Годинникові системи Молекулярні основи циркадної регуляції

Ритмічна петля зворотного зв'язку транскрипції та трансляції утворює систему циркадного годинника, а основними активаторами транскрипції є білки BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-like 1) і CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), які утворюють гетеродимери, та контролюють власну експресію через тонкий баланс процесів активації, а також пригнічення.

Гени годинника та розмноження

Функції гена годинника поширюються на тканини яєчників, впливаючи на циклічне вироблення репродуктивних гормонів і відображаючи двоспрямовану взаємодію між циркадною регуляцією та фертильністю, опосередковану віссю ГГГ.

Циркадна медицина – це стратегія лікування захворювань, заснована на природних циркадних циклах організму, що дозволяє зменшити порушення фертильності, спричинене СПКЯ. Було помічено, що світлотерапія полегшує тривогу в пацієнток із передменструальним дисфоричним розладом, а світлова модуляція може відновити циркадний ритм, що є потенційною стратегією лікування СПКЯ.

Мелатонін

Мелатонін виділяється шишкоподібною залозою лише вночі, регулюючи біологічні ритми через свої рецептори, розташовані в СХЯ. Його циркадна секреція має вирішальне значення для підтримання ритмічної стабільності організму, а збої можуть впливати на жіночу фертильність, дозрівання ооцитів, розвиток ембріона та запліднення.

Периферичні репродуктивні клітини, включаючи гранульозні клітини й ооцити, також виробляють мелатонін. Вищі концентрації мелатоніну виявлено у фолікулах яєчників порівняно із сироваткою периферичної крові, демонструючи 24-годинний ритм, який підвищується в міру збільшення фолікула та наближення овуляції. Було виявлено, що мелатонін – ефективний ендогенний поглинач радикалів, який має потужну антиоксидантну здатність нейтралізувати вільні радикали, як-от активні форми кисню, в гранульозних клітинах і ооцитах.

Результати декількох досліджень показали, що терапія мелатоніном може покращити результати лікування безпліддя. Початкове клінічне випробування проведено Н. Таміга та співавт. Безплідним пацієнткам із поганою якістю яйцеклітин призначали таблетки мелатоніну (3 мг/день) протягом 1 міс: рівень фертильності та частота вагітності в групі мелатоніну значно підвищилися (на відміну від контрольної групи). В інших випробуваннях показано, що терапія мелатоніном здатна знизити окислювальний стрес в ооцитах шляхом збільшення концентрації мелатоніну у фолікулярній рідині, отже, збільшити кількість зрілих ооцитів, високоякісних ембріонів, що може бути корисним у лікуванні безпліддя.

У хворих із СПКЯ рівень мелатоніну у фолікулярній рідині був значно нижчим, ніж у здорових жінок. Отже, підвищений окислювальний стрес і ушкодження фолікулів зумовили фолікулярну атрезію. В рандомізованому подвійному сліпому дослідженні пацієнток із СПКЯ, які застосовували комбінацію мелатоніну й інозитолу, було показано, що добавки мелатоніну покращують якість ооцитів і ембріонів.

На додаток до репродуктивних переваг мелатонін є фармакологічним засобом для лікування безсоння, покращуючи якість сну та додатково підсилюючи потенціал у корекції безпліддя, пов'язаного зі сном. Складна взаємодія між рівнями мелатоніну, порушеннями сну та безпліддям потребує подальших досліджень.

Висновки

Цей огляд виявив потенційний зв'язок між порушеннями сну та жіночим безпліддям. Різні аспекти порушення сну, включаючи надмірну його тривалість, погану якість, пізнє лягання спати, безсоння та порушення дихання уві сні, можуть негативно вплинути

на репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку та результати лікування безпліддя. Механізми, що пов'язують порушення сну із жіночим безпліддям, є складними та ще не повністю вивчені. Циркадні ритми системи годинникових генів, дисрегуляція мелатоніну та гормонів, окислювальний стрес й імунні реакції вважаються потенційними механізмами, що пояснюють те, як порушення сну погіршує репродуктивну функцію. Клініцистам рекомендовано віддавати пріоритет лікуванню розладів сну в жінок фертильного віку як потенційній стратегії втручання.

Джерело: Li J., Huang Y., Xu S., Wang Y. Sleep disturbances and female infertility: a systematic review. BMC Womens Health. 2024 Dec 20; 24 (1): 643.

Реферативний огляд підготувала
Олена Костюк



ДОВІДКА «ЗУ»

Серед препаратів мелатоніну, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку, в клінічній практиці добре зарекомендував себе **Віта-мелатонін®** від АТ «Київський вітамінний завод». **Віта-мелатонін®** має статус рецептурного лікарського засобу і показаний для профілактики та лікування розладів циркадного ритму «сон – неспання» при зміні часових поясів; порушеннях сну, включаючи хронічне безсоння функціонального походження, безсоння в людей літнього віку; 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 хвилин до сну щодня, бажано в один і той самий час. Курс лікування триває до відновлення фізіологічного ритму «сон – неспання», але не довше 1 місяця; також можливе застосування **Віта-мелатонін®** з профілактичною метою.



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.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!



Технологія стимуляції мозку, схвалена FDA, пропонує якісне лікування хвороби Паркінсона

Із 24 лютого 2025 року люди із хворобою Паркінсона мають новий варіант лікування завдяки схваленню новаторської технології Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Для методу, відомого як адаптивна глибока стимуляція мозку (aDBS), використовують імплантований пристрій, котрий постійно контролює ознаки розвитку симптомів хвороби Паркінсона. Коли імплантат виявляє певні моделі мозкової активності, він подає точно відкалібровані електричні імпульси, які регулюють поведінку та рухи хворого. Пристрій був створений передовою американською компанією Medtronic, що займається медичним обладнанням.

Хвороба Паркінсона уражає ≈ 10 млн людей у всьому світі; вона виникає через втрату нейронів, що виробляють дофамін – нейромедіатор, відповідальний за контроль руху. Лікування зазвичай розпочинається з леводопи – препарату, який замінює дофамін, однак надлишок медіатора в мозку під час дії засобу може спричинити неконтрольовані рухи – дискінезію. Новий пристрій працює за допомогою двох протилежних алгоритмів, що контролюють субталамічне ядро, котре відповідає за проведення імпульсів від дофамінергічних нейронів.

«Швидкий» алгоритм виявляє патологічну активність, пов'язану із симптомами, та негайно пригнічує її. «Повільний» алгоритм забезпечує постійну стимуляцію, яка підтримує нормальну мозкову активність пацієнта. aDBS є значним кроком уперед, якщо порівнювати з доступною до цього безперервною стимуляцією (cDBS). cDBS використовували для полегшення проявів хвороби Паркінсона з моменту схвалення FDA в 1999 році. aDBS, на відміну від cDBS, може відчувати та коригувати, коли мозкова активність пацієнта змінюється, що часто трапляється під час прийому хворим леводопи. Постійний моніторинг aDBS також дозволяє згладжувати піки та спади мозкової активності, запобігаючи таким симптомам, як скутість і мимовільні рухи, ще до їхньої появи.

Вперше «швидкий» алгоритм було винайдено >10 років тому (в 2013 році) під час співпраці двох дослідників – Саймона Літтла (Каліфорнійський університет) і Пітера Брауна (Оксфордський університет). Ліttl очікує, що в майбутньому штучний інтелект полегшить персоналізоване налаштування алгоритмів. Така технологія також зможе усунути інші симптоми хвороби Паркінсона, наприклад депресію та порушення сну. Зараз учені вивчають, як використовувати персоналізовану стимуляцію мозку для лікування депресії, хронічного болю та обсесивно-компульсивного розладу. Офіційне схвалення FDA надає імпульс для розвитку DBS з метою лікування цих захворювань.

Джерело: <https://www.ucsf.edu/news/2025/02/429506/new-treatment-can-adjust-parkinsons-symptoms-real-time>.

Передова техніка перфузії донорської печінки, що дозволяє тривалий час зберігати орган, викликає зацікавленість у хірургів

Методика перфузії, розроблена в медичному центрі Гронінгенського університету (Нідерланди) для перевірки якості донорської печінки, забезпечила рекордну кількість трансплантацій печінки минулого року не лише в місті Гронінген, а й у Нідерландах загалом. Протокол цієї передової техніки перфузії для тестування донорської печінки зараз опубліковано в Nature Protocols.

Керівник Центру комплексної трансплантації університету Вінсент де Меєр зазначає таке: «Завдяки цій публікації протокол тепер доступний для кожного центру в світі, який проводить трансплантацію печінки. Сподіваємося, що якнайбільше центрів почнуть використовувати цю техніку. Це безпечно для реципієнтів і гарантує, що ми можемо забезпечити більшій кількості пацієнтів здоровий орган, отже, й нове життя».

Донорська печінка може зберігатися поза організмом лише нетривалий час (від 6 до 10 год), тому має дістатися до реципієнта якнайшвидше. Із 2015 року в медичних університетських центрах у Гронінгені працюють відділення збереження та реанімації органів. Це приміщення, в яких донорські органи, як-от печінка, легені та нирки, можна обробляти збагаченою киснем рідиною в апаратах для перфузії перед трансплантацією. За допомогою такого методу перфузії органи можна не лише краще зберегти, а й перевірити безпосередньо перед пересадкою.

Ключова особливість технології – послідовне застосування двох методів: DHOPE (подвійна гіпотермічна (8-12 °C) оксигенована машинна перфузія) та NMP (нормотермічна (35-37 °C) машинна перфузія). Тоді як DHOPE дозволяє безпечно продовжити тривалість збереження органа та зменшує ускладнення, пов'язані з ішемією та реперфузією, наприклад післятрансплантаційну холангіопатію, NMP полегшує тестування життєздатності як паренхіми печінки, так і жовчних проток. Правильна комбінація підтримує функцію мітохондрій печінки та мінімізує як ішемію – реперфузію, так і ушкодження, спричинені змінами температури.

Після того, як учені почали застосовувати свою інноваційну техніку в 2015 році, інші центри в Нідерландах (Роттердам і Лейден) через декілька років також почали застосовувати такий підхід. Де Меєр зазначив таке: «Це зумовило те, що ми змогли зробити рекордну кількість трансплантацій печінки в Нідерландах до 2024 року – 253. У Гронінгені ми зробили 95, що також є рекордом... Майже 70% наших трансплантацій були зроблені з печінкою, яка спочатку була «на насосі».

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41596-024-01130-8>.

Лікарі представляють доступний 15-хвилинний інструмент для скринінгу проблем із зоровим сприйняттям серед пацієнтів, які перенесли інсульт

Британські дослідники з Даремського та Оксфордського університетів створили новий 15-хвилинний інструмент для перевірки проблем із зоровим сприйняттям у тих, хто переніс інсульт. Безкоштовний інструмент для скринінгу може полегшити медичним працівникам визначення труднощів у пацієнтів після інсульту та задовольнити потребу в швидкому і простому обстеженні. За статистикою, $\approx 76\%$ пацієнтів, які перенесли інсульт, можуть мати проблеми із зоровим сприйняттям, але більшість з них сьогодні не діагностується через відсутність простих і надійних методів оцінки.

Новий тест Oxford Visual Perception Screen (OxVPS) – це простий паперовий набір із 10 завдань, який перевіряє широкий спектр проблем зорового сприйняття після гострого порушення мозкового кровообігу. Тест дозволяє розпізнавати предмети та обличчя, читати, а також розвивати координацію очей і рухів. У завданнях пацієнтам пропонується впізнати предмети на малюнках, обличчя, прочитати невеликий абзац або намалювати геометричну фігуру. Оцінка, розроблена з урахуванням відгуків міжнародно визнаних експертів із нейропсихології, медичних працівників, здорових добровольців і пацієнтів після інсульту, потребує 15 хв.

Хоча існують інші різноманітні тести, їхнє виконання потребує багато часу, вони не підходять для хворих із проблемами спілкування та надають змогу оцінити лише обмежений діапазон функцій зорового сприйняття. Через ці недоліки медичні працівники здебільшого покладаються на спостереження та самозвіти. В останніх дослідженнях інструмент скринінгу було протестовано на 107 здорових добровольцях різного віку, щоб визначити систему оцінювання та встановити норми. Команда вчених також випробувала інструмент за участю хворих, які пережили інсульт, і людей із поганим зором.

Зараз проводиться подальше тестування з пацієнтами в інсультних відділеннях трьох великих лікарень, але інструмент скринінгу вже доступний для безкоштовного клінічного використання з метою державних досліджень і охорони здоров'я. Високоспеціалізований ортопист в університетській лікарні Північного Дарема Марк Дірінг зазначає таке: «Цей інструмент – це швидкий спосіб побачити, чи є в наших пацієнтів проблеми із зоровим сприйняттям, із вирішенням яких ми могли б допомогти». Дослідницька група сподівається продовжити розповсюдження оцінки серед медичних працівників, а також визначити комерційного партнера для подальшого розвитку інструмента для міжнародного ринку.

Джерело: <https://oxvps.webspace.durham.ac.uk>.

Чи ефективні токолітики при загрозі передчасних пологів після 30-го тижня?

Застосування токолітичних препаратів у разі загрози передчасних пологів після 30-го тиж вагітності не покращує здоров'я дитини, про що свідчать результати найбільшого дослідження стосовно ефективності токолітиків на здоров'я немовлят, проведеного Медичним центром Амстердамського університету (Нідерланди). Токолітики є засобами, що знижують тонус матки та її скоротливу діяльність. До найпоширеніших препаратів належать β_2 -адреноміметики (фенотерол), блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін), нестероїдні протизапальні препарати (індометацин), антагоністи окситоцинових рецепторів (атозибан) і сульфат магнію.

Приблизно кожна 10-та вагітність закінчується передчасними пологами. Діти, народжені передчасно, наражаються на вищий ризик смертності та серйозних проблем зі здоров'ям як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Отже, токолітичні препарати використовувалися як стандартне лікування впродовж багатьох років у жінок, яким загрожують передчасні пологи (між 24-м і 34-м тиж вагітності). Обґрунтування застосування препаратів полягає у тому, що продовження вагітності надає немовляті додатковий час для розвитку, знижуючи в такий спосіб ризик проблем зі здоров'ям.

Нове дослідження проводилося в 24 лікарнях Нідерландів, а також у 2 центрах в Англії та Ірландії. В експерименті взяли участь 755 жінок із загрозою передчасних пологів (між 30-м і 34-м тиж вагітності), половина з яких отримувала атозибан, а інші – плацебо. «Це найбільше плацебо-контрольоване дослідження впливу токолітичних препаратів на здоров'я дитини. Наші результати не показали жодної різниці. Не спостерігалось жодної користі чи шкоди», – зазначає аспірантка Амстердамського університету Лариса ван дер Віндт.

За словами професора акушерства Мартейна Оудійка, саме час переглянути наявну медичну практику: «Ми повинні запитати себе про те, чи мають токолітичні препарати залишатися стандартним лікуванням передчасних пологів після 30-ти тиж вагітності. Мета відтермінування пологів – надати дітям більше часу й покращити їхнє здоров'я. Передчасні пологи часто мають медичні причини, як-от інфекція або проблеми із плацентою. Тривале перебування плода в матці насправді може бути шкідливим». У великих лікарнях Канади та Ірландії уже припинено використання токолітиків після 30-го тиж вагітності. «Нам давно час розпочати працювати над коригуванням інструкцій як у Нідерландах, так і за кордоном», – підсумовує Оудійк.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS 0140-6736\(25\)00295-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS 0140-6736(25)00295-8/abstract).

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Нікотинові паучі: визначення оптимального рівня нікотину для зменшення шкоди

У боротьбі зі шкідливими наслідками куріння важливу роль відіграють альтернативні продукти, як-от нікотинові паучі (НП; від англ. *pouches*). Ці безтютюнові вироби пропонують споживачам спосіб задовольнити потребу в нікотині без вдихання токсичних речовин, які утворюються під час згоряння тютюну. Згідно з даними, представленими Німецьким федеральним інститутом оцінювання ризиків (BfR), НП містять нікотинові солі та наповнювачі, які забезпечують ефективне засвоєння нікотину через слизову оболонку ротової порожнини, досягаючи рівнів у крові, подібних до тих, що виникають при курінні сигарет.

Основна мета впровадження НП – зменшення шкоди для здоров'я, спричиненої курінням, шляхом переходу на менш ризиковані джерела нікотину. За моделлю зниження шкоди, НП розглядають як альтернативу сигаретам і навіть як інструмент для поступової відмови від споживання нікотину. Водночас, оскільки такі продукти не є лікарськими засобами, для забезпечення безпеки й ефективності цих продуктів потрібно визначити оптимальний рівень нікотину, що мінімізуватиме ризики для здоров'я.

Як відомо, нікотин є токсичним біогенним алкалоїдом. Для перорального шляху надходження встановлено орієнтовний показник гострої токсичності на рівні 5 мг/кг маси тіла. Щодо впливу нікотину на здоров'я BfR визначає такі групи високого ризику:

- діти, підлітки й особи, які ніколи не курили, оскільки нікотин є речовиною, що спричиняє залежність;
- вагітні та жінки, які годують грудьми, через вплив нікотину під час вагітності та його проникнення в грудне молоко;
- особи із серцево-судинними захворюваннями, бо нікотин має сильний вплив на серцево-судинну систему.

Найвищий уміст нікотину в НП, виявлений BfR, становив 47,5 мг на 1 пауч, що може спричинити значне підвищення рівня нікотину в крові. Фармакокінетичні дослідження свідчать, що принаймні половина нікотину з НП може бути засвоєна організмом, досягаючи рівнів у крові, подібних до таких для звичайних і деяких електронних сигарет. Водночас необхідно зауважити, що існують НП зі значно вищим умістом нікотину, аж до 150 мг на 1 пауч, які не були предметом дослідження.

Отже, встановлення оптимальних рівнів нікотину в НП є ключовим питанням, що визначає їхню ефективність і безпеку. Надмірно високий уміст нікотину може спричинити збільшення залежності та потенційно шкідливі фізіологічні реакції, як-от тахікардія, підвищення артеріального тиску й інші небажані ефекти на серцево-судинну систему. Результати низки досліджень дають змогу оцінити вплив різних доз нікотину в паучах на організм.

Порівняння зі звичайними й електронними сигаретами

Дослідження, проведене BfR спільно з клінікою залежності від тютюну Мюнхенського університету Людвіга – Максиміліана, показало, що НП з високим умістом нікотину (30 мг) спричиняють швидке зростання його концентрації в крові, що досягає рівнів, подібних до таких у разі куріння сигарет. Цей ефект спостерігався вже через 5 хв після початку використання та є важливим показником ризику залежності. Натомість НП з нижчим умістом нікотину (≤ 20 мг) демонстрували поступовіше зростання його концентрації; ці дані узгоджуються з іншими фармакокінетичними дослідженнями (табл.).

Таблиця. Фармакокінетичні дослідження НП				
Автори, рік	Уміст нікотину в 1 НП, мг	Тривалість використання НП, хв	T_{max}^* , хв	C_{max}^* , нг/мл
Lunell et al., 2020	3-8	60	59-66	7,7-18,5
McEwan et al., 2022	8-10	60	60-65	11,9-18,4
Rensch et al., 2021	~4	30	32-33	9,1-11,36
Chapman et al., 2022	5,8-10,1	20	20-30	5,1-7,9
Azzopardi et al., 2022	4	60	60	8,3
BfR & LMU, 2022	6-30	20	15-30	2,7-29,3

Примітки: T_{max} – час до досягнення пікової концентрації; C_{max} – максимальна концентрація.

НП із 6 мг нікотину практично не впливали на частоту серцевих скорочень (ЧСС), тоді як НП із 20 мг підвищували цей показник на 12 уд./хв, що, втім, усе ще значно менше, ніж для сигарет (+27 уд./хв). У групі користувачів сигарет споживання продукту завершувалося вже через 5 хв, проте ЧСС залишалася підвищеною навіть через 20 і 30 хв після завершення куріння. НП використовувалися протягом 20 хв, і ЧСС поступово знижувалася після 20 хв порівняно з піковим значенням, зафіксованим на 5-й хвилині. Це зниження було ще істотнішим через 30 хв від початку використання НП.

Електронні сигарети теж спричиняють швидке підвищення концентрації нікотину в крові до пікових значень протягом перших 5 хв. НП із 30 мг нікотину демонструють аналогічні чи навіть вищі концентрації (до 29 нг/мл) через 5 хв після початку використання. Однак для НП із низьким і середнім умістом нікотину характерне повільніше досягнення пікових значень (приблизно 60 хв).

Порівняння з гумкою та льодяниками

У фармакокінетичному дослідженні було проведено порівняння НП із двома продуктами нікотинозамісної терапії – жувальною гумкою та льодяниками. Усі досліджувані продукти містили однакову кількість нікотину – 4 мг. Споживання цих продуктів мало свої особливості: НП розміщували між верхньою губою та яснами на 60 хв, жувальну гумку використовували протягом 30 хв, а льодяники смоктали до повного розчинення, що тривало близько 10 хв.

Пікові концентрації нікотину в крові демонстрували різний профіль для кожного продукту. НП досягали максимальної концентрації на рівні 8,5 нг/мл, що було порівнянним з льодяниками (8,3 нг/мл) і суттєво перевищувало показники жувальної гумки (4,4 нг/мл). Час досягнення пікових значень теж відрізнявся: для льодяників і НП цей показник становив 60 хв, тоді як для жувальної гумки – 50 хв.

Репродуктивна токсичність, канцерогенність, мутагенність, потенціал для звикання

Нікотин легко проникає крізь плаценту, а його концентрація в плаценті, амніотичній рідині та крові плода вища, ніж у материнській сироватці. Після пологів нікотин також виявляється в грудному молоці, де його концентрація майже втричі перевищує рівень у материнській крові.

Згідно з оцінками RIVM, немає переконливих доказів мутагенних властивостей нікотину. Низка тестів (Ames, SCE, HPRT) дали негативні результати, проте окремі дослідження виявили збільшення частоти мікроядер у клітинах людини та гризунів після застосування високих доз нікотину.



Перехід на НП може стати важливим етапом у зменшенні шкоди, пов'язаної з курінням, за умов дотримання суворих стандартів якості, впровадження регуляторних механізмів і подальшого дослідження впливу НП на здоров'я. Збалансований підхід до вмісту нікотину, прозорість інформації для споживачів і відповідальне використання НП мають стати основою для максимізації їхніх переваг у контексті громадського здоров'я.

За матеріалами: Health risk assessment of nicotine pouches. Updated BfR Opinion No. 023/2022. <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>. Підготував Олексій Терещенко



О.М. Радченко

О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Війна та серце: минуле, теперішнє, майбутнє

Сучасний світ стоїть на порозі III світової війни. Активно вперше за 80 років у Європі ведеться повномасштабна загарбницька війна РФ проти України, відбуваються постійні воєнні дії на Близькому Сході, конфлікти в Африці та Латинській Америці, постійно зростає напруження в Індо-Тихоокеанському регіоні. До боротьби України за територіальну цілісність та незалежність втягнуто широкі верстви військових та цивільного населення, що зазнають постійного впливу екстремально сильних стресових факторів (термічних, механічних, фізичних, хімічних, психологічних, інформаційних), які порушують адаптаційні можливості організму, зумовлюють виникнення чи погіршення наявних хвороб, не кажучи вже про безпосередні травматичні ураження органів і систем (da Costa J.P. et al., 2023).

Терапевтичні наслідки бойових травм дуже часто простежуються через площину психогенних травм і стресових реакцій. Сучасна війна стала стресовим фактором не лише для осіб, які безпосередньо беруть участь у бойових діях або знаходяться в зоні бойових дій. Особливістю кривавої підступної рашистської війни є широке використання ракетно-дронових обстрілів населених пунктів, далеких від лінії фронту, цивільної інфраструктури, а також широке використання інформаційно-пропагандистських технологій та операцій, які значно впливають на психіку людей, що спричиняє розвиток низки хвороб. Водночас формується т. зв. нейрокардіальне коло травми (Seligowski A.V. et al., 2024). Описано, що певні ділянки кори головного мозку (інсула, гіпоталамус) виявилися пов'язаними із частотою серцевих скорочень (ЧСС), варіабельністю серцевого ритму, артеріальним тиском тощо (Seligowski A.V. et al., 2024). Описана також позитивна кореляція між проявами хронічної серцевої недостатності (ХСН) і посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) (Harrison D.J. et al., 2024), тому ураження серця у військових можуть бути як безпосередніми через контузію органа, так і опосередкованими через ураження структури та функції (ПТСР) центральної нервової системи (ЦНС) (Barnard E.B.G. et al., 2018). На нашу думку, психогенні постстресові хвороби серцево-судинної системи посядуть чільне місце через певний час, що вже зараз потребує ретельного аналізу та вивчення. Робота італійського лікаря A.F. Franchini (2007) має яскраву назву: «Серце йде на війну» (The heart goes to the war: a review of the so-called «soldier's heart» or «irritable heart of soldiers» syndrome) і розглядає функціональні порушення серця як наслідок війни (Franchini A.F., 2007).

Отже, значні втрати військових та цивільного населення України, розширення прошарку військових і демобілізованих осіб, а також повернення військових дисциплін до структури навчання вищих медичних закладів зумовлюють потребу всебічного аналізу медичних наслідків сучасного локального воєнного конфлікту, в т. ч. терапевтичних, що і стало метою цієї роботи.

Минуле: війна та ураження серця в історичному аспекті

В історичному аспекті вивчення впливу війни на серце можна розподілити на часові періоди, зумовлені двома світовими війнами, а також сучасний період із локальними збройними конфліктами й війнами (табл. 1) (Радченко О.М. і співавт., 2016, 2022; Jones E., 2006; Howell J.D. et al., 1985; Lemery R. et al., 2021; Falconer Hall T. et al., 2024).

Під час I світової війни визначено, що частота уражень серця не була визначальною в структурі хвороб

військових, проте вона також зумовлювала значні втрати (Howell J.D. et al., 1985). Ще в 1908 р. одним із перших німецький лікар Th. Schott висловив думку, що ураження серця під час війни найчастіше залежать від тривалої фізичної перевтоми та психічного перезбудження (Дмитренко Л.Ф., 1919; Hofer H.G. et al., 2011). Під час I світової війни Королівське товариство лікарів Лондона сформулювало концепцію т. зв. солдатського серця, однак щодо патогенезу уражень серця згоди не було досягнуто (Eckart W.U. et al., 2003). Частина вчених вважала, що ураження серця зумовлювалися попередніми інфекційними процесами, насамперед бронхіт, альвеолярна піорея, каріозні процеси). Важливо, що ймовірність розвитку ендокардитів збільшувалася після травми грудної клітки (контузія, забій, стискання) без безпосереднього ураження серця, що можна тепер пояснити хроніосепсисом. До такої самої думки дійшли німецькі лікарі на з'їзді в травні 1916 р. (Hofer H.G. et al., 2011) та пізніше і наш відомий кардіолог М.Д. Стражеско. Друга група спостерігачів звернула увагу на активацію щитоподібної залози під впливом психічних потрясінь, контузій та інфекцій, що зумовлювало т. зв. зобне серце, ідентичне т. зв. солдатському (Rauh P. et al., 2011). Викликали інтерес і описані лікарями Лоєрега й Орпенгейма випадки т. зв. солдатського серця, зумовлені слабкою діяльністю надниркових. Однак обстеження 40 солдат, евакуйованих із фронту внаслідок т. зв. солдатського серця, показало, що лише в половині з них можна було виявити певний причинний фактор: 5 із них мали перед тим інфекцію, 7 були затятими курцями, 3 – алкоголіками, а 4 мали різку втому без гіпертиреозидизму. На думку науковців, ХСН могла розвиватися і за умов здорового до війни серця, а також супроводжувалася ретростернальним болем та розширенням серця (Дмитренко Л.Ф., 1919). Французький лікар Р. М'єнард (1916) виявив різні зміни пульсу та тиску безпосередньо

на полі бою. Так, у солдатів першої лінії (100-150 м від ворога) спостерігалися тахікардія і понижений артеріальний тиск, тоді як у солдатів у траншеях другої та третьої ліній тиск переважно був підвищеним (як і під час близького падіння снаряду). Перевтома супроводжувалася підвищенням тиску та розвитком тахікардії у ⅓ солдатів, тоді як у ⅓ виникала брадикардія (Дмитренко Л.Ф., 1919; Rauh P. et al., 2011). Отже, вже медичний досвід I світової війни висунув на перший план питання щодо визначення працездатності серця та розпізнавання прихованої серцевої недостатності (СН), а самі первинні ураження серця, що найчастіше проявлялися СН, гіпертрофією лівого шлуночка, аритміями, лікарі пов'язували з інфекційними процесами, дисфункціями щитоподібної та надниркових залоз, тривалою фізичною перевтомою, психічним перезбудженням (Eckart W.U. et al., 2003; Hofer H.G. et al., 2011; Rauh P. et al., 2011).

Медичний досвід II світової війни показав, що ураження серцево-судинної системи залежали від локалізації та типу провідної травми (Traum A.H., 1946). Травми грудної клітки проявлялися дистрофічними змінами міокарда та судинними змінами (артеріальна і венозна гіпотонія), травми черепа супроводжувалися вазомоторними змінами, порушенням функції коронарних судин із нападами стенокардії, подальшим розвитком дистрофічних змін міокарда; контузії спричиняли порушення серцевого ритму, кардіалгії чи стенокардії, вазомоторну лабільність, підвищення артеріального тиску; токсико-септичні процеси зумовлювали запальні, а також дегенеративні зміни міо-, пері-, ендокарда (Fisch, 1948; Радченко О.М., 2022). Однак уже під час вивчення досвіду II світової війни почала формуватися концепція зв'язку уражень серця і ЦНС (Kang H.K., 2006) та/або ПТСР (Falger P.R., 1992). Отже, медичний досвід II світової війни показав, що характер уражень серцево-судинної системи значною мірою залежав від локалізації та характеру поранення, а провідну роль

у патогенезі відігравали зміни центральної нервової регуляції.

Теперішнє: вивчення змін серцево-судинної системи під час локальних військових кампаній та російсько-української війни

Вже перші результати аналізів уражень під час сучасних військових кампаній показали, що характер найчастіших травм та уражень відрізняється від попередніх війн, що зумовлено насамперед апробацією новітніх видів зброї з величезною потужністю та новими технологіями їхнього використання. В поранених під час сучасних воєнних конфліктів досить частими були ураження внутрішніх органів і серцево-судинної системи зокрема (Barnard E.B.G. et al., 2018). Так, аналіз хвороб внутрішніх органів у 3400 поранених в Афганістані продемонстрував, що частота внутрішньої патології, асоційованої з бойовою травмою, досягала 30%, а серцево-судинні ураження посідали третє місце після хвороб сечостатевої та дихальної систем. Приблизно така сама структура внутрішньої патології виявлена в поранених під час другої Чеченської кампанії 1994-1996 рр. Досвід української військової медицини під час війни проти РФ ще потребує узагальнення, оскільки асоційовану з бойовою травмою патологію внутрішніх органів має кожен п'ятий поранений чи навіть кожен другий (56%) (Бабік Т.А. та співавт., 2021), а коморбідні ураження серцево-судинної системи спостерігалися в 100% учасників антитерористичної операції та операції об'єднаних сил (Селюк О.В., 2021). Найчастішими видами травм зараз є осколкові ураження (50%), кульові поранення (25%) та закрита травма (20%), частіше ізольовані (51%) й множинні (31%). Ураження м'яких тканин і кісток частіше реєструвалися в незахищених бронежилетом місцях. Серед внутрішньої патології найчастішими виявилися метаболічна кардіопатія (15%) та гепатопатія (10%) (Сидорова Н.М. і співавт., 2020; Бабік Т.А. та співавт., 2021; Селюк О.В., 2021). Отже, асоційовану з бойовою травмою патологію внутрішніх органів має кожен п'ятий поранений, а серед поранених із множинними та комбінованими ураженнями незалежно від їхньої локалізації спостерігаються набагато вищі показники. Останнім часом у вітчизняних засобах масової інформації є багато повідомлень про випадки серцевої смерті українських військових і ветеранів.

Особливістю цього періоду вивчення стало формування низки концепцій синдромів воєнних конфліктів (в'єтнамський та поств'єтнамський, афганський, чеченський синдроми, синдром війни у Затоці тощо), визнаних реальними соматичними функціональними синдромами з акцентом на провідну роль змін ЦНС у патогенезі (Jones E., 2006; Howell J.D. et al., 1985; Auxéméry Y. et al., 2013; Lemery R. et al.,

Таблиця 1. Військові синдроми з 1900 р. і дотепер (Jones E., 2006)		
Подія	Нетривалі	Тривалі
До 1914 р.	Удари вітру	Ностальгія, неврастенія, пальпітація, солдатське серце, подразнене серце, синдром Da Costa, порушення функції серця (disordered action of the heart, DAH), психогенний ревматизм
I світова війна	Осколковий шок	Осколковий шок, неврастенія, DAH, синдром перевтоми (effort syndrome), нейроциркуляторна астенія, газова істерія
II світова війна	Виснаження, бойове виснаження, стрес польоту	Психоневроз, воєнний невроз, невиразкова диспепсія, серцевий невроз, синдром перевтоми, синдром старого сержанта
Корейська війна	Бойове виснаження	Психоневроз, воєнний невроз, невиразкова диспепсія, синдром перевтоми
В'єтнамська війна	Слабкість комбатантів	Дія хімічних агентів (Agent Orange), поств'єтнамський синдром, синдром віддаленої відповіді на стрес
Після 1980 р.	Гострий стресовий розлад, гостра реакція на стрес, бойовий шок, стресова реакція комбатантів	ПТСР, синдром «бурі в пустелі», синдром «війни у Затоці», «Затоко-пов'язана» хвороба

2021). Були запропоновані різні теорії для пояснення патогенезу виникнення симптомів під впливом множинних факторів ризику, як-от вакцини та їхні ад'юванти, фосфорорганічні сполуки, піридогестин (давався військовим для профілактичного лікування), збіднілий уран, токсичні субстанції з мастил двигунів тощо, з дією яких поєднувався ПТСР, соматизацією котрого вважають й ураження серця (Auxéméry Y. et al., 2013).

Вже не підлягає сумніву, що психосоціальний дистрес, тривога та депресія належать до незалежних факторів кардіоваскулярного ризику (КВР) (Dimsdale J. E., 2008), підвищуючи частоту раптової зупинки серця, інфаркту міокарда, аритмій, мозкового інсульту, що спостерігається не лише в безпосередніх учасників збройних конфліктів, а й у членів їхньої родини, знайомих та близького оточення, усього цивільного населення в зоні конфлікту; це питання ще потребує вивчення (Falconer Hall T. et al., 2024). В теоретичній медицині запропоновано декілька моделей виникнення хвороб на тлі психосоціального стресу (Sternbach R. A., 1966; Lachman, 1972). За моделлю R. A. Sternbach (1966) кожен індивід має аналогічні стереотипи психофізіологічних реакцій у відповідь на різні стимули, які часто збуджують певний орган, що порушує гомеостаз і спричиняє розвиток хвороби. Lachman запропонував поведінкову інтерпретацію психосоматичної хвороби, коли втягнення тієї чи іншої системи залежало від генетичних і зовнішніх факторів, а також рівня реактивності органа (Sternbach R. A. et al., 1966; Golbidi S. et al., 2015). Особливе значення має те, що для людини вагомим стресовим фактором може бути інформаційний, який унаслідок певної індивідуальної психологічної оцінки зумовлює відчуття загрози чи спричиняє іншу сильну негативну емоцію (Biondi M. et al., 1999). Зараз ПТСР пов'язують з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією (АГ) (Fonkoue I. T. et al., 2018; Habbal A. B. et al., 2022).

Клінічні прояви уражень серця під час і після бойової травми є різноманітними та часто можуть маскуватися під іншими травмами (Barnard E. B. G. et al., 2018). Ураження серця можна розподілити на безпосередні (відкриті/закриті) та віддалені посттравматичні (Swiech A. et al., 2021). Відкриті ураження можуть проникати до порожнини серця або мати сліпий канал; характеризуються наявністю рани, кровотечі, тампонади серця тощо, отже, їхня діагностика зазвичай не зумовлює труднощів (Почепцова О.Г. і співавт., 2021; Swiech A. et al., 2021). Закриті тупі травми серця переважно пов'язані з дією ударної повітряної хвилі та включають струс, забій чи розрив серця (зовнішній, внутрішній) із гемоперикардом, тампонадою серця, гемотораксом (Стаднік С.М., 2015; Swiech A. et al., 2021; Warrington S. J. et al., 2022). Найчастішою тупою травмою серця є його забій (78% випадків), який може спричинити стан гібернації або оглушення міокарда на тлі його набряку, зумовлювати зміни ендокарда та перикарда, розвиток аритмій, у т. ч. життєво небезпечних, гострий розрив серця, розшарування або розрив аорти (Стаднік С.М., 2015), а також СН (Taylor C. L. et al., 2012) чи раптову серцеву смерть (Gentile G. et al., 2021).

Оскільки специфічні критерії верифікації травми серця відсутні, вагомого значення набувають ретельний збір анамнезу, зокрема обставини, механізм травми та місце впливу ушкоджувального фактора (Taylor C. L.

et al., 2012; Стаднік С.М., 2015). За підозри на закриту бойову травму серця на полі бою насамперед установлюють факт травмування грудної клітки, визначають наявність ушкоджень у ділянці грудної клітки, диспноє/тахіпноє, болювого синдрому в ділянці серця, синкопальних станів; виявляють ознаки пневмотораксу (Сіромаха С.О. та співавт., 2022). Важливо, що зовнішні візуальні ознаки травми можуть бути відсутніми (Swiech A. et al., 2021). Для тупої мінно-вибухової травми серця притаманні послаблення тонів серця, біль у ділянці серця, зниження систолічного чи пульсового тисків (Barnard E. B. G. et al., 2018).

Бойова закрита травма серця може супроводжуватися низкою загрозливих численних ускладнень: розрив серця, перикарда, аневризми міокарда, розрив стулок клапанів серця, папілярних м'язів, хорд, ураження коронарних судин із високою імовірністю тромбозу; повна атріовентрикулярна блокада, тахіаритмії, зміни реполяризації, відхилення електричної осі серця, порушення провідності й електричної активності загальною; гостра СН, тампонада серця (Стаднік С.М., 2015; Сіромаха С.О. та співавт., 2022). Часті супутні ураження грудної клітки (гемоторакс, пневмоторакс, забій легень) можуть виступати на перший план і змінювати клініку ураження серця. До найчастіших віддалених ускладнень закритої травми серця належать підгострий розрив серця, загрозливі аритмії, контузії аорти із формуванням аневризми (Lichtenberger J. P. et al., 2018).

Діагностичний пошук за підозри на закриту бойову травму серця включає проведення низки лабораторних та інструментальних методів обстеження в динаміці: ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія/КТ/МРТ грудної клітки; визначення газів крові, показників кислотно-лужної рівноваги, маркерів некрозу міокарда та СН, обміну азоту, постійний моніторинг артеріального тиску й оксигенації крові (Taylor C. L. et al., 2012; Van Lieshout E. M. M. et al., 2021; Сіромаха С.О. та співавт., 2022). За даними 10-річного ретроспективного спостереження, найкращим для діагностики посттравматичної контузії міокарда виявилось поєднання ЕКГ (за наявності відхилень рекомендований телемоніторинг для виявлення небезпечних аритмій) та вимірювання біомаркерів ушкодження міокарда (тропоніни Т, І, а також МВ-КФК) (Van Lieshout E. M. M. et al., 2021).

Досить проблемними залишаються питання ведення пацієнтів із бойовими ураженнями серця через їхню різноманітність (Taylor C. L. et al., 2012; Vlček M. et al., 2018). Пріоритетним завданням є скорочення термінів між отриманням бойової травми серця та наданням висококваліфікованої допомоги з використанням сучасних технологій (Refaely Y. et al., 2018). До принципів і методів лікування належать невідкладне лікування гострої СН; лікування ускладнень з необхідними хірургічними втручаннями; за потреби – імплантація штучного водія ритму, антиаритмічна терапія; корекція супутньої патології інших органів (Refaely Y. et al.,

2018; Сіромаха С.О. та співавт., 2022). Протишокові заходи здійснюють на полі бою; хірургічна допомога з максимальною можливістю ревізії усіх відділів серця, їхнє ушивання та запобігання додатковому травмуванню проводяться з використанням поздовжньої стернотомії. Слід пам'ятати, що за умов гемотампонади внаслідок проникних травм серця може утворюватися тромб у порожнині перикарда, який щільно закритимим його розрив і забезпечуватиме сприятливіший прогноз (Почепцова О.Г. і співавт., 2021), тобто вчасна діагностика з наданням у найкоротші терміни сучасної висококваліфікованої медичної допомоги сприяє оптимальним результатам лікування бойової безпосередньої травми серця.

Результати власних досліджень

На нашу думку, провідним механізмом змін серця під час раннього етапу бойової травми є надмірна активація синдромів ендогенної інтоксикації та запалення. Ми провели аналіз результатів стандартного дослідження стану серцево-судинної системи в 33 поранених у зоні АТО військовослужбовців України віком 19-44 роки (середній вік становив 31,2±1,2 року), які лікували отримані поранення у військово-медичному клінічному центрі Західного регіону (2015) (Радченко О.М., Гук-Лешневська З.О., 2015). Безпосередніх поранень серця обстежені не мали. Виявлено, що основні зміни стосувалися електрокардіографічних ознак. Хоча середня ЧСС становила 75,8±2,3 уд./хв, у ¼ поранених (24,2%) зафіксували синусову тахікардію, значно рідше діагностували синусову брадикардію (3%; p<0,05). Середнє значення тривалості інтервалу PQ відповідало нормі (0,16±0,04 с), хоча в 9% спостерігалася атріовентрикулярна блокада І ступеня. Найчастіше виявлялися порушення внутрішньощлуночкової провідності: тривалість QRS досягала 0,94±0,002 с; зростання шлуночкового комплексу >0,08 с спостерігалось в переважній більшості (67%) обстежених. Майже в половині (45,5%) пацієнтів виявлено порушення процесів реполяризації – зміни сегмента ST та/або зубця Т (інверсія Т, гострий високий Т, незначна депресія ST, Т на ізолінії). У 6% обстежених спостерігалися порушення збудливості – поодинокі надшлуночкові екстрасистолі. Отже, стан серця в поранених військових уже на ранньому етапі характеризувався переважанням синусової тахікардії, здовженням внутрішньощлуночкової провідності та порушенням процесів реполяризації.

Також нами в умовах військових госпіталів обстежено 63 поранених у ранньому періоді травми без явно виражених бактеріальних або гнійних ускладнень (вогнепальні поранення, n=30; мінно-вибухова травма, n=33) віком 20-59 років (медіана становила 39 років) (Радченко О.М., Жакун І.Б. і співавт., 2018), у яких додатково розраховували інтегральні гематологічні показники: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ; норма 0,3-1,5), гематологічний показник

інтоксикації (ПІ; норма 0,62±0,09), ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ; норма 0,05-0,08), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ; норма 1,96±0,17), відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М; норма 11,83±1,0) (Радченко О.М., Філіпюк А.Л., 2021). Для характеристики адаптаційних процесів використовували визначення типу адаптаційних реакцій за індексом адаптації (ІА, відношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів) і умістом лімфоцитів периферійної крові. За даними стандартної ЕКГ визначали тривалість інтервалів PQ, QT фактичного (QTф), комплексу QRS та індекс Соколова – Лайона (Sv1+Rv5). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манна – Вітні та подавали як медіану (нижній/верхній квартилі); зв'язок між якісними характеристиками визначали за Фішером, а корелятивні зв'язки – за Кендаллом.

Установлено, що індекси активності запалення зростали в ≈½ випадків: надмірний рівень відношення Н/М було встановлено в 32% поранених, ІЗЛ – у 30%. Водночас індекс Н/М виявився нижчим за норму в 40% осіб, а ІЗЛ – у 51%, тобто в гострому періоді бойової травми без явно виражених бактеріальних або гнійних уражень запальні гематологічні індекси не відповідали нормі в 72-81% поранених; у ½ осіб (30-32%) це свідчило про початок гнійних бактеріальних ускладнень, а майже в половині – про виснаження кістково-мозкового кровотоку. Найсуттєвішими виявилися зміни інтоксикаційних гематологічних індексів. Так, надмірне значення ЛПІ було діагностовано в 22±8% поранених, з яких у 6% його рівень перевищував 4,0, а це свідчить про виражений бактеріальний компонент ендогенної інтоксикації. Одночасно в 17±5% осіб ЛПІ знижувався до ≤0,3, що може свідчити про декомпенсацію систем кровотворення та дезінтоксикацію на стадії токсемії. Зростання інтоксикаційного ЯІІ спостерігалось в 90% поранених, а ПІ – в 60%. Згідно з нормами ЯІІ (Радченко О.М., Філіпюк А.Л., 2021), стан лише 11% поранених можна було оцінити як середньотяжкий (ЯІІ становив 0,3-1,0), а решти – як тяжкий, тобто загалом у дослідженні найчастішими проявами були зростання ЯІІ та ПІ, що свідчить про активну продукцію незрілих функціонально недостатньо активних клітин кістковим мозком. У частини поранених осіб у гострому періоді бойової травми виявлено зниження вивчених інтоксикаційних індексів (ПІ у 27%), що можна пояснити надмірною ендогенною інтоксикацією та виснаженням компенсаторних можливостей кісткового мозку. Отже, значення інтоксикаційних гематологічних індексів відхилялися від норми майже в усіх обстежених (87% ПІ; 90% ЯІІ).

Певні зміни стосувалися й адаптаційних параметрів. Так, ІА, зниження якого до <0,3 притаманне стрес-реакції (Радченко О.М., Філіпюк А.Л., 2021), виявився пов'язаним з інтегральними інтоксикаційними та запальними індексами, оберненими істотними кореляційними зв'язками: з ЛПІ (τ=-0,45; p<0,0001), ПІ (τ=-0,47; p<0,0001), ІЗЛ (τ=-0,91; p<0,0001) та Н/М (τ=-0,35; p<0,0001), тобто утворення реакції стресу та зменшення ІА чітко асоціюються зі зростанням ендогенної інтоксикації (за ЛПІ, ПІ) й надмірною активацією системного запального синдрому (за ІЗЛ, Н/М). Дійсно, в поранених з адаптаційною реакцією стресу порівняно з іншими адаптаційними реакціями спостерігалися істотно вищі значення вивчених індексів (ЛПІ, ПІ, ІЗЛ, Н/М; усі p<0,001).

Продовження на стор. 40.

Патологія стопи. Ревматологічні аспекти

За матеріалами майстер-класу Ukrainian Family Medicine Forum 2025

Нещодавно в рамках Школи інноваційної медицини (SIM) відбувся один із майстер-класів для сімейних лікарів Ukrainian Family Medicine Forum, наукова програма якого протягом року складатиметься з найспекотніших новин науки та практики, сучасних досягнень у наданні медичної допомоги як при поширених станах, із котрими лікарі мають справу щодня, так і при досить рідкісних. Шість заходів інтенсивного навчання дозволять отримати базові теоретичні знання та навички під керівництвом провідних українських фахівців із різних галузей медицини. 29 січня відбулася перша зустріч у межах цього проєкту: «Компетентний лікар – від простого до складного», під час якої експерти ознайомили слухачів із ключовими компетенціями лікарів загальної практики та представили результати досліджень щодо визначення найважливіших базових і специфічних навичок лікарів. Захід зібрав широке коло практичних спеціалістів: як лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів, так і представників інших спеціальностей: ендокринологів, гастроентерологів, кардіологів, ортопедів-травматологів, неврологів, акушерів-гінекологів, ревматологів. Так, особливу зацікавленість викликала тема ревматологічних аспектів патології стопи, яку розкрила керівниця навчального центру Інституту ревматології, лікарка-ревматологиня МЦ «Клініка сучасної ревматології» (м. Київ), докторка медичних наук, професорка Єлизавета Давидівна Єгудіна. Свою доповідь вона побудувала на прикладі клінічних випадків реальних пацієнтів.

Клінічний випадок № 1

Пацієнт, 45 років. Скарги на біль у суглобах стоп.

Об'єктивно: почервоніння та припухлість плесне-фалангових і міжфалангових суглобів на обох стопах.

З анамнезу відомо, що біль у суглобах турбує протягом 8 міс. Приймав нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). На початку захворювання рівень сечової кислоти в сироватці крові становив 418 мкмоль/л, С-реактивного білка – 1 мг/л.

Згодом стан погіршився; ефекту від НПЗП протягом останніх 4 міс не спостерігає. Періодично застосовує внутрішньом'язово дексаметазон.

Установлено діагноз: подагра; призначено фе-
буксостат 80 мг.

На момент консультації на тлі лікування рівень сечової кислоти в сироватці крові – 140 мкмоль/л, при цьому рівень С-реактивного білка – 28 мг/л.

З огляду на те що після досягнення цільових показників сечової кислоти (<360 мкмоль/л) паціє-

енту не стає краще, слід розглянути ймовірність іншого діагнозу.

Під час прискіпливішого огляду стоп пацієнта було звернено увагу на змінений ніготь великого пальця правої стопи, що могло свідчити або про грибкове ураження, або прояви оніхохлострії на тлі псоріатичного ураження нігтів. Крім того, спостерігалось «осьове» ураження (тобто включення у патологічний процес всіх суглобів) великого пальця на правій стопі. Зафіксовано наявність у хворого псоріатичної оніхохлострії.

Відомо, що псоріаз нігтів уражає 90% пацієнтів із хронічним бляшковим псоріазом у певний період життя, частіше – дорослих із поширеністю до 80% порівняно з дітьми (7-13%). Псоріатична хвороба нігтів може бути фактором ризику розвитку псоріатичного артриту (ПА) (особливо на тому пальці, на якому уражений ніготь) і часто асоціюється з тривалим тяжким шкірним псоріазом [1].

Псоріатичне ураження нігтів може проявлятися у вигляді точкових вдавлювань, лейконіхії, борозен Бо-Рейля, оніхолізу (найчастіше), субунгвального кератозу чи осколкових крововиливів.

Оніходистрофія може уражати як ізольовано один (наприклад, якщо пацієнт носить незручне взуття), так і декілька нігтів. У будь-якому разі за наявності артриту та явищ оніхолізісу хворого необхідно скерувати до дерматолога для виключення псоріатичного ураження нігтів. Існує думка, що ізольованого ураження нігтів не буває, тобто має бути уражена ще й шкіра. Але це не так: за відсутності захворювань шкіри чи суглобів ізольоване ураження нігтів описане в 5-10% дорослих [1].

Незважаючи на те що псоріатичні висипання на шкірі пацієнт заперечував, під час огляду на шкірі живота в ділянці пупка виявлено псоріатичну бляшку. Дійсно, іноді хворі не звертають уваги на ураження шкіри в складках – це т. зв. інверсний псоріаз, який спостерігають у 23% випадків. Псоріатичне ураження може бути локалізоване в т. ч. у паховій, міжсідничній ділянках, у ділянці статевих органів. Бляшковий псоріаз, псоріатичне ураження шкіри волосистої ділянки голови спостерігають у більшості пацієнтів – приблизно в 60% [2].

Дактиліт вважають прогностично негативною ознакою ПА. Частіше його виявляють на пальцях ніг, аніж рук (68 та 32% відповідно). Дактиліт асоційований з тяжчим фенотипом спондилоартриту (СА)/ПА і незалежно пов'язаний зі збільшенням тяжаря захворювання. В пацієнтів із дактилітом спостерігають більшу кількість болючих і набряклих суглобів, вищий рівень С-реактивного білка. Він часто супроводжується більшою кількістю виявлених синовіту та ерозій під час ультразвукового дослідження (УЗД) [3]. Раніше таким пацієнтам рекомендували одразу розпочинати імунобіологічну чи таргетну терапію. Наразі наявні докази того, що в таких випадках може бути призначений метотрексат і приблизно в половини пацієнтів він буде ефективний.

Отже, хворий у представленому клінічному випадку потребує перегляду діагнозу, адже наявні дактиліт і псоріаз дозволяють думати про наявність ПА.

Клінічний випадок № 2

Пацієнтка, 35 років, із хворобою Халлунда – це кістковий екзостоз, який поширюється від верхньозадньої поверхні латерального виростка горбка п'яткової кістки; ймовірно, зумовлений надмірним натягом місця прикріплення ахіллового сухожилля.

Скарги на виражений біль в обох ахіллових сухожиллях (більшою мірою справа).

Початок хвороби – 4 міс тому після надмірного фізичного навантаження.

Об'єктивно: виражена припухлість та деформація в ділянці ахіллових сухожиль з обох боків.

Під час магнітно-резонансної томографії виявлено ознаки деформації Хаглунда п'яткової кістки, тендиніту дистального відділу ахіллового сухожилля, помірного випоту в ретрокальканальній сумці.

Частина пацієнтів із хворобою Хаглунда потребує ортопедичного втручання. У вищенаведеному випадку з огляду на молодий вік пацієнтки, відсутність у неї надмірної маси тіла доцільно призначити симптоматичне лікування, яке включає НПЗП, проведення періарткулярних блокад глюкокортиккоїдами. Але станом на момент звернення хвора постійно (щодня) приймає диклофенак натрію в капсулах по 100 мг. Окрім того, вже проведено 8 періарткулярних ін'єкцій бетаметазону по 1,0 мл – із незначним ефектом.



Є.Д. Єгудіна

Під час УЗД виявлено ознаки ентезиту ахіллових сухожиль обох суглобів із ретроахілярним бурситом. Отже, можна припустити наявність у пацієнтки периферичного СА. Адже ентезит, який найчастіше виявляють у місці прикріплення ахілового сухожилля і в ділянці плантарної фасції, є частою знахідкою в пацієнтів із СА (його візитівкою). Крім того, ентезит – предиктор переходу споруазу в ПА.

В разі СА часто спостерігають тендітніз ахіллового сухожилля, зокрема в хворих із синдромом гіпермобільності суглобів, а також при малорухливому способі життя, ожирінні, вираженій плоскостопості, надмірному фізичному навантаженні, крім того, внаслідок спортивних травм (50-60% усіх звернень до спортивних лікарів), в осіб літнього віку як дегенеративна патологія.

Основними скелетними маніфестаціями СА, до яких належить і ПА, є дактиліт у формі артриту, тендовагініту, тендинозу (40-50%) та ентизит у місці прикріплення сухожилля до кістки (30-50%).

За результатами лабораторного дослідження в пацієнтки виявлено антиген HLA-B27. Хвору скеровано до ревматолога.

Коментар

Визначальною групою препаратів, які призначає ревматолог, є НПЗП. Вони показані при остеоартриті (ОА), ПА, є симптоматичними засобами за лікування ревматоїдного артрит (РА), а також засобами першої лінії при лікуванні суглобового й м'язового болю. У випадку периферичного СА НПЗП є препаратами вибору; якщо пацієнт приймає їх тривало та з недостатнім ефектом, терапію слід переглянути на користь хворобомодифікуювальних протиревматичних засобів.

В одному з нещодавно опублікованих досліджень проаналізовано дані 20 років застосування НПЗП, а саме інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ 2 типу) [4]. Наголошено, що останніми роками спостерігають зростання призначення високоселективних препаратів (еторикоксибу, целекоксибу) та зменшення – неселективних (зокрема, диклофенаку). Це відбувається завдяки отриманню даних щодо ефективності та безпеки ЦОГ-2-селективних препаратів. Зокрема, в дослідженні MEDAL показано, що кумулятивна частота тромботичних серцево-судинних подій та артеріального тромбозу є зрівою при застосуванні диклофенаку й еторикоксибу протягом 18 міс. Але еторикоксиб у цьому дослідженні застосовували в мінімальній або середній дозі – 60-90 мг, тоді як доза диклофенаку становила 150 мг. Частота ускладнених клінічних подій з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) не відрізнялася між групами (0,30 та 0,32 на 100 пацієнто-років при застосуванні еторикоксибу та диклофенаку відповідно), нижніх відділів ШКТ – 0,32 і 0,38 на 100 пацієнто-років відповідно. Припинення лікування через артеріальну гіпертензію та набряки було меншим у групі диклофенаку [5].

В дослідженні PRECISION порівнювали високо-селективний НІЗП цеlexоксид із неселективними – ібупрофеном і напроксеном у 24 081 пацієнта з ОА (90%) або РА (10%), а також, імовірно, високим серцево-судинним ризиком. Показано, що ризик ускладнень з боку ШКТ і нирок на тлі застосування цеlexоксиду був значно нижчим, ніж при використанні неселективних представників класу. Слід зазначити, що препарати порівнювали в незіставному дозуванні. Так, середньодобова доза становила 209, 2045 та 852 мг для цеlexоксиду, ібупрофену і напроксену відповідно, тобто для останніх двох препаратів вона була надвеликою порівняно із зазвичай призначуваною в клінічній практиці дозою. Застосування еторикоксиду, диклофенаку та інгібіторів ЦОГ-2 (у незіставному дозуванні) не показало явної переваги в зниженні частоти клінічно значущих ускладнених подій з боку верхніх відділів ШКТ [6].

[illegible]

О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Війна та серце: минуле, теперішнє, майбутнє

Продовження. Початок на стор. 36.

Серед поранених були виявлені всі типи загальних неспецифічних адаптаційних реакцій: стрес – у $17\pm 5\%$ осіб, орієнтування – в $30\pm 6\%$, спокійна та підвищена активації – в $43\pm 6\%$, перерактивація – в $10\pm 4\%$, тобто в 43% поранених спостерігалися сприятливі реакції (еустрес), які характеризуються проліферацією лімфоїдної тканини, збільшенням продукції мінералокортикоїдів при незмінному рівні глюкокортикоїдів, підвищенням протизапального потенціалу організму, активною синхронною роботою імунної, ендокринної та нервової систем (Радченко О.М., Жакун І.Б. і співавт., 2018; Анатомія стресу (збірник), 2024). ІА, зниження якого притаманне для стрес-реакції, пов'язувався з маркерами ендогенної інтоксикації оберненими зв'язками: з ЛП ($\tau=-0,45$; $p<0,0001$), ПІ ($\tau=-0,47$; $p<0,0001$), ІЗЛ ($\tau=-0,91$; $p<0,0001$) та Н/М ($\tau=-0,35$; $p<0,0001$).

Серед обстежених поранених спостерігалася також висока частота стрес-реакції, яка характеризується пригніченням імунної системи, викидом адреналіну та підвищенням секреції глюкокортикоїдів (Анатомія стресу (збірник), 2024). У поранених із реакцією стресу порівняно з реакціями орієнтування, спокійної/підвищеної активації, перерактивації спостерігалися істотно вищі значення маркерів ендогенної інтоксикації (ЛП, ПІ, ІЗЛ, Н/М; усі $p<0,001$) (табл. 2), що свідчить про виражену ендогенну інтоксикацію й активний запальний процес за недостатності імунного захисту, а це може сприяти затяжному перебігу патологічних процесів (Радченко О.М., Жакун І.Б. і співавт., 2018).

Вивчення функціонального стану серцево-судинної системи продемонструвало, що в половини обстежених ($52,4\pm 6,3\%$) ЧСС відповідала нормі, в $39,7\pm 6,2\%$ поранених фіксували синусову тахікардію, а в $7,9\pm 3,4\%$ – брадикардію. Медіани електрофізіологічних даних (PQ, QRS, індекс Соколова – Лайона) були в межах норми. Нормальна тривалість інтервалу QTф ($0,34-0,44''$) діагностувалася в $30\pm 6\%$ осіб, а здовжена електрична систола – лише в 2%. У переважній більшості обстежених ($68\pm 6\%$; $p<0,05$) інтервал QTф був $<0,32''$, що свідчить про вкорочення електричної систоли; з них у 56% осіб виявлено тахікардію, а в 44% – нормокардію. Виявлене вкорочення інтервалу QT у переважній більшості можна пояснити впливом вторинних (зовнішніх) факторів, до яких належать гіпертермія, гіперкальціємія, гіперкаліємія, метаболічний ацидоз, зміни вегетативної нервової системи, тахікардія. Крім того, стрес-реалізувальні гормони (ацетилхолін, катехоламіни) також можуть бути причиною вкорочення інтервалу QT (Patel S. et al., 2010).

Інтегральні гематологічні показники виявилися пов'язаними не лише між собою, а й з електрофізіологічними характеристиками роботи серця. Так, встановлено істотні кореляції ІА із ЧСС за ЕКГ, тривалістю інтервалу QT, індексом Соколова – Лайона (табл. 3). Знайдений нами безпосередній зв'язок інтервалу QT з ІА може свідчити про те, що електрична систола шлуночків вкорочується в умовах стресу, а це збігається з даними літератури (Patel S. et al., 2010).

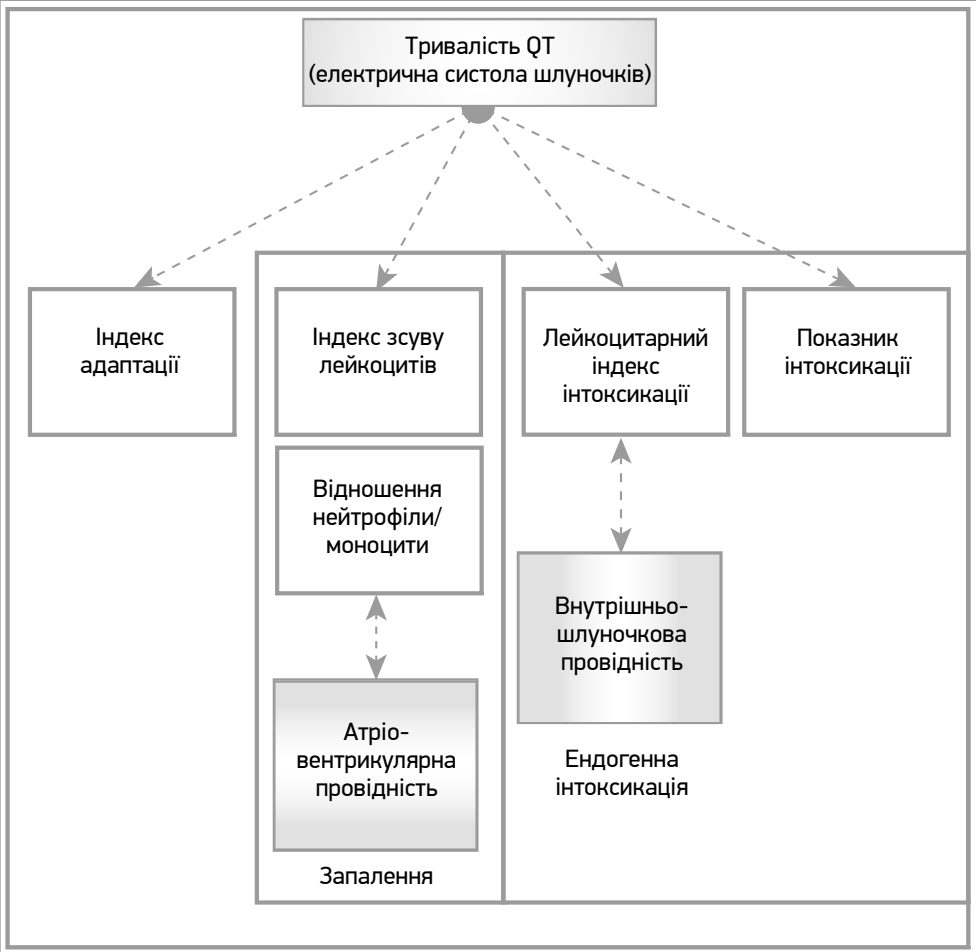


Рис. 1. Істотні кореляції інтегральних гематологічних індексів адаптації, запалення та ендогенної інтоксикації з електричною систолою шлуночків, атріовентрикулярною і внутрішньошлуночковою провідністю

Таблиця 3. Істотні коефіцієнти рангової кореляції Кендалла інтегральних гематологічних показників з ЕКГ-параметрами			
Показник	Показник	Kendall Tau	p
ІА	ЧСС	-0,23	0,006
	Інтервал QT, тривалість	0,17	0,050
	Індекс Соколова – Лайона (Sv1+Rv5)	0,17	0,047
ІЗЛ	ЧСС	0,23	0,008
	Інтервал QT, тривалість	-0,17	0,040
	Індекс Соколова – Лайона (Sv1+Rv5)	-0,18	0,040
Н/М	Комплекс QRS, тривалість	-0,18	0,030
	Індекс Соколова – Лайона (Sv1+Rv5)	-0,27	0,001
ЛП	ЧСС	0,26	0,002
	Інтервал PQ, тривалість	-0,17	0,044
	Інтервал QT, тривалість	-0,21	0,017
ПІ	ЧСС	0,28	0,001
	Інтервал QT, тривалість	-0,21	0,017
	Індекс Соколова – Лайона (Sv1+Rv5)	-0,27	0,002

Також були зафіксовані інші істотні кореляції запальних інтегральних індексів: ІЗЛ – із ЧСС, тривалістю QT і вираженістю гіпертрофії лівого шлуночка; Н/М – із внутрішньошлуночковою провідністю та гіпертрофією лівого шлуночка. Корелювали з електрофізіологічними параметрами роботи серця й інтоксикаційні індекси: ЛП – з ЧСС, тривалістю атріовентрикулярної провідності та електричної систоли шлуночків, гіпертрофією лівого шлуночка; ПІ – з ЧСС, тривалістю електричної систоли, гіпертрофією.

Так, у поранених із рівнем ЛП $>1,5$ виявляли істотно менші значення інтервалу QTф (медіана $0,29''$; $0,24-0,32''$), ніж

за умов ЛП у межах $0,3-1,5$ (медіана $0,31''$; $0,30-0,34''$; $p=0,01$) та менше ніж при ЛП $<0,3$ (медіана $0,36''$; $0,32-0,40''$; $p=0,007$). Також істотно менші значення інтервалу QTф були виявлені й за умов збільшення ІЗЛ на $>1,96\pm 0,17$ (медіана $0,28''$; $0,24-0,32''$), ніж при меншому рівні ІЗЛ (медіана $0,32''$; $0,30-0,35''$; $p=0,03$). Аналогічні дані спостерігалися за рівнем ПІ: за умов збільшення ПІ на $>0,62\pm 0,09$ – медіана $0,30''$; $0,28-0,30''$, тоді як за рівня ПІ $>0,62\pm 0,09$ – медіана $0,32''$; $0,30-0,38''$; $p=0,02$. За даними літератури (Patel S. et al., 2010), вкорочення інтервалу QT (як і його подовження) є прогностично несприятливими, асоціюються з раптовою серцевою смертю та порушеннями серцевого ритму, що слід урахувати під час вибору тактики ведення хворого.

Звертають на себе увагу виявлені обернені кореляції тривалості електричної систоли з індексованими показниками запалення та інтоксикації – з ІЗЛ, ЛП та ПІ (рис. 1). Видно, що електрична систола шлуночків, здовження якої є предиктором виникнення загрозливих кардіальних аритмій, залежить як від адаптаційних процесів, так і від активності запалення та вираженості ендогенної інтоксикації.

Отже, безпосередньо після бойової травми в поранених реєструються різні типи адаптаційних реакцій та значення гематологічних індексів ендогенної інтоксикації, що потребує диференційованого підходу. Майже в $\frac{1}{3}$ поранених спостерігалися підвищення показників індексів інтоксикації (30-32%) і дистрес-реакції адаптації (27%), що супроводжувалося активацією запалення та зниженням функціональної активності імунної системи. З боку серця спостерігалася вкорочення електричної систоли (68%), що асоціювалося з погіршенням процесів адаптації, активацією запалення і посиленням ендогенної інтоксикації.

Теоретичні викладки ілюструє клінічний випадок посттравматичної

міокардіодистрофії токсично-запального характеру в пораненого. Особливістю клінічного випадку є те, що в пацієнта з тяжким вогнепальним ураженням головного мозку з посттравматичними наслідками спостерігаються гіпоксичний залізодефіцитний синдром, гіпопротейнемія з гіпоальбумінемією, помірно виражений запальний синдром, інтенсивність якого нарастає (за ІЗЛ, Н/Лі, Н/М), електролітний дисбаланс, синдром ендогенної інтоксикації, інтенсивність котрого також збільшується (за ЛП, відношенням сечовини до креатиніну), що зумовило зміну синусової тахікардії з порушеннями процесів реполяризації на бігемінію зі значнішими змінами електрофізіологічних процесів. Саме порушення електрофізіологічних процесів і формування дисфункції міокарда можна вважати проявом посттравматичної міокардіодистрофії токсично-запального характеру у віддалений період тяжкої церебральної травми.

Старший солдат В., 27 років, 21.06.2022 р. отримав поранення біля Краматорська, де в польовому хірургічному шпиталі йому надавалася перша допомога; евакуйований до Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, де проводилося консервативне лікування; через 3 тиж (15.07.2022 р.) переведений до Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні ім. академіка О.І. Ющенка, а через 2 міс після поранення (18.08.2022 р.) – до Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), де госпіталізований до нейрореанімації нейрохірургічного відділення. Діагноз: мінно-вибухова травма (22.06.2022 р.); тяжке бойове вогнепальне проникне сліпе діаметральне черепно-мозкове поранення із вхідним отвором у правій тім'яній ділянці; забій головного мозку тяжкого ступеня із формуванням внутрішньомозкової гематоми на рановому каналі в правій тім'яній, скроневій та лобній ділянках; багатуламковий перелом тім'яної кістки справа з переходом на лобну й скроневу кістки; посттравматичний церебрит з ураженням правої лобно-тім'яної ділянки, лівої лобної частки, з формуванням абсцесу в лівій лобній частці. Залізодефіцитна анемія легкого ступеня. Посттравматична міокардіодистрофія, СН 0. Гемосинусит ліворуч. Стороннє тіло в ділянці лобної пазухи зліва металевої щільності.

Об'єктивно: загальний стан тяжкий, харчування зондове; дихання самостійне через трахеостому з інсуфляцією кисню; сечовипускання за допомогою катетера, діурез стимульований. Шкіра бліда. Артеріальний тиск – $160/110$ мм рт. ст. Пульс – 110 уд./хв. У легенях шорстке дихання, різко послаблене в нижніх відділах; серцеві тони послаблені, ритмічні. Живіт піддутий, бере участь у диханні, пальпаторно м'який, неболючий, перистальтичні шуми послаблені. Неврологічно: свідомість порушена за типом вегетативного стану, при звертанні до нього не реагує; очі відкриває спонтанно, погляд не фіксує; спонтанні жувальні рухи, на больові подразники не реагує. Зіниці округлої форми, 3 мм у діаметрі, ізокорія, фотореакції знижені. Сухожильні та періостальні рефлекси високі, позитивний симптом Бабінського з обох боків; тонус м'язів кінцівок різко послаблений; менингеальні симптоми слабо позитивні. Через 6 тиж неврологічний стан без змін. Результати обстеження в динаміці

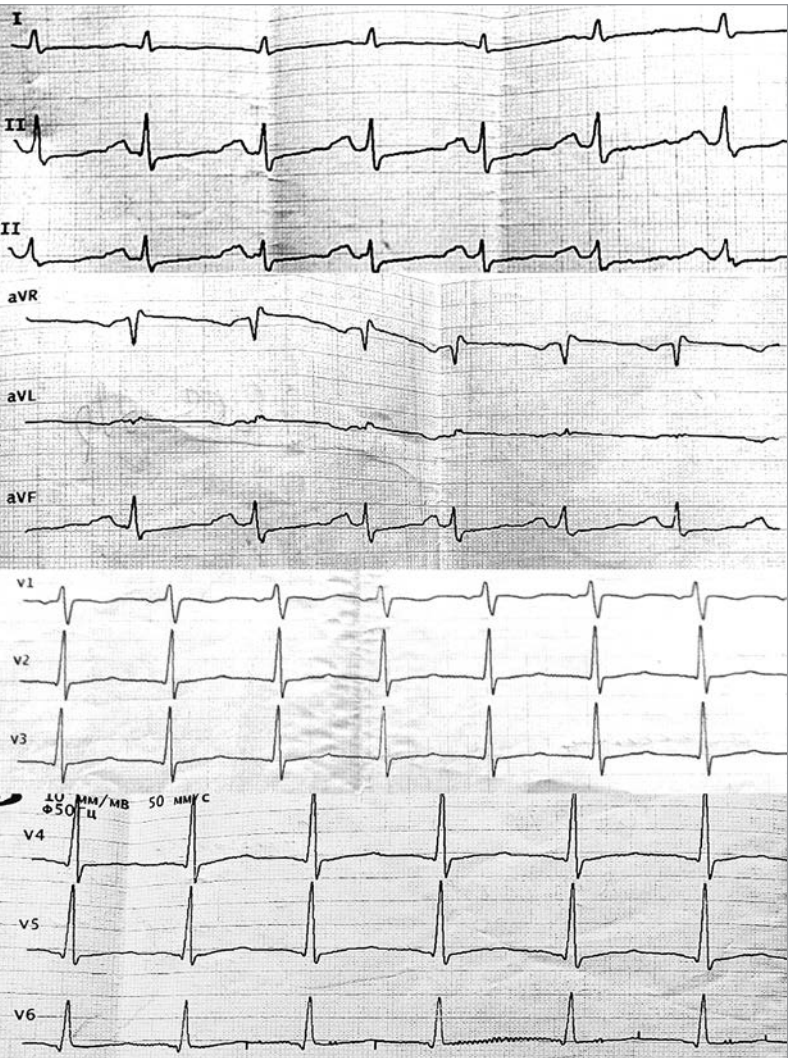


Рис. 2. Початкова ЕКГ пацієнта В. під час надходження до Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів)

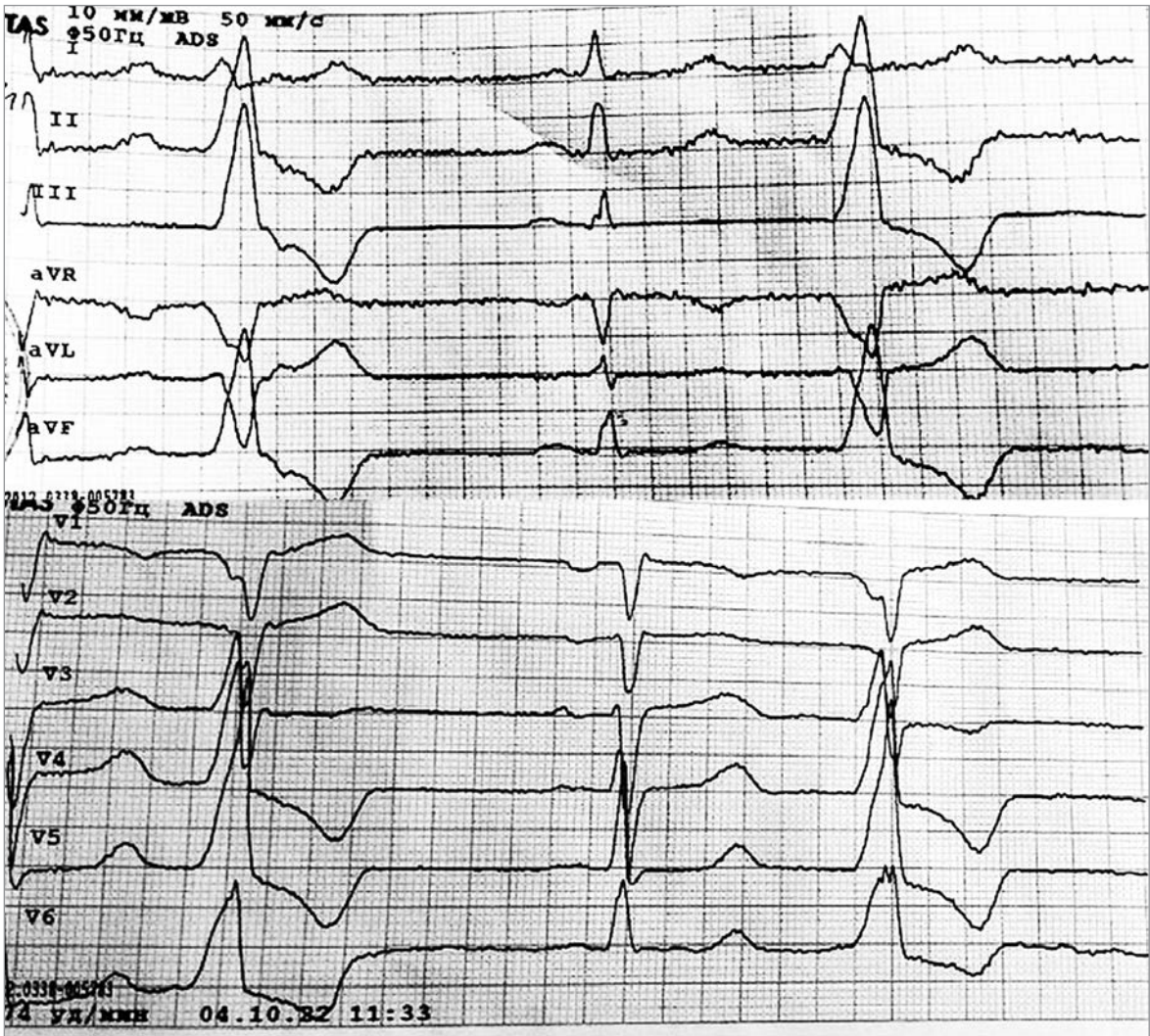


Рис. 3. Динаміка ЕКГ пацієнта через 6 тиж

наведено в таблиці 4. ЕКГ: синусова тахікардія 150 уд./хв, вольтаж знижений, електрична вісь не відхилена, порушення процесів реполяризації дифузного характеру, порушення провідності в правому передсерді (рис. 2).

Таблиця 4. Результати обстеження старшого солдата В. у динаміці
■ Загальний аналіз крові: гемоглобін 71-78-79-81-83-93-94-97-99-100-107 (г/л); еритроцити 2,47-2,67-2,78-2,84-2,9-3,14-3,26-3,35-3,42-3,44-3,7 (×10 ¹² /л); лейкоцити 12,0-12,0-10,1-9,8-7,9-6,8-8,0-9,2 (×10 ⁹ /л); лімфоцити 20,3-11,4%; моноцити 2,2-3,1%; нейтрофіли 76,7-84,5%; еозинофіли 0,4-0,8%; базофіли 0,4-0,2%.
■ Загальний білок 54-55-53-56-63-64-65-71 (г/л); ■ альбумін 30-31-33-35 (г/л); ■ лактатдегідрогеназа 804-757-668-531-511-422-399 (У/Л; норма до 480); ■ кальцій 1,7 (ммоль/л; норма 2,15-2,5); ■ калій 3,1-3,2-3,1-3,9-4,1 (ммоль/л; норма 3,4-5,0); ■ залізо сироватки 4,7-4,4-3,7-4,7-3,4-5,1-7,5-7,9-8,2-9,5 (мкмоль/л; норма >9); ■ холестерин 4,2-5,5 ммоль/л; ■ тригліцериди 3,7-3,1 ммоль/л; ■ глюкоза натще 4,4-4,9 ммоль/л; ■ креатинін 36-41 ммоль/л; ■ сечовина 3,1-4,3 ммоль/л

ЕхоКГ: правий шлуночок у діастолу 2,82 см, лівий шлуночок у діастолу 5,35 см, розмір лівого передсердя 3,4 см, міжшлуночкова перетинка 1,16 см, задня стінка лівого шлуночка 1,17 см, фракція викиду 65%, діаметр висхідної аорти 3,2 см; діастолічна дисфункція міокарда І ступеня. Динаміка ЕКГ (повторно через 6 тиж): ритм синусовий, неправильний, ЧСС 75 уд./хв, лівовшлуночкова екstrasистолія за типом бігемінії, вольтаж знижений, електрична вісь відхилена вліво, порушення процесів реполяризації, порушення провідності передсердної та внутрішньошлуночкової провідності (рис. 3).

Розраховані додаткові інтегральні гематологічні показники (Радченко О.М., Філіпчук А.Л., 2021) у динаміці: ІЗЛ=3,44-5,90 (↑↑↑); Н/Лі=3,78-7,41 (↑↑↑); Н/М=34,86-27,25 (↑↑↑); Лі/М=,22-3,67 (↑/↓); ІР=,41-3,93 (↑/↓); тригліцеридоглюкозний індекс=8,14-7,59 (N/N); ІРВН=8,52-7,28 (N/↓);

ЛПН=2,43-3,23 (↑↑↑); Сеч/Кр=86,1-104,88 (↑↑↑).

Отже, безпосередньо після бойової травми в поранених реєструвалися різні значення гематологічних індексів: майже в ½ підвищувалися показники індексів ендогенної інтоксикації. Вкорочення електричної систоли серця часто (68%) спостерігалось серед поранених на ранніх етапах надання медичної допомоги й асоціювалося з погіршенням процесів адаптації, активацією запалення, посиленням ендогенної інтоксикації; це спричиняло на кінцевому етапі розвиток посттравматичних міокардіодистрофій токсично-запального характеру, що проілюстровано клінічним випадком.

Майбутнє: стан серця в реабілітаційному періоді поранення та в осіб із посттравматичними ампутаціями

Ушкодження серцево-судинної системи в постраждалих із бойовою травмою можуть з'являтися і в пізні терміни після бойової травми (Сидорова Н.М. і співавт., 2020, 2024; Rose H.G. et al., 1987). Описано, що після бойової травми, отриманої у середньому у віці 34,4±1,6 року, в 72,5% українських військових ветеранів упродовж подальших 7 років почали з'являтися кардіологічні скарги, а в 77,5% випадків діагностували хвороби серцево-судинної системи (Сидорова Н.М. і співавт., 2024). Найчастішими знахідками в комбатантів після бойової травми виявилися клапанні вади – недостатність мітрального та/або трикуспідального клапанів й АГ (52,5%). Часте виявлення АГ автори пов'язують з постійними стресами, хронічним ПТСР, поширенням шкідливих звичок і попередніми закритими черепно-мозковими травмами (62,5%). За частотою виявлення ХСН і діагностики дифузного кардіосклерозу особливостей виявлено не було (Сидорова Н.М. і співавт., 2024).

Отже, провокувальними факторами ураження серцево-судинної системи в комбатантів і ветеранів стають мінно-вибухові травми, інші гострі травми

з больовим синдромом, травматичні ампутації кінцівок, численні тривалі стресові ситуації, значне психологічне напруження. Типові травми військових – травматичні ураження мозку, які виявилися пов'язаними з підвищеним КВР. Описано, що особи з раніше наявними преморбідними кардіоваскулярними станами та травматичними ураженнями мозку мали вищий КВР, ніж особи без травм (Izzy S. et al., 2023). Значний вплив на стан серцево-судинної системи та КВР відіграють і посттравматичні ампутації кінцівок (Rose H.G. et al., 1987), які стали найчисленнішими травмами в сучасній агресорській війні РФ проти України.

Однак **діагностика віддалених опосередкованих уражень** серця часто не привертає уваги клініцистів, хоча вони мають вагоме значення для прогнозу життя пацієнта (Karjalainen J. et al., 1999; Cox A.T. et al., 2015). Такі зміни серця є по суті запально-дистрофічними внаслідок тривалих гнійних, ендотоксикаційних, запальних, дисметаболічних процесів зі змінами на клітинному рівні, найбільш вираженими за умов опікових травм (Wang M. et al., 2020). Часто патологічний процес запускає міокардит, діагностика якого утруднена внаслідок загрозливішої первинної травми; водночас такі ураження можуть минати під маскою гострого інфаркту міокарда, дилатаційної кардіоміопатії, раптової серцевої смерті (Karjalainen J. et al., 1999; Cox A.T. et al., 2015). Описано автореактивний міокардит і некротизувальний коронарний васкуліт унаслідок тупої травми грудної клітки (Frustaci A. et al., 2021). Етіологічними агентами таких посттравматичних міокардитів переважно є інфекційні (частіше віруси), а також активація аутоімунних процесів, хімічні та фармакологічні токсини, несприятливий вплив зовнішніх факторів (гіпертермія, гіпотермія) чи реакції гіперчутливості, що спричиняє у кінцевому результаті формування СН з усіма наслідками (Cox A.T. et al., 2015).

За результатами дослідження ADVANCE (Armed SerVices Trauma and Rehabilitation OutCome),

в американських ветеранів з ампутуваними кінцівками порівняно з ветеранами без ампутацій тест 6-хвилинної ходьби та резерв коронарного току виявилися істотно меншими, що свідчило про вищий КВР (Boos C.J. et al., 2022, 2023). Крос-секційне дослідження британських комбатантів у рамках цього самого дослідження ADVANCE показало, що бойове посттравматичне ушкодження кінцівок також супроводжувалося негативними змінами варіабельності ЧСС, причому депресія, тривожність й індекс маси тіла (ІМТ) суттєво не впливали на зв'язок між тяжкістю поранення та варіабельністю ЧСС, однак 6-хвилинна ходьба пов'язувалася як з тяжкістю травми, так і з варіабельністю, тобто вища фізична активність суттєво покращувала варіабельність ЧСС (Maqsood R. et al., 2024). Серед пацієнтів з ампутаціями нижніх кінцівок погіршення структурно-функціонального стану серця проявлялося не лише збільшенням загального КВР, а й підвищенням коронарного ризику за стандартними алгоритмами (Naschitz J.E. et al., 2008), тобто травматичні ампутації супроводжувалися зменшенням резерву коронарного току та збільшенням коронарного ризику, негативними змінами варіабельності серцевого ритму, погіршенням толерантності до фізичного навантаження, що підтверджено даними доказової медицини (ADVANCE).

Причини та механізми збільшення КВР у комбатантів із посттравматичними ампутаціями остаточно не встановлені. Науковці відносять до них інсулінорезистентність, психологічний стрес і зміну поведінки пацієнтів (Naschitz J.E. et al., 2008). За результатами дослідження ADVANCE, у комбатантів з ампутуваними кінцівками атерогенний індекс плазми, тригліцеридоглюкозний індекс як критерій інсулінорезистентності, відношення нейтрофілів до лімфоцитів і високочутливий С-реактивний білок як критерії системного запалення, ІМТ й об'єм вісцерального жиру були істотно

Продовження на стор. 42.

Війна та серце: минуле, теперішнє, майбутнє

Продовження. Початок на стор. 36.

більшими (Boos C.J. et al., 2022, 2023), що свідчить про роль не лише інсулінорезистентності, а й ліпідного дистресу з адипоцитокіновим дисбалансом, а також активації системного запалення з ендогенною інтоксикацією.

Крім того, має значення утворення аномальних артеріальних потоків проксимальніше місця ампутації: що вищим є місце ампутації, то вищим буде і КВР (Naschitz J.E. et al., 2008). В експерименті на тваринах показано, що ушкодження судин під час ампутації кінцівки зумовлювало перерозподіл потоку крові та зміни судинного опору, а це впливало на серцево-судинну систему. Ампутація спричиняла ендотеліальну дисфункцію, запалення та ангіосклероз, причому ступінь кардіоваскулярного ураження був вищим у тварин з ампутацією вище коліна, ніж у тварин з ампутацією нижче колінного суглоба (Min L. et al., 2023).

Отже, за умов бойових травматичних ампутацій кінцівок виникає міокардіопатія, яка проявляється зменшенням толерантності до фізичного навантаження з погіршеннями коронарного кровотоку та варіабельності серцевого ритму, збільшенням КВР і коронарного ризику внаслідок перебудови судинного русла з ангіосклерозом, ліпідного дистресу, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, запалення, ендогенної інтоксикації.

Ведення пацієнтів із травматичними ампутаціями має певні особливості, оскільки описані тісні асоціації між ментальним здоров'ям, больовими відчуттями, турботою про ветерана та якістю протезування (Pursell A. et al., 2023).

Стратегічно зусилля можна згрупувати в три напрями, причому заходи мають бути активнішими за умов високих ампутацій (Min L. et al., 2023):

1) до механізмів кардіоміопатії належать психологічний стрес (ПТСР) і зміна поведінки пацієнтів (Naschitz J.E. et al., 2008), тому психологічні методи корекції мають застосовуватися в кожного такого хворого. Метааналіз показав, що ветерани з ампутаціями нижніх кінцівок мають труднощі стосовно користування цивільною охороною здоров'я, тому реабілітаційні професіонали мають допомагати їм пристосуватися до цивільного життя (Murray C.D. et al., 2024). Цілком зрозуміло, що внаслідок психологічних змін і ПТСР із тривалими виснажливими фантомними болями ветерани з ампутаціями нижніх кінцівок зменшують фізичні навантаження, ведуть малорухливий спосіб життя та зменшують фізичну активність через психологічні проблеми (Wijekoon A. et al., 2024), збільшують калорійність їжі, курять, вживають алкоголь й інші психоактивні речовини, щоб хоча б частково зменшити прояви психічних реакцій, що, своєю чергою, неухильно зумовлює значне погіршення метаболічного профілю;

2) комбатантам із травматичними ампутаціями вже на ранніх стадіях лікування слід проводити інтенсивну кардіопротекцію із припиненням куріння та вживання алкоголю з перебуванням на низькожировій дієті (Naschitz J.E. et al., 2008) й з активацією фізичної реабілітації (Wijekoon A. et al., 2024), оскільки вища фізична активність покращувала

варіабельність ЧСС за даними дослідження ADVANCE (Maqsood R. et al., 2024). Водночас особливого значення набувають регулярна ЕКГ, що ілюструють нижченаведені кардіограми, та дотримання нормального артеріального тиску й оптимальних рівнів глюкози, а також ліпідів для зменшення загального КВР (Naschitz J.E. et al., 2008), інші функціональні методи дослідження, тренування серцево-судинної системи (O'Sullivan O. et al., 2024);

3) додаткова медикаментозна терапія має бути застосована у випадках значного больового синдрому (Murray C.D. et al., 2024), причому в лікуванні фантомного постампуційного болю має значення злагоджена робота мультидисциплінарної команди (Dixon Smith S. et al., 2023). За даними літератури, найчастіше ветеранам з ампутаціями в США впродовж 1-го року після травми призначалися в середньому 65 засобів 13 груп. Серед них були опіоїди (51%) і препарати впливу на ЦНС (43%), а також шлунково-кишкові, психотерапевтичні (32%), імунотропні та протиінфекційні, неопіоїдні анагетичні засоби (Melcer T. et al., 2024). Медикаментозної корекції потребують метаболічні порушення: інсулінорезистентність з порушенням параметрів вуглеводного метаболізму, ліпідний дистрес (метформін, піоглітазон, блокатори рецепторів ангіотензину II, статини, езетиміб, фібрати).

Результати власних досліджень

На нашу думку, постампуційна міокардіопатія, яка може згодом проявитися гіпертрофією та дилатацією, коронарною чи СН, розпочинається вже на ранніх стадіях посттравматичного і реабілітаційного періодів, коли прицільна увага до її діагностики, а також лікування може в майбутньому запобігти загрозливим для життя ветерана наслідкам. За нашими даними, увагу слід приділяти прицільному аналізу ЕКГ, на яких виявляються певні притаманні міокардіодистрофії зміни (Радченко О.М., Гута Р.Р. і співавт., 2024). Актуальність цієї теми підтверджується запланованим із 2023 р. дослідженням PATRIOT, метою якого є визначення терапевтичних наслідків ампутації кінцівок для комбатанта (Сидорова Н.М. і співавт., 2023). Розглянемо ЕКГ з 4 клінічними випадками (висока нижня парна ампутація, висока нижня ампутація, нижня та верхня ампутація).

Клінічні випадки 1, 2



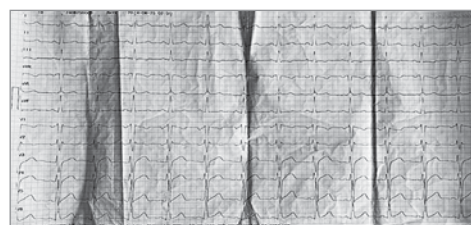
ЕКГ військовослужбовця Г. (висока нижня парна ампутація). ЧСС 70 уд./хв. Ритм синусовий, правильний. Вісь серця не відхилена, вольтаж збережений. PQ 0,14', QRS вузький (0,08'), QTc (Bazett) 0,38', QTc (Fridericia) 0,37'. Збільшена амплітуда QRS: QRSV5, V6 >25 мм. Індекс Соколова – Лайона: 36 мм; ST на ізолінії, Т позитивний.



ЕКГ військовослужбовця Ж. (нижня висока ампутація). ЧСС 75 уд./хв. Ритм синусовий, правильний. Вісь серця не відхилена, вольтаж збережений. PQ 0,16', QRS вузький (0,08'), QTc (Bazett) 0,40', QTc (Fridericia) 0,36'. Збільшена амплітуда QRS: QRSV5, V6 >25 мм. Індекс Соколова – Лайона: 52 мм; ST на ізолінії, Т позитивний.

Коментар: збільшений лівий індекс Соколова – Лайона без інших ознак гіпертрофії може свідчити про декілька станів: 1) функціональну гіпертрофію внаслідок фізичної активності чи тренуваності (наприклад, у військових або спортсменів); 2) дисфункції шлуночків, які ще не проявляються клінічною гіпертрофією.

Клінічний випадок 3



ЕКГ військовослужбовця О. (нижня висока ампутація). ЧСС 90 уд./хв. Ритм синусовий, правильний. Вісь серця не відхилена, вольтаж збережений. PQ 0,14', QRS вузький (0,08'), QRSV1/V2 0,12', QTc (Bazett) 0,44', QTc (Fridericia) 0,40'. Збільшена амплітуда QRS: QRSV6 >25 мм. Індекс Соколова – Лайона: 35 мм; ST-сегмент на ізолінії, Т позитивний. Висновок: функціональна неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (НПБПГ) і високий індекс Соколова – Лайона.

Коментар: такі зміни можуть виникати через органічні та функціональні зміни.

Функціональні: 1) підвищений тонус симпатичної нервової системи в стресових ситуаціях, при фізичному чи емоційному перенапруженні, що може змінювати роботу провідної системи серця та зумовлювати тимчасові порушення провідності;

2) фізичне навантаження та спорт як адаптація до навантажень з тимчасовими порушеннями провідності (НПБПГ);

3) електролітний дисбаланс (калій, магній) – зворотні порушення провідності, включаючи функціональну НПБПГ;

Висновки

1) Досвід I світової війни висунув на перший план питання діагностики прихованої СН, а ураження серця пояснював інфекційними процесами, дисфункцією щитоподібної та надниркових залоз, фізичним і психічним перебудженням. За досвідом II світової війни характер хвороб серця залежав від локалізації та типу поранення, однак важливу роль відігравали зміни нервової регуляції. Досвід пізніших військових кампаній продемонстрував провідну роль уражень ЦНС і ПТСР у розвитку змін серця.

2) Ураження серця під час і після бойової травми: безпосередні (відкриті та закриті) й віддалені посттравматичні. Для діагностики складними є закриті тупі травми серця (струс серця, його забій, розрив серця зовнішній чи внутрішній з гемоперикардом, тампонадою серця, гемотораксом). Посттравматичні міокардіодистрофії токсично-запального характеру асоціюються з гіпоксією та метаболічними змінами й апоптозом кардіоміоцитів; це ілюструють зміни інтегральних гематологічних індексів і клінічний випадок.

3) Після бойової ампутації кінцівки вже на ранніх стадіях розвивається постампуційна неспецифічна міокардіопатія, яка проявляється збільшенням лівого індексу Соколова – Лайона без інших ознак гіпертрофії, здовженням інтервалу QT, блокадами та змінами зубця Р. У таких пацієнтів зменшена толерантність до фізичного навантаження з погіршенням коронарного кровотоку та варіабельності серцевого ритму, збільшені кардіоваскулярний, а також коронарний ризики. Стратегія ведення цих хворих передбачає психологічну реабілітацію, кардіопротекцію та медикаментозну корекцію.

Комплексний підхід до здоров'я суглобів: сучасні стратегії підтримки



Здоров'я кістково-суглобової системи має неоціненне значення для якості життя; водночас м'язово-скелетні патологічні стани є надзвичайно поширеними та включають >150 різних діагнозів. Ці хвороби характеризуються болем, обмеженням рухливості, контролю моторики, вправності рухів і загального функціонального стану. М'язово-скелетні захворювання (МСЗ) включають як ураження, зумовлені травмами (переломи, розтягнення), так і хронічні запальні процеси (ревматоїдний та псоріатичний артрит, подагра, анкілозувальний спондиліт) (Kiesel K. et al., 2024).

Те чи інше МСЗ спостерігається в понад кожного другого дорослого в США, що перевищує поширеність серцево-судинних і респіраторних хвороб. Серед дорослих пацієнтів віком <65 років МСЗ є найпоширенішими патологічними станами, а серед осіб віком >65 років – другими за частотою. Найпоширеніші в світі МСЗ – біль у нижній ділянці спини й остеоартрит. Поширеність МСЗ у всьому світі зростає і наразі ці хвороби є другою за частотою причиною тривалої інвалідизації. Крім того, МСЗ асоціюються зі значним погіршенням психічного здоров'я, особистих стосунків, сну та зростання смертності від усіх причин. МСЗ також є головною причиною потреби в реабілітації: на частку цих хвороб припадає ⅓ усіх дорослих, які потребують реабілітаційної допомоги (Kiesel K. et al., 2024). Старіння загальносвітової популяції, яке спостерігається в наш час, асоціюється з наростанням поширеності пов'язаних із віком коморбідних станів, зокрема таких МСЗ, як остеопороз і саркопенія. Ці МСЗ значно погіршують загальний стан здоров'я та якість життя пацієнтів (Liu Y. et al., 2024).

Основними факторами ризику МСЗ є ожиріння, тривала робота у фіксованому/незручному положенні, тривале сидіння, низький рівень фізичної активності або, навпаки, інтенсивні заняття спортом та зумовлені цим травми, куріння і зловживання алкоголем, попередній анамнез МСЗ, стреси, недостатній сон, надмірне користування смартфонами (Prasetya T.A. et al., 2024; Pluta P. et al., 2022).

Підтримка хрящової тканини: ключові компоненти для здорових суглобів

Оскільки лікування МСЗ передбачає застосування препаратів із широким спектром побічних ефектів, наприклад нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), доцільно своєчасно запобігати розвитку цих хвороб за допомогою активних біодобавок. Дієтичні добавки – засоби, завдання яких є доповнення раціону концентрованими вітамінами, мінералами чи іншими речовинами, що мають сприятливі властивості. Зокрема, у випадку МСЗ застосовуються речовини, що стимулюють синтез колагену I та II типів, а також протеогліканів. Із цієї метою найчастіше використовуються хондроїтинсульфат, глюкозамін і метилсульфонілметан (МСМ), причому хондроїтинсульфат та глюкозамін належать до симптоматичних препаратів повільної дії, котрі застосовуються за остеоартриту (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis). Завдяки багатогранному механізму дії ці речовини підсилюють анагетичний ефект класичних анагетиків (Pluta P. et al., 2022).

Хондроїтинсульфату притаманні значущий протизапальний ефект, здатність протидіяти ушкодженню хряща на молекулярному рівні та усувати дисбаланс між руйнуванням і синтезом хрящової тканини. Стимулюючи хондроцити, хондроїтинсульфат посилює вироблення складників міжклітинної речовини й опосередковано стимулює синтез протеогліканів остеоцитами. За умов застосування у формі харчової добавки хондроїтинсульфат пригнічує руйнування та дегенерацію хрящової тканини і зменшує синтез прозапальних факторів, діючи синергетично із НПЗП. Протизапальна та анагетична

потужність 1500 мг хондроїтинсульфату відповідає потужності 200 мг целекоксибу (Pluta P. et al., 2022; Wordliczek J. et al., 2018).

Своєю чергою, глюкозамін також підсилює дію анагетиків. Ця речовина пригнічує активність інтерлейкіну-1 та може бути компонентом мультимодального лікування болю, зумовленого запаленням (Pluta P. et al., 2022; Wordliczek J. et al., 2018). Крім того, глюкозамін знижує активність ферментів, які беруть участь у процесах деградації суглобового хряща (Häuselmann H.J., 2001).

Під час проведення опитування пацієнтів реабілітаційної клініки, які лікувалися переважно щодо травм, артритів і болю в спині чи колінних суглобах, виявлено, що 64,3% учасників застосовують дієтичні добавки для полегшення перебігу МСЗ. Більшість хворих (65,4%) спостерігали покращення внаслідок прийому цих добавок, причому зазвичай поліпшення спостерігалось внаслідок тривалого застосування засобу (щонайменше – від 1 міс). Аналогічно інші автори теж зазначають, що тривалість застосування глюкозаміну чи хондроїтинсульфату є важливою детермінантою результату (Vangsness C.T. et al., 2009).

Глюкозамін і хондроїтинсульфат – фундаментальні складові хрящової тканини

Глюкозамін і хондроїтинсульфат, яким притаманні протизапальний та хондропротекторний ефекти, добре вивчені при різних МСЗ, у різних популяціях пацієнтів, мають масштабну доказову базу. Так, під час минулорічного систематичного огляду та метааналізу виявлено, що хондроїтин достовірно зменшував інтенсивність болювого синдрому і покращував функцію суглобів порівняно із плацебо. Для глюкозаміну було продемонстровано здатність протидіяти звуженню суглобової щільності колінного суглоба. Обидва засоби добре переносялися і мали відмінний профіль безпеки (Rabade A. et al., 2024).

Схожі результати отримали також D. Sumsuzzman і співавт. (2024), які проаналізували 30 рандомізованих контрольованих досліджень та з'ясували, що додавання глюкозаміну до НПЗП підвищує ефективність лікування, зменшує імовірність побічних явищ. Також здатність зменшувати біль при остеоартриті колінного суглоба була зафіксована для комбінації цих двох речовин і МСМ.

Артрон® Комплекс плюс та Артрон® Триактив плюс – синергія активних компонентів

Артрон® Комплекс плюс (ТОВ «Асіно Україна») містить 500 мг глюкозаміну гідрохлориду, 300 мг хондроїтинсульфату натрію та 100 мг L-цистеїну гідрохлориду в 1 таблетці. Компоненти цього засобу покращують еластичність і механічні властивості хряща, сприяють збереженню гнучкості та рухливості суглобів, а також відновленню хряща.

L-цистеїн є незамінною сірковмісною амінокислотою – це один із будівельних блоків, необхідних для синтезу білків. L-цистеїн бере участь у підтримці здоров'я нервової системи та рості м'язової маси, а також сприяє відновленню глутатіону, допомагаючи підтримувати окисно-відновну рівновагу й природну

антиоксидантну систему організму (Plaza N., Garcia-Galbis M., 2018; McPherson R., Hardy G., 2011; EFSA, 2010).

Саме з L-цистеїну синтезується таурин, зниження вмісту якого порушує баланс кальцію та вітаміну D – ключових регуляторних елементів росту і резорбції кістки (Pérez-Hernández E. et al., 2022). Цікаво, що для L-цистеїну описано анксиолітичну та антидепресантну дію (Liu R. et al., 2024), що може робити засоби із цієї амінокислотою особливо доцільними для застосування в умовах сьогодення.

Своєю чергою, Артрон® Триактив плюс (ТОВ «Асіно Україна»), крім глюкозаміну гідрохлориду (500 мг) і хондроїтинсульфату натрію (400 мг), містить МСМ (300 мг) та натрію гіалуронат (10 мг). Складники Артрон® Триактив плюс знижують ризик запалення суглобів і сприяють збільшенню їхньої рухливості, регенерації хрящової тканини та покращують властивості синовіальної рідини.

МСМ є джерелом біологічно доступної для організму сірки – надважливого компонента білків сполучної тканини. МСМ сприяє синтезу колагену в суглобовому хрящі, покращуючи регенерацію та живлення хрящової тканини (EFSA, 2010). За даними рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, МСМ здатен достовірно знижувати біль у колінному суглобі у відносно здорових осіб і покращувати їхню якість життя. Автори зазначають, що МСМ запропоновано застосовувати в профілактиці остеоартриту через низку протекторних плейотропних ефектів. Так, МСМ сприяє диференціації остеобластів і бере участь у контролі остеогенних

генів, посилює хондрогенез, має протизапальну дію. Крім того, сірка, що міститься в МСМ, вбудовується в хрящову тканину, тим самим запобігаючи розвитку запальних процесів у суглобах або зменшуючи їх вираженість. Переваги МСМ продемонстровані в низці експериментальних моделей артриту та клінічних досліджень, у яких цей засіб зменшував біль у суглобах і покращував оцінку стану суглобів за візуально-аналоговою шкалою, індексом WOMAC, індексом Лекена, 36-пунктним опитувальником щодо якості життя. Описано також зменшення скутості та набряку суглобів (Toguchi A. et al., 2023).

Артрон® Комплекс плюс та Артрон® Триактив плюс містять оптимальні для засвоєння концентрації активних складників, які в комбінації чинять синергетичний ефект, доповнюючи і підсилюючи ефекти один одного.

Висновки

Мобільність та здатність до руху і фізичних навантажень є запорукою високої якості життя. Досягти цього можна за допомогою уникнення факторів ризику та проактивної підтримки суглобів, зокрема за допомогою дієтичних добавок.

Оптимальний підхід до профілактики та лікування дегенеративних змін суглобів і хрящової тканини передбачає застосування добре вивчених ефективних та безпечних складників, зокрема глюкозаміну, хондроїтинсульфату, L-цистеїну, МСМ, які мають потужну і багатогранну доказову базу.

Артрон® Комплекс плюс та Артрон® Триактив плюс є ефективними рішеннями для підтримки здоров'я суглобів у пацієнтів із МСЗ та в осіб, які ведуть активний спосіб життя чи хочуть покращити стан своєї кістково-м'язової системи без небажаних побічних явищ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

UA-ARTH-PUB-022025-124



реклама

артрон®
ТриАктив
плюс

60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

комплексний захист суглобів

артрон®
КОМПЛЕКС
ПЛЮС

60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

комплексне підтримання суглобів

Знижує ризик запалення суглобів

Сприяє відновленню хряща, збереженню гнучкості та рухливості суглобів

по 2 таблетки 1 раз на добу

Артрон® Триактив плюс, № 3/28-А-442-24 від 17.06.2024;
Артрон® КОМПЛЕКС ПЛЮС, № 3/28-А-444-24 від 17.06.2024.
Адаптовано з інформаційних листів щодо властивостей компонентів дієтичних добавок Артрон® Комплекс Плюс, Артрон® Триактив Плюс.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Дієтичні добавки. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з інформаційним листом та проконсультуйтеся з лікарем. Не може бути заміною повноцінного харчування. Повна інформація міститься в інформаційному листі щодо властивостей компонентів дієтичної добавки Артрон® Комплекс Плюс / Артрон® Триактив Плюс. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33. Оператор ринку, відповідальний за інформацію про харчовий продукт: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, будинок 8, тел.: +38 (044) 281-23-33. www.arthron.com.ua. UA-ARTH-PUB-022025-124

реклама

Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професорка, керівниця навчального центру Інституту ревматології, м. Київ

Подагра та гіперурикемія: фактори ризику, супутні захворювання, сучасні стратегії лікування

Подагра – найпоширеніше запальне захворювання суглобів [1], що виникає через відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) у суглобах і навколишніх тканинах, характеризується нападами гострого артриту з появою почервоніння, болю та набряку суглобів. Через зв'язок зі способом життя подагра віддавна відома як «хвороба королів» [2]. Захворювання безпосередньо пов'язане з підвищеним рівнем сечової кислоти (СК) в крові (гіперурикемією), що є ключовим фактором формування кристалів.

Ще майже 350 років тому Антоні ван Левенгук уперше виявив кристали СК у подагричних вузлах [3].

Однак, попри сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні, подагра досі часто залишається недостатньо діагностованою і неадекватно контрольованою [4, 5].

Утім, значення контролю подагри та гіперурикемії виходить за межі лише зменшення суглобового болю.

Ще Гіппократ близько 400 р. до н. е. зауважив можливий зв'язок подагри з іншими недугами [6], і сучасні дослідження підтверджують системний характер хвороби. Подагра та гіперурикемія супроводжуються широким спектром коморбідних станів, серед яких серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок (ХХН), метаболічний синдром і стеатоз печінки. Без належного лікування ці патології значно погіршують якість життя пацієнтів і віддалений прогноз. Отже, ефективне лікування подагри та гіперурикемії має враховувати не лише контроль болю, а й корекцію супутніх метаболічних порушень.

Сечова кислота й утворення кристалів МУН

СК є кінцевим продуктом розпаду пуринів, котрі надходять із зовнішніх джерел та утворюються в результаті ендогенного метаболізму [7]. Підвищення сироваткової концентрації СК вище певного порога є передумовою для утворення кристалів МУН. В експериментальних умовах гранична розчинність МУН становить близько 404 мкмоль/л ($\approx 6,8$ мг/дл) [8], однак на цей поріг впливає низка факторів.

Зокрема, кисле середовище сприяє кристалізації [9], і важливу роль у цьому процесі відіграє температура. Дослідження *in vitro* показали, що зниження температури лише на 2 °C (з 37 до 35 °C) зменшує поріг розчинності уратів із 404 до 360 мкмоль/л (≈ 6 мг/дл) [10]. В організмі людини додатковими чинниками, що впливають на кристалізацію, є особливості синовіальної рідини та хрящової тканини [11].

Той самий сироватковий рівень СК може бути критичним для утворення кристалів в одних ситуаціях, але не в інших. Приміром, стани, які супроводжуються ацидозом (дихальна недостатність, ниркова дисфункція, інтенсивні фізичні навантаження, вживання алкоголю), можуть знижувати поріг кристалізації уратів, що пояснює їхній зв'язок із подагричними нападами. Крім того, в периферійних ділянках тіла, де температура нижча, ризик утворення кристалів МУН зростає [12]. Так, температура першого плюснефалангового суглоба – найчастішого місця подагричних атак – становить приблизно 32 °C [13].

Наразі не існує міжнародного консенсусу щодо порогового рівня СК сироватки для визначення гіперурикемії. В одних джерелах його визначають як >360 мкмоль/л (≈ 6 мг/дл) [14-16], в інших – як >420 мкмоль/л (≈ 7 мг/дл) [17, 18]. Деякі класифікації враховують стать: >360 мкмоль/л для жінок і >420 мкмоль/л для чоловіків [19-21], хоча переконливих доказів щодо гендерної різниці порога кристалізації МУН наразі немає.

Варто зазначити, що гіперурикемія не завжди призводить до подагри. Напади подагри спостерігають лише в 36% осіб із підвищеним рівнем СК [22]. Ризик подагри зростає пропорційно до рівня СК [23, 24], але навіть серед людей із СК сироватки ≥ 600 мкмоль/л (≈ 10 мг/дл) клінічно виражена подагра розвивається лише в половини протягом 15 років [23, 25].

Фактори ризику гіперурикемії та подагри

Стать

Подагра частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок. У 2020 році її поширеність серед чоловіків у світі була в 3,26 раза вищою, ніж серед жінок [26]. Різниця є найбільшою в молодому віці: до 65 років чоловіки хворіють на подагру в 4 рази частіше, тоді як після 65 років співвідношення зменшується до 3:1 [27]. Це пов'язано з тим, що в жінок подагра розвивається пізніше через захисний ефект естрогенів, які сприяють виведенню СК нирками [28]. Крім того, естрадіол регулює транспортер ABCG2 у кишечнику, що також покращує екскрецію уратів [29].

Вік

Рівень СК у крові зростає з віком, підвищуючи ризик гіперурикемії та подагри [26, 30, 31]. Польське дослідження PolSenior виявило, що серед осіб віком ≥ 65 років гіперурикемія спостерігалася у 28,2% жінок і 24,7% чоловіків, а серед осіб ≥ 90 років цей показник зростає до 33,7% і 30,5% відповідно [32]. У дослідженні GOAL у Фінляндії частота гіперурикемії у віковій групі 52-76 років сягала 48%, зокрема 31% серед жінок і 60% серед

чоловіків [33]. У госпіталізованих літніх пацієнтів із супутніми хворобами подагру діагностували в 10% випадків [34].

Маса тіла

Ожиріння тісно пов'язане з гіперурикемією та подагрою [23, 35-38]. Збільшення індексу маси тіла на 5 кг/м² підвищує ризик подагри на 55% [39]. Велика окружність талії також є незалежним предиктором подагри [36, 40, 41]. Зменшення маси тіла, зокрема після баріатричних операцій, сприяє зниженню рівня СК та ризику нападів подагри [42, 43].

Ожиріння спричиняє гіперурикемію через низку механізмів: збільшення розпаду пуринів, посилену продукцію СК внаслідок підвищеної активності ферменту ксантиноксидази [44], зниження екскреції уратів у результаті погіршення функції нирок [45] і хронічне запалення [46]. Крім того, дієта людей із надмірною вагою часто містить більше пуринів (червоне м'ясо, морепродукти) та фруктози, що підвищує рівень СК [47].

Генетичні фактори й етнічна приналежність

Частота подагри та гіперурикемії варіюється серед різних етнічних груп, проте після коригування на фактори способу життя ця різниця стає несуттєвою [48-58].

Відомо понад 20 генів, пов'язаних із ризиком подагри [59]. Вони впливають на вироблення СК, її реабсорбцію в ниркових каналцях та екскрецію. Найвивченішими є гени родин *SLC22A*, *ABC1* і *SLC2A*, які відіграють ключову роль у метаболізмі уратів [59, 134].

Харчові фактори

Близько 2/3 пуринів в організмі синтезуються ендогенно, решта надходить з їжею [60]. Дієта з високим вмістом пуринів (червоне м'ясо, морепродукти, бобові) збільшує ризик подагри [61], як і споживання фруктози [62-64] та алкоголю [65-69]. Пиво та міцні напої значно підвищують рівень СК, тимчасом як вплив вина залишається дискусійним [67, 69-72].

Натомість рослинна дієта має захисний ефект [73]. Також дослідження свідчать, що чай, кава, сир і сухофрукти знижують рівень СК [74]. Особливо ефективною є кава: чоловікам достатньо 1-3 чашок на день, жінкам – 4-6 чашок [75]. Регулярне споживання кави асоціюється зі зниженням ризику подагри незалежно від сироваткового рівня СК [76-79].

Ліки

Деякі препарати підвищують рівень СК, зокрема діуретики (особливо тіазидні), ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах, нікотинова кислота, тестостерон, імуносупресанти (циклоспорин, такролімус) і протитуберкульозні засоби (піразинамід, етамбутол) [80]. Хіміотерапія також може спричиняти гіперурикемію через синдром лізису пухлини [81, 82].

Водночас певні ліки знижують рівень СК, навіть якщо їх не призначають спеціально для лікування гіперурикемії. До них належать лосартан, блокатори кальцієвих каналів, ацетилсаліцилова кислота у високих дозах, статини, фенофібрат, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2) та естрогени [83].

Супутні захворювання, асоційовані з подагрою та гіперурикемією

Підвищений рівень СК пов'язаний з вищою загальною смертністю, а також із серцево-судинними, нирковими



Є.Д. Єгудіна

та респіраторними захворюваннями [33, 84-96]. Деякі дослідження свідчать про U-подібний зв'язок між СК і смертністю, що вказує на можливі ризики як надто високих, так і надто низьких рівнів СК [88-93].

Нещодавні дослідження виявили, що метаболічна гіперурикемія, спричинена надмірним утворенням СК, є небезпечнішою за ниркову гіперурикемію, яка виникає внаслідок зниженого клубочкового фільтрування [97-99]. Крім того, в пацієнтів із подагрою ризик серцево-судинної смерті вищий на 30%, ризик смерті від інфекцій – на 24%, від хвороб органів травлення – на 42% порівняно з особами без подагри [100, 101].

Серцево-судинні захворювання

Гіперурикемія асоціюється з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [102]. Згідно з аналізом NHANES (2007-2008), 74% пацієнтів із подагрою також мали АГ, а ймовірність розвитку АГ за наявності подагри була в 4,2 раза вищою порівняно із загальною популяцією [103]. Встановлено, що саме подагра сприяє розвитку АГ, а не навпаки [104, 105].

Гіперурикемія негативно впливає на розвиток і прогноз ішемічної хвороби серця [106, 107], крім того, пацієнти з подагрою мають підвищений ризик інфаркту міокарда [108, 109]. Подагричні напади часто передують серцевим подіям [110-112], що підтверджує роль запалення в розвитку останніх [113, 114].

Встановлений позитивний зв'язок між гіперурикемією чи подагрою та хворобою периферійних артерій [115] та аневризми аорти [116-123].

За наявності гіперурикемії ризик серцевої недостатності (СН) зростає на 65% [124, 125]. Збільшення рівня СК на 1 мг/дл (≈ 59 мкмоль/л) підвищує ризик СН на 19% [125]. Патогенетично це пояснюється оксидативним стресом, що посилюється при метаболічній гіперурикемії [124].

Підвищений рівень СК асоціюється зі зростанням ризику фібриляції передсердь (ФП) [126-129]. У пацієнтів із ФП гіперурикемія підвищує ризик госпіталізації та смерті [130]. Водночас включення рівня СК у шкалу CHA₂DS₂-VASc покращує прогнозування ризику емболічних ускладнень після інфаркту міокарда [131-133].

Гіперурикемія підвищує ризик як ішемічного, так і гемо-рагічного інсульту [135-139]. У когортному дослідженні ризик інсульту серед пацієнтів із подагрою зростає через 3 роки після встановлення діагнозу [140]. Потенційним «посередником» між гіперурикемією й інсультом може бути тяжка АГ [141].

Хронічна хвороба нирок

Подагра і гіперурикемія присутні у 25% і 60% пацієнтів із ХХН відповідно [142]. Оскільки нирки виводять $\approx 2/3$ СК [143], порушення їхньої функції спричиняє накопичення СК. У половини пацієнтів із ХХН гіперурикемія розвивається ще до початку діалізу [144]. Утім, зв'язок між підвищеним рівнем СК і погіршенням функції нирок залишається дискусійним [142].

Метаболічні захворювання

Гіперурикемія часто супроводжується цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Метааналіз 38 досліджень показав, що серед пацієнтів із гіперурикемією ЦД зустрічався в 19,1% випадків, а серед хворих на подагру – в 16,7% [145]. Поширеність гіперурикемії в пацієнтів із ЦД також є примітно високою й коливається від 25,3 до 33,8% [146-151].

Підвищення рівня СК передуює розвитку інсулінорезистентності [160-162], але причинно-наслідковий зв'язок між ними ще вивчається [152-166].

Гіперурикемія пов'язана з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) [167-169]. В осіб із метаболічною гіперурикемією вищий показник жирової інфільтрації печінки [170, 171]. З іншого боку, наразі не встановлено, що є першопричиною – підвищені рівні СК чи МАСХП [172-174].

Остеоартрит

Подагра та гіперурикемія підвищують ризик розвитку остеоартриту (ОА) [175, 176]. В осіб із подагрою ризик ОА на 45% вищий, як порівняти із загальною популяцією, а наявність ОА передуює подагрі у 27% випадків [175].

У пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією частіше відзначаються болі в суглобах і підвищене споживання анальгетиків, що ставить під сумнів концепцію так званої безсимптомної гіперурикемії [177-179]. Подача також підвищує ризик тотального ендопротезування суглобів [180].

Респіраторні захворювання

Обструктивне апное уві сні (ОАС) пов'язане з гіперурикемією через гіпоксію, яка стимулює метаболізм нуклеотидів [181]. Це пояснює, чому напади подагри частіше виникають уночі [182]. ОАС підвищує ризик розвитку подагри та гіперурикемії [183–188], а лікування апное може знизити ризик передчасної смерті в пацієнтів із подагрою [189].

Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень мають підвищений рівень СК і гірші показники функції легень [190, 191]. Передбачається, що урат-індуковане запалення може сприяти активації ендотеліну-1, який пов'язаний із бронхіальною гіперреактивністю та набряком дихальних шляхів [192].

Хвороби очей

Зрештою, гіперурикемія асоціюється з підвищеним ризиком розвитку хвороби сухого ока [193], вікової макулярної дегенерації [194, 195] та катаракти [196, 197]. Встановлено, що СК може активувати інфламасому NLRP3, сприяючи старінню епітelialних клітин кришталика [198].

Клінічне значення, ведення гіперурикемії та подагри

Подагру традиційно розглядали як запальне захворювання суглобів, однак на сьогодні доведено, що вона має системну природу і не обмежується опорно-руховим апаратом.

Велика кількість коморбідних станів, пов'язаних із подагрою, потребує комплексного підходу до її ведення. Кожен пацієнт із подагрою має проходити серцево-судинне обстеження, адже існує тісний зв'язок між подагрою, серцево-судинними захворюваннями та серцево-судинною смертністю. Одночасний контроль таких факторів, як АГ, дисліпідемія та ЦД, є запорукою успішного ведення пацієнтів із подагрою. Саме тому скринінг супутніх захворювань і серцево-судинних ризиків входить до ключових рекомендацій Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) щодо лікування подагри [199].

Корекція факторів ризику подагри та гіперурикемії, які можливо модифікувати, не лише знижує частоту нападів, а й покращує загальний стан здоров'я та подовжує життя пацієнтів. Наприклад, зниження маси тіла в осіб із надмірною вагою зменшує як ризик розвитку подагри, так і частоту її загострень [200]. Відповідно, рекомендації EULAR та Американської колегії ревматології (ACR) передбачають зниження маси тіла як складову стратегії лікування подагри [199]. Також необхідно змінювати харчові звички: пацієнтам із подагрою та гіперурикемією радять обмежити споживання багатих на пурини продуктів (червоного м'яса, морепродуктів, бобових), уникати цукровмісних напоїв і їжі з високим вмістом фруктози, а також відмовитися від алкоголю.

Зв'язок між фізичною активністю та подагрою ще вивчається, однак відомо, що регулярні фізичні навантаження мають загальнокорисний ефект, зокрема для осіб із подагрою та гіперурикемією. Саме тому настанови EULAR рекомендують регулярну фізичну активність таким пацієнтам [199].

Під час призначення медикаментозного лікування слід враховувати вплив препаратів на рівень СК. Приміром, у пацієнтів із подагрою АСР рекомендує замінювати гідрохлоротіазид альтернативними антигіпертензивними засобами на кшталт лосартану [201]. Інгібітори SGLT2 значно знижують рівень СК та зменшують частоту нападів подагри [202, 203], тому їх призначення варто розглядати в пацієнтів із гіперурикемією та супутнім ЦД 2 типу, ХХН чи СН навіть попри відсутність цих засобів у сучасних настановах щодо ведення подагри.

Рекомендації EULAR передбачають призначення уратонижувальної терапії (УЗТ) пацієнтам із ≥ 2 нападами подагри на рік, наявністю тофусів, уратної артропатії або сечокам'яної хвороби [204]. Своєю чергою, ACR рекомендує УЗТ пацієнтам з ≥ 1 нападом подагри, тофусами, рентгенологічними ознаками ураження суглобів, ХХН ≥ 3 стадії або сироватковим рівнем СК ≥ 9 мг/дл (535 мкмоль/л) [201].

Утім, поточні рекомендації зазвичай не передбачають лікування безсимптомної гіперурикемії через брак доказів щодо співвідношення користі та ризику [201, 204, 205]. Однак консенсусні настанови колег із Польщі рекомендують знижувати рівень СК до 5,0 мг/дл (300 мкмоль/л) у пацієнтів з АГ та високим серцево-судинним ризиком [206]. А японські рекомендації вже понад 10 років передбачають лікування безсимптомної гіперурикемії за рівня СК $\geq 9,0$ мг/дл (535 мкмоль/л) без ускладнень або $\geq 8,0$ мг/дл (476 мкмоль/л) за наявності ХХН, серцево-судинних захворювань, ЦД чи метаболічного синдрому [17].

Останні дослідження свідчать, що тип гіперурикемії впливає на ризик смерті та ускладнень [97, 98, 171]. Це дозволяє припустити, що користь від УЗГ може бути вищою в пацієнтів із метаболічною гіперурикемією порівняно з гіперурикемією ниркового генезу. Хай там що, особи з метаболічною гіперурикемією мають отримувати належне лікування супутніх метаболічних порушень (ожиріння, ОАС, діабету), а також дотримуватися відповідних дієтичних рекомендацій.

Отже, подагра та гіперурикемія є дедалі поширенішими метаболічними розладами. Важливо усвідомлювати їхню системну природу, оскільки вони пов'язані з численними коморбідними станами та підвищеною смертністю.

Ефективне ведення подагри та гіперурикемії потребує комплексного підходу, який включає не лише контроль гострих подагричних нападів, а й модифікацію способу життя та лікування супутніх захворювань. Така стратегія забезпечує максимальну користь для пацієнтів і сприяє зменшенню загальних негативних наслідків подагри та гіперурикемії для здоров'я.

Список літератури знаходиться в редакції.

ВІД РЕДАКЦІЇ

Переконливі докази свідчать, що гіперурикемія та подагра супроводжуються значною коморбідністю, включно із серцево-судинними захворюваннями, ХХН, метаболічним синдромом та іншими станами, які негативно впливають на якість і тривалість життя пацієнтів. Зниження рівня СК є ключовим компонентом комплексного підходу до лікування подагри, особливо з урахуванням кардіоваскулярних ризиків. На відміну від алопуринолу фебуксостат має подвійний шлях виведення (нирки та печінка), що забезпечує стабільний контроль гіперурикемії без необхідності корекції дози при помірному зниженні швидкості клубочкової фільтрації. Крім того, дані метааналізів свідчать, що фебуксостат не тільки не підвищує ризики серцево-судинних подій і смертність порівняно з алопуринолом, а й може сприяти зменшенню частоти інсультів та екстрених коронарних втручань, а також покращувати загальну виживаність. Це робить його оптимальним вибором для УЗТ в пацієнтів із широким спектром супутніх патологій.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат фебуксостату європейської якості **Подафіб** від авторитетного вітчизняного виробника **АТ «Київський вітамінний завод»** за доступною ціною. Наразі **Подафіб** – це єдиний фебуксостат на ринку України, для якого і виробник (повного циклу), і заявник є українською компанією*.

Подафєб показаний для лікування пацієнтів із хронічною гіперурикемією при захворюваннях, які супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артриту на цей час чи в анамнезі, а також для терапії та профілактики гіперурикемії в дорослих пацієнтів, котрі отримують хіміотерапію щодо гематологічних злоякісних новоутворень із помірно високим ризиком синдрому лізису пухлини. Варто зазначити, що **Подафєб** є біоеквівалентним оригінальному фебуксостату, що було доведено результатами дослідження^{2*}.

* За даними www.drlz.com.ua станом на 18.02.2025 р.

**** Звіт щодо проведеного дослідження (KVZ-FXT) знаходиться в редакції.**



Саркопенія: епідеміологія, критерії визначення, виклики в діагностиці та лікуванні

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Захворювання кістково-м'язової системи та вік»

Минулого року в жовтні в онлайн-форматі відбувалася науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік». Лікарі різних спеціальностей мали можливість долучитися до п'яти секційних засідань, під час яких провідні фахівці представляли доповіді на актуальні для практичної охорони здоров'я теми: остеопороз, саркопенія, остеоартрит, біль у спині. З особливою увагою були висвітлені аспекти надання медичної допомоги пацієнтам літнього віку з різними ураженнями кістково-м'язової системи.

У рамках заходу з доповіддю «Саркопенія: епідеміологія, критерії визначення, виклики в діагностиці та лікуванні» виступила старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Анна Сергіївна Мусієнко. Спікерка присвятила свою доповідь пам'яті Вчителя – заслуженого діяча науки і техніки України, президента Української асоціації остеопорозу, Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, керівника українського підрозділу EVIDAS, директора Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, керівника відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», головного редактора журналу «Біль. Суглоби. Хребет» Владислава Володимировича Поворознюка (1956-2021). Під його керівництвом в Україні були виконані перші роботи, в яких вивчалася проблема саркопенії, а в 2016 році Владислав Володимирович став співавтором разом із професором Н. Бінклі монографії «Саркопенія».

Доповідачка представила найновіші дані стосовно поширеності та критеріїв визначення саркопенії, детально висвітлювала особливості діагностики цієї патології.

За даними літератури, пік м'язової маси в чоловіків і жінок досягається в середньому у віці 40 років. Так, у віці 35-40 років 30% маси тіла – це м'язова тканина, 20% – жирова, а 10% – кісткова. Втрата кісткової та м'язової тканини розпочинається з 40-річного віку; в середньому втрачається $\approx 1\%$ за 1 рік в осіб віком < 50 років. Після 50-річного віку в середньому втрачається $\approx 1,5-2,5\%$ за рік. У 75-річних людей 15% маси тіла – це м'язова тканина, 40% – жирова, а 8% – кісткова. Крім втрати м'язової маси, відбувається втрата м'язової сили та порушується функція м'язової тканини.

Визначення та поширеність саркопенії

Уперше термін «саркопенія» був запропонований Розенбергом у 1989 році та використовувався для позначення зменшення м'язової маси і сили, які спостерігали в здорових людей унаслідок старіння. В 1998 році R. Baumgartner запропонував використовувати термін «саркопенія» для позначення генералізованої вік-асоційованої втрати м'язової маси, яка призводить до підвищення ризику падінь та фізичної слабкості. Клінічні дефініції і діагностичні критерії були сформульовані в 2010 році в консенсусі Європейської робочої групи із саркопенії у людей літнього віку (EWGSOP). Тоді саркопенію визначали як стан, що характеризується прогресивною генералізованою втратою маси та сили скелетних м'язів і супроводжується ризиком розвитку таких ускладнень, як порушення рухової активності, зниження якості життя, а також як такий, що може спричинити смерть. Статус захворювання саркопенії надали в 2016 році; її було внесено до МКХ-10. У 2019 році консенсус EWGSOP переглянули; відповідно до визначення, що міститься в ньому, саркопенія – це прогресивне та генералізоване захворювання скелетних м'язів, асоційоване з підвищеним ризиком падінь, переломів, порушень рухової активності й летальності. Зміна у визначенні демонструє, що акцент був зміщений і на перше місце серед проявів саркопенії було винесено зменшення сили м'язів, а не маси, як у попередніх документах.

Доповідачка зауважила, що визначення саркопенії еволюціонувало; різні робочі групи розглядали його у великій кількості консенсусів і робили акценти на різні критерії, які можуть бути використані для діагностики. EWGSOP у 2019 році та Азійська робоча група із саркопенії (AWGS) у 2014 році розглядали 3 основні параметри: втрата м'язової маси, сили та функції. Міжнародна робоча група із саркопенії (IWGS)

у 2011 році основними критеріями виокремила втрату м'язової маси та функції.

Щодо поширеності саркопенії немає точних даних, адже залежно від критеріїв, які відрізняються в різних настановах, можна по-різному оцінювати кількість таких хворих. У середньому у віці 60-69 років, за критеріями різних рекомендацій, частота саркопенії становить від 0 до 1,5%. У віці 70-79 років її поширеність зростає і в середньому становить 0-9,6%. У віці > 80 років частота саркопенії складає від 9,3 до 33,1%. Сумарна поширеність саркопенії за рахунок усіх визначень становить $\approx 10\%$ населення (Nascimento P.R. et al., 2021). Поширеність саркопенії є набагато вищою в пацієнтів із наявними хронічними захворюваннями, зокрема в $\approx 18\%$ пацієнтів із цукровим діабетом (Feng L. et al., 2022) та в 66% хворих із неоперабельним раком стравоходу (Jogiat U.M. et al., 2022). Висока поширеність саркопенії також спостерігалася в пацієнтів із захворюваннями нирок і печінки, які потребують операції, а також із різними видами раку.

За результатами досліджень, проведених в Україні, частота саркопенії зростає з віком і становить у жінок віком 50-59 років 4,1% та 30,8% – у віці 80-89 років (Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., 2016).

Причини виникнення саркопенії

Основними причинами саркопенії є вікові та гормональні зміни, розвиток інсулінорезистентності, наявність хронічних захворювань. Мають значення хронічне запалення, мальнутриція, неконтрольоване зниження маси тіла, низький рівень фізичної активності. В деяких пацієнтів причиною може бути необхідність постільного режиму чи госпіталізації.

Слід розрізняти первинну та вторинну саркопенію. Основною причиною первинної саркопенії є старість, тобто вік пацієнта, в поєднанні з іншими факторами ризику. До захворювань, пов'язаних із підвищеним ризиком вторинної саркопенії, належать дисліпідемія, гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння (саркопенічне ожиріння), тривале запалення, наприклад остеоартрит, запальні захворювання кишечника, онкозахворювання в анамнезі.

Саркопенія: симптоми та ускладнення

Основні ознаки саркопенії – зменшення м'язів в об'ємі та зменшення м'язової сили. Часто пацієнти скаржаться на необхідність сторонньої допомоги, щоб пересуватися чи піднятися зі стільця, не можуть виконувати повсякденну роботу, якою займалися раніше, та можуть мати труднощі з підйомом сходами. Спостерігається порушення рівноваги, яке може зумовлювати часті падіння, зниження толерантності до фізичних навантажень, швидку втому, слабкість, проблеми з підняттям або спусканням сходами, зміну постави, біль у спині та шиї.

Ускладнення саркопенії – збільшення ризику падінь і переломів, потреба в сторонній допомозі. Ризик інвалідності в таких хворих зростає у 4 рази порівняно з тими, хто не має цього захворювання. Підвищується ризик госпіталізацій, особливо в осіб із саркопенічним ожирінням. Пацієнт може мати утруднене ковтання (саркопенічна дисфагія). Погіршується загальний стан здоров'я, подовжується період відновлення після захворювань.

Діагностика саркопенії

Консенсус EWGSOP (2019) містить чіткий алгоритм діагностики саркопенії. Перший крок – опитування пацієнтів за допомогою опитувальника SARC-F, перекладеного українською мовою; який є валідованим і наявний у відкритому доступі (табл.). Опитувальник містить 5 простих запитань. Якщо пацієнт за результатами анкетування набирає < 4 балів,



А.С. Мусієнко

Таблиця. Опитувальник для діагностики саркопенії SARC-F (перекладено й адаптовано українською мовою) (Поворознюк В.В., Поворознюк Р.В., Дзерович Н.І., 2013)

Запитання	Шкала відповіді
Наскільки важко Вам підняти та перенести з місця на місце предмет вагою 5 кг?	– Не важко (0) – Важко (1) – Вкрай важко або неможливо (2)
Наскільки важко пересуватися по кімнаті?	– Не важко (0) – Важко (1) – Вкрай важко, тільки за допомогою допоміжних засобів, або неможливо (2)
Наскільки важко піднятися зі стільця або ліжка?	– Не важко (0) – Важко (1) – Вкрай важко або неможливо без сторонньої допомоги (2)
Наскільки важко піднятися на 10 сходиночок?	– Не важко (0) – Важко (1) – Вкрай важко або неможливо (2)
Скільки разів минулого року Ви падали?	– Жодного разу (0) – 1-3 падіння (1) – 4 і більше падінь (2)

це означає, що ризику та проявів саркопенії немає. Якщо результат становить ≥ 4 бали, слід провести оцінку сили скелетних м'язів за допомогою динамометрії та тесту «встати зі стільця». Для встановлення діагнозу саркопенії необхідно підтвердити зниження сили, маси чи порушення функції скелетних м'язів. Для оцінки якості та маси скелетних м'язів запропоновано велику кількість методик: двофотонна рентгенівська абсорбціометрія (ДРА), КТ, МРТ, УЗД, біоімпеданс. Однак золотим стандартом є ДРА, яка внесена до більшості рекомендацій із саркопенії. Основними перевагами методу є те, що він виконується швидко, супроводжується мінімальним радіаційним впливом, надає можливість одночасно оцінити м'язову, жирову та знежирену масу. За допомогою ДРА визначають жирову масу, м'які тканини без жирів – «знежирену масу», яку утворюють шкіра, внутрішні органи, кров, лімфа, сухожилки, м'язи, вода, а також апарат вимірює кісткову масу. Для коректної оцінки цих показників важливими є правильне позиціонування пацієнта, підготовка, правильна інтерпретація результатів.

Окрім 3 основних показників, можна вирахувати й такі:

- вміст жирової маси (жирова маса / маса тіла, %);
- індекс жирової маси (жирова маса / зріст^2 , $\text{кг}/\text{м}^2$);
- індекс знежиреної маси (знежирена маса / зріст^2 , $\text{кг}/\text{м}^2$);
- апендикулярна знежирена маса (знежирена маса кінцівок, кг);
- індекс апендикулярної знежиреної маси (знежирена маса кінцівок / зріст^2 , $\text{кг}/\text{м}^2$);

Визначення цих показників важливе не лише для діагностики саркопенії, а й для саркопенічного ожиріння.

Сучасне ведення саркопенії

У веденні пацієнтів із саркопенією на першому плані – лікувальна фізкультура; також слід корегувати дефіцитні стани та лікувати супутні захворювання. Розглядають застосування медикаментозної терапії, але наразі, за результатами клінічних досліджень, не доведено ефективності жодного препарату. Незважаючи на те що деякі препарати були ефективними для збільшення м'язової маси та/або сили, не отримано клінічно значимих результатів щодо фізичної працездатності хворих. Продовжуються доклінічні та клінічні випробування нових молекул, зокрема апеліну й іризину (Yves R. et al., 2023).

Наостанок Анна Сергіївна наголосила на тому, що проблема саркопенії потребує уваги лікарів, а її актуальність зростатиме через постаріння населення.

Підготувала **Наталія Горбаль**



Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2024): основні акценти й оновлення

За матеріалами майстер-класу «Серцево-судинні захворювання і коморбідність – погляд експертів різних спеціальностей»

У грудні минулого року в Івано-Франківську відбувся майстер-клас «Серцево-судинні захворювання і коморбідність – погляд експертів різних спеціальностей». Українські лікарі мали можливість долучитися до заходу онлайн. Провідні фахівці представили проблемні доповіді стосовно ведення пацієнтів з поєднаною серцево-судинною, ендокринологічною, ревматологічною патологією, ознайомили слухачів з важливими аспектами найновіших клінічних настанов. Під час майстер-класу відбулися обговорення у форматі круглого столу, було розглянуто клінічні випадки. У межах заходу завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Лариса Анатоліївна Міщенко провела майстер-клас на тему «УКПМД «Артеріальна гіпертензія» (2024): основні акценти й оновлення». Вона висвітлила важливі для лікарів аспекти, представлені в оновленому уніфікованому клінічному протоколі медичної допомоги (УКПМД) «Гіпертонічна хвороба» та клінічній настанові, заснованій на доказах. Особливу увагу доповідачка приділила питанням ведення пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (АГ).



Л.А. Міщенко

Стосовно АГ спостерігають три парадокси: її легко діагностувати, але виявлення АГ у пацієнтів залишає бажати кращого; хворобу легко лікувати, але результати лікування часто незадовільні; доступним є великий перелік ефективних препаратів, але рівень контролю артеріального тиску (АТ) залишається низьким. Наразі в нашій країні в менш ніж 14% пацієнтів вдається досягнути цільового рівня АТ, тобто <140/90 мм рт. ст. Щоб подолати ці парадокси, слід активно впроваджувати в практичну діяльність сучасні настанови щодо ведення пацієнтів з АГ. Йдеться про Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» 2024 року. Він ґрунтується на настанові Європейського товариства гіпертензії (ESH) 2023 року, перекладеній українською мовою [1, 2].

УКПМД складається з двох великих частин – це принципи діагностики й надання допомоги на первинній, а також на спеціалізованій ланці медичної допомоги. Дата наступного перегляду – 2029 рік [1].

Таблиця 1. Класифікація АГ за даними офісного АТ			
Категорія АТ	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	
Оптимальний	<120	та	<80
Нормальний	120-129	та/або	80-84
Високий нормальний	130-139	та/або	85-89
Артеріальна гіпертензія			
1 ступінь	140-159	та/або	90-99
2 ступінь	160-179	та/або	100-109
3 ступінь	≥180	та/або	≥110
Ізольована систолічна гіпертензія	≥140	та	<90
Ізольована діастолічна гіпертензія	<140	та	≥90

Таблиця 2. Стадії АГ	
Стадія	Характеристика
I	Неускладнена АГ – відсутні об'єктивні ознаки ураження органів-мішеней, немає хронічної хвороби нирок
II	Наявні об'єктивні ознаки асимптомного ураження органів-мішеней, хронічної хвороби нирок III стадії
III	Встановлені серцево-судинні захворювання або захворювання нирок

Згідно з УКПМД залишається актуальною класифікація АГ за ступенями (табл. 1) [1].

Для більшості пацієнтів треба прагнути досягнення систолічного АТ (САТ) у межах 120-130 мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) – 70-80 мм рт. ст. [1].

Лариса Анатоліївна наголосила, що стадії АГ визначають клінічно з огляду на наслідки клінічного перебігу хвороби (табл. 2) [1].

До критеріїв II стадії АГ належить гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ). Для її виявлення достатньо даних, отриманих за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) або ехокардіографії (ЕхоКГ) [1].

Критерії гіпертрофії ЛШ за даними ЕКГ:

- індекс Соколова – Лайона >35 мм або R в aVL ≥11 мм;
- добуток вольтажу та тривалості Корнелла (+6 мм у жінок) >2440 мм×мс або вольтажний індекс Корнелла >28 мм у чоловіків і >20 мм у жінок.

Критерії гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ:

- індекс маси міокарда ЛШ >50 г/м^{2,7} у чоловіків і >47 г/м^{2,7} у жінок (м – зріст у метрах);
- у пацієнтів з нормальною масою тіла можливе використання індексації з розрахунку на площу поверхні тіла: >115 г/м² у чоловіків і >95 г/м² у жінок.

Таблиця 3. Ендокринні причини вторинної АГ [2]		
Причина (поширеність)	Можливі симптоми, ознаки, знахідки	Скринінгові дослідження
Первинний альдостеронізм (6-20%)	Резистентна АГ; АГ 2 або 3 ступеня; гіпокаліємія / калій крові в межах низьких-нормальних значень; фібриляція передсердь; обструктивне апное сну; інциденталомія надниркових залоз; сімейний анамнез первинного альдостеронізму; ранній інсульт	На першому етапі: альдостерон-ренінові співвідношення в плазмі. Подальше обстеження: КТ надниркових залоз з контрастним підсиленням; подальше спеціалізоване обстеження
Феохромоцитоміа та парагангліома (<1%)	Епізодичні симптоми: головний біль, підвищене потовиділення, тремтіння, серцебиття; велика варіабельність АТ; маніфестація із серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, аритмії, кардіоміопатія такоубо)	На першому етапі: вільні метанефрини в плазмі або в сечі. Подальше обстеження: КТ або МРТ з контрастуванням; функціональна візуалізація; генетичне тестування
Синдром Кушинга (2-5%)	Резистентна АГ; легке утворення синців, гіперемія обличчя, місяцеподібне обличчя, атрофія шкіри; проксимальна міопатія; центральне ожиріння, цукровий діабет	На першому етапі: нічний супресивний тест з 1 мг дексаметазону; вільний кортизол у 24-годинній порції сечі; пізня вечірня концентрація кортизолу в сліні. Подальше спеціалізоване обстеження
Хвороби щитоподібної залози – гіпер- і гіпотиреоз (1-2%)	Симптоми гіпер- або гіпотиреозу	Вміст у крові тиреоїдних гормонів
Гіперпаратиреоз (<1%)	Гіперкальціємія, гіпофосфатемія	Паратиреоїдний гормон, кальцій крові

Примітки: КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Також оцінюють вплив АГ на судини. Ознаками ураження органів-мішеней є:

- підвищення жорсткості великих артерій, про що свідчить пульсовий тиск (у людей віком понад 60 років) ≥60 мм рт. ст. Якщо є можливість визначити швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), то критерієм є каротидно-феморальна ШППХ >10 м/с;
- тяжка ретинопатія: крововиливи або ексудати, набряк диска зорового нерва;
- помірне підвищення альбумінурії – 30-300 мг/добу або підвищення співвідношення альбумін/креатинін – 30-300 мг/г;
- III стадія хронічної хвороби нирок з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації 30-59 мл/хв/1,73 м².

АГ III стадії встановлюють лише тоді, коли є об'єктивні ознаки гіпертензивного ураження органів-мішеней і документоване підтвердження наявності АГ у пацієнта в анамнезі. До критеріїв III стадії належать такі спричинені тривалою АГ стани [1]:

- цереброваскулярні захворювання: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака;
- ішемічна хвороба серця: інфаркт міокарда, верифікована стенокардія, проведена реваскуляризація міокарда;
- серцева недостатність незалежно від її фенотипу, включно з таким зі збереженою фракцією викиду;
- захворювання периферичних артерій: облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок;
- фібриляція передсердь на тлі зумовленого гіпертензією ураження серця;
- хронічна хвороба нирок IV-V стадій та/або альбумінурія >300 мг/г.

Професорка зауважила, що наявність АГ III стадії не є критерієм визначення непрацездатності.

Лікування зазвичай розпочинають із призначення подвійної комбінованої терапії. Застосування адекватних доз і фіксованої комбінації препаратів дає можливість досягти цільового рівня АТ у 60% пацієнтів. Іще 30% пацієнтів потребуватимуть потрійної та бажано фіксованої комбінованої терапії. Якщо потрійна комбінована терапія в максимально переносимих дозах не дає змоги досягти цільового рівня АТ, слід запідозрити резистентну АГ [1]. У такому разі беруть до уваги критерії диференційної діагностики вторинної АГ. Хоча її зазвичай запідозрюють лише в пацієнтів молодого віку, найчастіше показанням до виключення вторинної АГ є саме істинна резистентна АГ.

Продовження на стор. 51.

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ та профілактика серцево – судинних захворювань*



**РАМІПРИЛ СТАТИСТИЧНО ДОСТОВІРНО ЗМЕНШУЄ ЧАСТОТУ
ВИНИКНЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА, СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СМЕРТІ ТА ІНСУЛЬТУ ЯК ОКРЕМО, ТАК І У КОМБІНАЦІЇ***

Хартил®. Склад: діюча речовина: раміпріл; 1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань. Лікування захворювання нирок. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Спосіб застосування та дози. Препарат для перорального застосування. Препарат Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди. Таблетки Хартил® слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати. Для забезпечення належного введення таблетки можна розділити на рівні дози вздовж ділильної риски. Титування дози та підтримуюча доза. Дозу можна подвоювати кожні 2–4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза препарату Хартил® становить 10 мг на добу. Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту). Одночасне застосування з сакубітрілом/валсартаном. Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Вагітність та планування вагітності та інші. Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Хартил® містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз та інші*. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Хартил® - АМ. Склад: діючі речовини: раміпріл; амлодіпін. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09BB07. Показання. Для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначають одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. Спосіб застосування та дози. Хартил®-АМ показаний пацієнтам, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремо призначуваними монокомпонентними препаратами в тих же дозах, які рекомендовані для фіксованої комбінації. Хартил®-АМ слід приймати щодня 1 раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Не слід розжовувати або подрібнювати капсулу. Добову дозу можна підвищити до максимальної – 10 мг/10 мг (1 капсула Хартил®-АМ 10 мг/10 мг 1 раз на добу). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридинів, інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент) або до будь-якої допоміжної речовини; одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, одночасне застосування з сакубітрілом/валсартаном; виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки; артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани; застосування протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти; звуження вихідного відділу лівого шлуночка; гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда та інші*. Побічні реакції. Підвищення рівня калію в крові. Головний біль, запаморочення. Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе. Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка та інші**. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. № UA/13635/01/01, № UA/13636/01/01, № UA/13634/01/02, № UA/13634/01/03.

** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах 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

EGIS Здоров'я. Якість. Життя.

Раміприл: не всі ІАПФ створені однаковими

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2024), основними класами препаратів для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) і зниження ризику серцево-судинних подій є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, тіазидні та тіазидоподібні діуретики. Саме ці препарати належать до першого ряду антигіпертензивної терапії (McEvoy J.W. et al., 2024). Однак, як демонструють клінічні дослідження, не всі ІАПФ є однаковими. Цей клас препаратів є гетерогенним, тобто різні його представники характеризуються різними фармакологічними властивостями, ліпофільністю, здатністю зв'язувати тканинний ангіотензинперетворювальний фермент, тривалістю дії, періодом напіврозпаду, відношенням селективності брадикінін/ангіотензин тощо. Зокрема, раміприлу притаманні як сприятливий клінічний профіль, так і вражаюча доказова база щодо впливу на довгострокові наслідки серцево-судинних захворювань (Dinicolantonio J.J. et al., 2013).

Раміприл – це проліки, в організмі він перетворюється на активний метаболіт – раміприлат – під впливом естераз печінки. Раміприлат характеризується високою афінністю до ангіотензинперетворювального ферменту, що вигідно відрізняє його від еналаприлату та каптоприлу. Крім того, на відміну від еналаприлу раміприлу властива висока ліпофільність, що дозволяє цьому препарату легко проникати до різноманітних тканин і забезпечувати довготривалу дію за рахунок взаємодії з тканинним ангіотензинперетворювальним ферментом. Раміприл також має протизапальні та антиадренергічні властивості (Kumar R. et al., 2010; Warner G.T., Perry C.M., 2002).

Профіль переносимості раміприлу в дозах від 1,25 до 20 мг/добу не відрізняється від показників плацебо. Найчастішим побічним ефектом (як і для всіх ІАПФ) є кашель, який потребує припинення лікування лише в 4% пацієнтів, котрі отримують раміприл (Warner G.T., Perry C.M., 2002).

Одним із наріжних каменів доказової бази раміприлу є дослідження HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), в якому взяли участь 9297 пацієнтів віком ≥ 55 років із серцево-судинними захворюваннями чи цукровим діабетом (ЦД) і щонайменше одним іншим фактором кардіоваскулярного ризику без установленого діагнозу серцевої недостатності (СН) або низької фракції викиду. Учасників цього дослідження було рандомізовано до груп раміприлу (10 мг 1 р/добу) чи плацебо в середньому на 5 років. Первинної кінцевої точки – гострого інфаркту міокарда (ГІМ), інсульту чи смерті від кардіоваскулярних причин – досягли 14,0% учасників групи раміприлу та 17,8% групи плацебо, тобто застосування раміприлу знижувало відносний ризик цих наслідків серцево-судинних захворювань на 22% ($p < 0,001$). Під час деталізованого аналізу даних виявлено, що лікування раміприлом знижувало відносний ризик смертності через кардіоваскулярні причини на 26%, ГІМ – на 20%, інсульт – на 32%, смертність від усіх причин – на 16%, потреби в реваскуляризації – на 15%, зупинку серця – на 37%, СН – на 23%, асоційовані із ЦД ускладнення – на 16%. Отже, було отримано докази того, що раміприл знижує смертність і ризик ГІМ та інсульту в широкого спектра пацієнтів високого ризику (рис.) (HOPE Study Investigators, 2000).

Під час подальшого спостереження за учасниками дослідження HOPE виявлено, що зниження кардіоваскулярного ризику на тлі прийому раміприлу зберігалось і протягом 2,6 року після завершення активної фази дослідження, причому незалежно від початкового ризику учасників і вживання інших препаратів (ацетилсаліцилової кислоти, ліпідознижувальних засобів, β -блокаторів) (Bosch J. et al., 2005).

Під час одного із субдосліджень HOPE (а саме випробування SECURE) вивчали наслідки довгострокового застосування раміприлу та вітаміну Е на прогресування атеросклерозу в пацієнтів високого ризику. У групі плацебо зростання товщини комплексу інтима-медіа в середньому становило 0,0217 мм/рік, а в групі раміприлу було достовірно меншим: у разі прийому 2,5 мг/добу – 0,0180 мм/рік, а в разі прийому

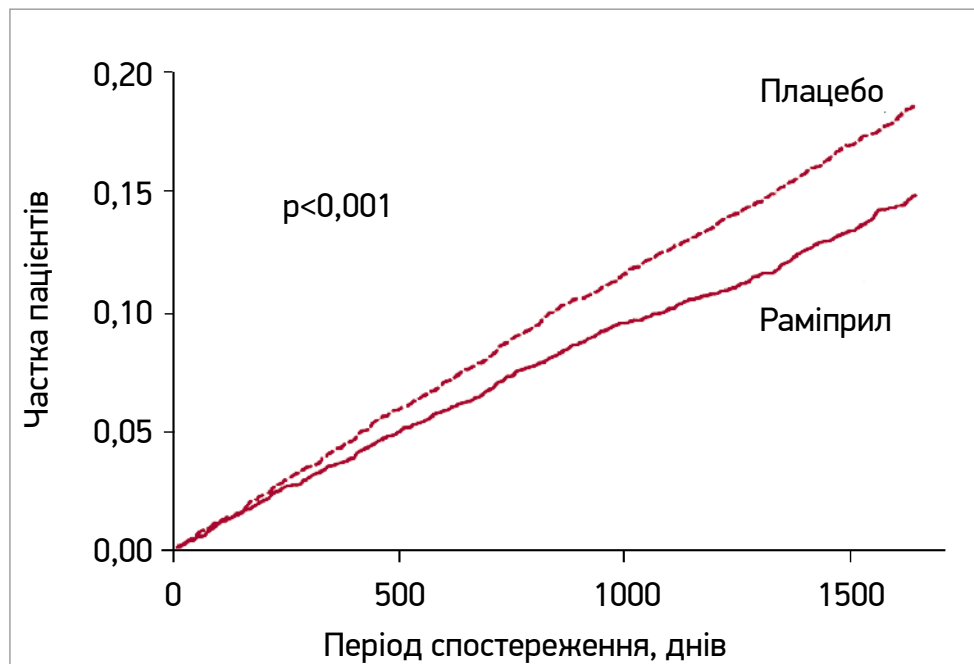


Рис. Частка пацієнтів, що досягли первинної кінцевої точки (ГІМ, інсульту чи смерті від кардіоваскулярних причин) у групах раміприлу та плацебо

10 мг/добу – 0,0137 мм/рік ($p = 0,033$). Вітамін Е не сприяв зменшенню прогресування атеросклерозу (Lonn E. et al., 2001).

Раміприл підвищує виживаність у пацієнтів із СН після ГІМ. Так, у дослідженні AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) пацієнтів рандомізували в групи раміприлу та плацебо. Тривалість лікування становила в середньому 12,4-13,4 міс. З'ясувалося, що застосування раміприлу навіть протягом такого обмеженого періоду зумовлювало збільшення тривалості життя в середньому на 14,5 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 13,2-15,8). Цікаво, що сприятливий ефект раміприлу стосовно виживаності був вираженішим у пацієнтів із ЦД порівняно з особами без діабету, в осіб з анамнезом ГІМ, СН, АГ, стенокардії та віком > 65 років. Автори підрахували, що через потенційні відхилення від призначеного лікування істинний ефект може бути недооцінений на 28% (Wu J. et al., 2021).

Схожі результати отримано і в дослідженні APRES (Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization), у якому взяли участь пацієнти після аортокоронарного шунтування та черезшкірного коронарного втручання з нормальним артеріальним тиском (АТ) і помірно зниженою фракцією викиду. Учасників випробування рандомізували до груп раміприлу та плацебо і спостерігали за ними протягом 33 міс. Було виявлено, що раміприл достовірно зменшує досягнення комплексної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, ГІМ або СН). Зниження ризику сягнуло 58% (Kjoller-Hansen L. et al., 2000).

Цікаві дані отримано під час порівняння раміприлу з іншими ІАПФ у проспективному багатоцентровому дослідженні MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS), у якому взяли участь 14608 хворих із ГІМ з елевацією сегмента ST. Під час багатомірного аналізу виявлено, що застосування раміприлу порівняно з лікуванням іншими ІАПФ незалежно асоціювалося з достовірно нижчою госпітальною смертністю (відношення ризиків 0,54; 95% ДІ 0,32-0,90) та нижчою поширеністю нефатальних значущих коронарних і цереброваскулярних подій

(відношення ризиків 0,65; 95% ДІ 0,46-0,93) (Wienbergen H. et al., 2002).

За результатами дослідження DREAM 7, застосування раміприлу в максимальній дозі 15 мг/добу асоціювалося із частішою регресією рівня глікемії до норми та достовірно нижчим рівнем глюкози в плазмі крові через 2 год після глюкозного навантаження порівняно із плацебо. Цей ефект підкреслює сприятливу роль раміприлу в пацієнтів із предіабетом (Bohm M., Werner N., 2006). Останню тезу доводить і нещодавнє проспективне рандомізоване дослідження, в якому додавання раміприлу (2,5 мг 1 р/добу) до стандартної протидіабетичної терапії через 12 міс покращувало симпатично-вагусний баланс у хворих із ЦД 2 типу та кардіоваскулярною автономною нейропатією. Автори зазначають, що раміприл забезпечує сприятливий довготривалий наслідок в осіб із ЦД, насамперед якщо лікування розпочинається на субклінічній стадії (Chindhalore C.A. et al., 2023). Під час проведення дослідження AdaPT з'ясовано, що в пацієнтів із предіабетом за умов застосування раміприлу як основного антигіпертензивного препарату ЦД розвивається достовірно рідше, ніж на тлі застосування діуретика (через 3 роки спостереження – у 24,4 проти 29,5%; $p < 0,05$). Крім того, в групі раміприлу спостерігалися достовірне зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності, а також менша кількість небажаних побічних явищ (15,4 проти 12,4%; $p < 0,05$) (Zidek W. et al., 2012).

Під час проведення порівняльного аналізу прихильності до різних ІАПФ і БРА виявлено, що прихильність до раміприлу була достовірно вищою, ніж до еналаприлу (90,4 проти 87,9%). Раміприлу був притаманний найвищий серед проаналізованих ІАПФ показник персистенції, тобто тривалого дотримання рекомендованого режиму лікування. Протягом періоду спостереження (3 роки) раміприл продовжували приймати 85,8% учасників. На думку авторів дослідження, виявлені переваги раміприлу в аспекті прихильності хворих відображають його відмінний профіль безпеки, який є кращим за показники інших ІАПФ (Vegter S. et al., 2011). Отримані дані відповідають результатам

дослідження за участю 6000 пацієнтів, які отримували ІАПФ, у якому найвищі прихильність та персистенція були зафіксовані для раміприлу, а найнижчі – для еналаприлу (Gogovor A. et al., 2007).

Раміприлу притаманна низка додаткових переваг, які роблять його оптимальним препаратом вибору в певних контингентах пацієнтів. Так, у жінок із системним червоним вовчаком без кардіоваскулярних факторів ризику додавання до стандартної схеми лікування раміприлу (10 мг/добу) через 12 тиж зумовило підвищення потік-опосередкованої дилатації (на 11,14 проти 6,17% у групі без раміприлу, $p < 0,001$). Водночас зросли кількість ендотеліальних клітин-попередників і вміст фактора росту ендотелію судин. Отже, хворим із системним червоним вовчаком доцільно надавати перевагу раміприлу над іншими антигіпертензивними засобами (Oliveira A.C.D. et al., 2022).

Ендотеліальна дисфункція, АГ і запалення асоціюються з підвищенням смертності в пацієнтів із термінальними стадіями хронічної хвороби нирок. Показано, що раміприл здатен достовірно зменшувати сироватковий уміст маркера ендотеліальної дисфункції – асиметричного диметиларгініну (на 79,65%), а також таких маркерів запалення, як С-реактивний білок (на 46,5%), фактор некрозу пухлини- α (на 51,7%) та інтерлейкін-6 (на 27,1%). Систолічний АТ на тлі раміприлу знизився в середньому на 12,0 мм рт. ст., а діастолічний – на 9,0 мм рт. ст., при цьому отримані ендотеліопротекторний та протизапальний ефекти не пов'язувалися з антигіпертензивним впливом цього ІАПФ (Ateya A.M. et al., 2022). Окрім того, раміприлу властива потужна антипротеїнурична ефективність у різних дозах (від 2,5 до 10 мг) (Cianfrone P. et al., 2017). Результати великих міжнародних клінічних досліджень продемонстрували доцільність застосування раміприлу в лікуванні діабетичної нефропатії (Dézsi C.A., 2014).

Отже, раміприл є особливим ІАПФ, якому притаманні не лише доведена антигіпертензивна активність, а й високий індекс ліпофільності, який забезпечує тривалий вплив на тканинний ангіотензинперетворювальний фермент, антиатеросклеротичний та ендотеліопротекторний ефекти, потужна органопротекторна дія стосовно серця і нирок, здатність сприятливо впливати на прогноз, зменшуючи кардіоваскулярну смертність й імовірність ГІМ, а також інсульту. Окремо доведені специфічні переваги раміприлу в певних підгрупах пацієнтів: особи після ГІМ, із предіабетом і ЦД, системним червоним вовчаком, хронічною хворобою нирок, високим ризиком кардіоваскулярних подій.

Серед зареєстрованих в Україні препаратів раміприлу особливу увагу привертає європейський лікарський засіб Хартил® (ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина), представлений у найчастіше застосовуваних дозах – 5 та 10 мг. Хартил® характеризується всіма вищезазначеними перевагами раміприлу, а висока якість виробництва відповідно до ухвалених Європейським Союзом нормативних документів забезпечує цьому антигіпертензивному препарату одну з провідних позицій у своєму класі.

Підготувала Лариса Стрільчук



Сучасний вибір діуретика в комбінованій терапії пацієнта з артеріальною гіпертензією

За матеріалами І Симпозіуму з міжнародною участю
«Можливості та досягнення сучасної фармакотерапії у клініці внутрішньої медицини»



Т.М. Соломенчук

14 лютого в межах засідання ГО «Академія сучасної клінічної практики ім. Юрія Філіппова» (м. Київ) відбувся І Симпозіум із міжнародною участю «Можливості та досягнення сучасної фармакотерапії у клініці внутрішньої медицини». Одна з доповідей, яку представила завідувачка кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Тетяна Миколаївна Соломенчук, присвячувалася застосуванню діуретиків у комбінованій терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). На жаль, останнім часом цей клас препаратів, попри їх загальновідомий і тривалий досвід застосування, залишається поза увагою як засоби першої лінії антигіпертензивної терапії (АГТ). У своєму виступі експерт зосередилася на виборі оптимального діуретика.

АГ залишається найважливішим фактором ризику та водночас самостійним серцево-судинним захворюванням, що спричиняє тяжкі ускладнення і зменшує тривалість життя, погіршуючи прогноз пацієнта. Насамперед це пов'язано з поганим контролем артеріального тиску (АТ) у хворих, які навіть уже отримують АГТ. Зокрема, у великому дослідженні з аналізом даних 153 996 дорослих пацієнтів віком 35-70 років встановлено, що середньосвітовий показник контролю АТ у пацієнтів, котрі отримують лікування щодо АГ, становить 32,5%. В Україні цей показник значно нижчий – 12-15% [1]. На момент проведення цього випробування цільовим рівнем АТ вважали <140/90 мм рт. ст. Згідно з даними

Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) 2024 р., цільові значення АТ істотно нижчі – 120-129/70-79 мм рт. ст. не лише для пацієнтів з АГ, а й навіть для осіб, у яких АТ знаходиться в межах підвищених значень [2]. Такі межі визначені для всіх хворих, котрі добре переносять призначену АГТ. Саме тому дуже важливо, щоб кожен конкретний препарат у складі призначуваної комбінації мав найкращі властивості як щодо зниження АТ, так і стосовно ефективної органопротекції та покращення прогнозу, знижуючи рівень серцево-судинних ускладнень. З огляду на розуміння виникнення і прогресування АГ діуретики є важливими препаратами, оскільки вони

впливають на один із ключових механізмів розвитку захворювання: зменшують затримку натрію і рідини, отже, долають гіперволемічний синдром, який може бути наявний у хворих з АГ. Як свідчать дані досліджень, зокрема проведених у США, діуретики знаходяться на 2-му місці призначень після інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) із тенденцією до зростання [3]. Саме тому вибір найефективнішого препарату із цієї групи є вельми актуальним.

Діуретики, за результатами великих метааналізів, мають низку переваг, зокрема щодо зниження ризику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), порівняно з іншими групами антигіпертензивних засобів, крім того, вони не поступаються в ефективності щодо зниження ризику великих серцево-судинних подій, термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) та інсульту [4]. Є великий перелік категорій хворих на АГ, які потребують обов'язкового призначення діуретиків; зокрема, це пацієнти з АГ із низькою продукцією реніну (переважно хворі старшого віку, в яких основний механізм у формуванні та прогресуванні АГ пов'язаний із затримкою рідини в організмі), метаболічним синдромом, цукровим діабетом, ХХН, коморбідною ХСН, хворі літнього віку з високим систолічним АТ, представники негроїдної раси.

Виокремлюють декілька груп діуретиків, які широко застосовують при лікуванні хворих із внутрішньою патологією.

Препарати кожної з груп у тих чи інших випадках можуть бути застосовані в хворих з АГ, проте базовими представниками класу, які дуже часто призначають, є тіазидні та тіазидоподібні діуретики. Водночас вони мають різні властивості; як свідчать порівняльні дослідження і метааналізи, окремі з них мають переваги над іншими. Зокрема, індапамід виявився ефективнішим у зниженні офісного систолічного АТ, ніж гідрохлортіазид в еквівалентних або навіть вищих дозах, а також ефективнішим за хлорталідон [5]. Метааналіз 80 досліджень із залученням майже

11 тис. пацієнтів показав, що індапамід краще знижує як систолічний, так і діастолічний АТ, крім того, має значні переваги не лише перед гідрохлортіазидом, а й препаратами інших груп першого ряду, зокрема блокаторами кальцієвих каналів, ІАПФ, сартанами [6]. Це пояснюється тим, що, на відміну від інших діуретиків, індапамід має подвійний механізм дії. З одного боку, він впливає на дистальні каналці нефронів, підвищуючи виділення Na^+ та Cl^- і збільшуючи діурез. Водночас за допомогою впливу на стимуляцію синтезу деяких типів простагландинів він може виявляти властивості блокатора кальцієвих каналів, впливаючи на гладенькі м'язи судин і сприяючи судинорозширювальній дії. Синергія цих ефектів (діуретичного та вазодилаторного) надає хороші результати щодо контролю АТ (насамперед систолічного).

В метааналізі досліджень, у яких проводили добовий моніторинг АТ, індапамід виявився на >50% ефективнішим щодо зниження систолічного АТ, ніж гідрохлортіазид, і на ≈20% за хлорталідон. Водночас індапамід виявляв додаткові плейотропні ефекти, невластиві іншим препаратам групи діуретиків, а саме нефро-, кардіо- й ангіопротекторні властивості [5].

Щодо кардіопротекторного впливу індапаміду: існує метааналіз 38 досліджень за участю хворих з АГ і гіпертрофією лівого шлуночка, в якому виявлено, що порівняно з іншими діуретиками, зокрема гідрохлортіазидом, індапамід перевершує ефекти щодо зниження індексу маси міокарда лівого шлуночка [7]. У дослідженні LIVE індапамід виявився в ≈1,5 раза ефективнішим щодо зниження індексу маси міокарда лівого шлуночка, ніж ІАПФ еналаприл [8]. Це можна пояснити високою ліпофільністю індапаміду, яка є у 5-80 разів вищою порівняно з іншими діуретиками, що надає можливість забезпечувати ефективний 24-годинний контроль АТ, а також усі інші вищезазначені ефекти [9].

Додаткові докази міокардіопротекторних властивостей індапаміду отримані

Таблетки,
які діляться

НЕ ВПЛИВАЄ НА МЕТАБОЛІЗМ
ВУГЛЕВОДІВ І ЛІПІДІВ¹

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІНДАП®. Р.П.№ UA/4237/02/03

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Таблиця. Спектр переносимості діуретиків [12]			
Показник	Гідрохлортіазид	Хлорталідон	Індапамід
Калій сироватки крові	Зниження +	Зниження ++	Практично не впливає
Глюкоза сироватки крові	Підвищення +	Збільшення +	Нейтрально
Ліпіди сироватки крові	Підвищення	Змішані дані	Нейтрально
Функція нирок	Зниження +	Зниження +	Нейтрально

в дослідженні за участю пацієнтів з АГ і цукровим діабетом, у якому застосовували індапамід та гідрохлортіазид (причому останній у досить високій дозі – 25 мг) на тлі інгібіторів ренін-ангіотензинової системи протягом 6 міс. За даними тканинної доплерографії та спекл-ехокардіографії, систолічна і діастолічна функція лівого шлуночка була кращою, ніж при застосуванні гідрохлортіазиду (останній, навпаки, продемонстрував гірші результати наприкінці дослідження) [10]. У цьому самому дослідженні показано, що індекс жорсткості артерій у пацієнтів, які приймали індапамід, знижувався на відміну від аналогічного показника при застосуванні гідрохлортіазиду.

Доповідачка представила дані ще одного дослідження, які заслуговують на увагу [11]. В ньому встановлено, що порівняно з гідрохлортіазидом, здатним виснажувати клубочковий апарат нирок, індапамід, навпаки, виявляє істотні **нефропротекторні властивості**. Пацієнтам із недостатньо контрольованою АГ на тлі прийому лозартану додавали гідрохлортіазид 12,5 мг або індапамід 1,5 мг протягом 24 тиж. Виявлено, що на відміну від групи гідрохлортіазиду індапамід зменшував альбумін-креатиніновий індекс сечі на 9,6%, рівень біомаркера ураження нирок ліпокаїну – на 179% і резистивний індекс нирок – на 43%.

В іншому доволі давньому, але дуже показовому дослідженні, в якому порівнювали індапамід із гідрохлортіазидом упродовж 2 років лікування, виявлено, що індапамід здатний дещо підвищувати кліренс креатиніну на відміну від гідрохлортіазиду, що знижував цей показник [12].

При призначенні діуретиків дуже важливо враховувати спектр переносимості. Зокрема, відомо, що, на відміну від тіазидних діуретиків, індапамід є **метаболічно нейтральним** (табл.).

Вплив діуретиків на кінцеві точки та прогноз пацієнтів – дуже важлива характеристика того чи іншого препарату. Дослідження RATS показало, що додавання індапаміду 2,5 мг до лікування іншими препаратами в хворих з АГ зумовлювало незначне додаткове зниження систолічного та діастолічного АТ – 5 і 2 мм рт. ст. відповідно, але при цьому надавало позитивний ефект щодо зниження частоти повторних гострих порушень мозкового кровообігу на 29% [14]. У хворих з ішемічною хворобою серця додавання індапаміду до лікування ІАПФ периндоприлом сприяло потужному зниженню як частоти інсульту, так і частоти великих серцево-судинних подій на 43 та 40% відповідно порівняно зі зниженням на 5 і 4% відповідно при застосуванні одного препарату [15].

У класичному дослідженні HYVET за участю пацієнтів похилого віку (>80 років) із середнім рівнем АТ 173,0/90,8 мм рт. ст. індапамід знижував ризик фатального інсульту на ≈40% і додатково зменшував ризик ХСН на 64%, серцево-судинної, а також загальної смертності на 23 і 24% відповідно [16].

На завершення Т.М. Соломенчук навела огляд останніх публікацій, у якому показано, що саме індапамід як один із провідних тіазидоподібних діуретиків має найширший спектр зниження великих серцево-судинних подій у різних дослідженнях і метааналізах. Так, при його застосуванні спостерігають зниження ризику цереброваскулярних подій

на ≈¼, ішемічної хвороби серця – на 47%, загальної та серцево-судинної смертності – на 17 та 15% відповідно [13].

Звичайно, сьогодні може застосовуватися монотерапія препаратами того чи іншого ряду, зокрема діуретиками; спектр таких хворих дещо розширився в рекомендаціях ESC (2024) [2]. Це пацієнти з категорії т. зв. підвищеного АТ, деякі хворі старшого віку з ортостатичною гіпотензією, особи віком >85 років. Але більшість пацієнтів все ж таки потребують комбінованого лікування. Стартом зазвичай є комбінація двох препаратів (бажано в 1 таблетці з метою покращення комплаєнсу), зокрема ІАПФ або сартан/діуретик чи блокатор кальцієвих каналів. Згодом цю комбінацію посилюють третім препаратом у низькій, а потім у більшій дозі. Далі за потреби додають четвертий препарат. На жаль, у клінічній практиці трапляються ситуації, коли лікар не може призначити бажану комбінацію саме в 1 таблетці. Це, наприклад, стосується індапаміду, оскільки в Україні зареєстровані лише дві такі комбінації – із периндоприлом і амлодипіном.

Показовими є міжнародні рекомендації з АГ (2020), де чітко зазначено, що діуретики разом з інгібіторами ренін-ангіотензинової системи як стартова комбінація показані пацієнтам після інсульту, особам похилого віку, пацієнтам із ХСН, непереносимістю блокаторів кальцієвих каналів. Можна і треба застосовувати вільну комбінацію, якщо в 1 таблетці бажана комбінація недоступна. Водночас зазначено, що тіазидні діуретики необхідно застосовувати лише у випадку недоступності тіазидоподібних діуретиків [17].

Провідним представником останніх є саме індапамід, адже він відповідає усім вимогам «ідеального» діуретика для лікування АГ. Препарат має вазодилатаційні властивості, є метаболічно нейтральним (не впливає на метаболізм ліпідів і вуглеводів), зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, чинить нефропротекторний ефект, знижує ризик розвитку інсульту, деменції та внесений до європейських і національних рекомендацій з лікування АГ [2, 18].

Одним із препаратів індапаміду, доступних на фармацевтичному ринку України, є Індап®. Таблетки Індап® мають хрестоподібну риску для поділу, що дозволяє підібрати дозу відповідно до потреб контретного пацієнта та забезпечує зручність прийому ліків.

Отже, результати досліджень та метааналізів, які проводили в останні 3-5 років, переконують у необхідності диференційованого вибору конкретного діуретика для лікування АГ з огляду на його антигіпертензивну здатність, спроможність чинити органопротекторні ефекти та максимально знижувати ризик серцево-судинних подій за відсутності основних несприятливих метаболічних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготувала **Віталіна Хмельницька**

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2024): основні акценти й оновлення

За матеріалами майстер-класу «Серцево-судинні захворювання і коморбідність – погляд експертів різних спеціальностей»

Продовження. Початок на стор. 47.

Для діагностики резистентної АГ треба виконати амбулаторне моніторування АТ, щоб пересвідчитися, що в пацієнта немає ефекту білого халата. Обов'язково слід оцінити прихильність до лікування, тому що у великій кількості випадків саме неприхильність до лікування та/або приймання менших доз препаратів є причинами псевдорезистентності [1]. В Україні немає можливості оцінювати прихильність до терапії за допомогою фармакологічних проб з визначенням рівня препаратів у сечі або крові. Застосування опитувальника Моріскі – Грін, який є в додатках до УКПМД, допомагає зорієнтуватися, наскільки пацієнт прихильний до лікування, зосередити увагу на тому, як потрібно приймати антигіпертензивні препарати. Дуже важливою є модифікація способу життя з акцентом на обмеження надмірного вживання солі.

Якщо встановлено, що пацієнт має істинну резистентну АГ, потрібно визначити причину резистентності до лікування антигіпертензивними препаратами. Основні причини вторинної АГ: ниркові, ендокринні й інші (синдром обструктивного апное сну, коарктація аорти) [2]. Серед ендокринних причин вторинної АГ насамперед виключають первинний альдостеронізм як найчастішу причину.

В УКПМД поетапно розписано обстеження, котрі варто призначати пацієнтам для скринінгу (табл. 3). Немає потреби проводити відразу всі обстеження, слід дотримуватися етапності.

Доповідачка звернула увагу на те, що саме резистентна АГ є першим із симптомів майже кожної зі вторинних АГ. Серед інших причин вторинної АГ є обструктивне апное сну, реноваскулярна АГ, для діагностики яких теж варто дотримуватися етапності (табл. 4).

Фібромускулярна дисплазія частіше трапляється в жінок, її діагностують у середньому віці. В осіб старшого віку, в яких АГ стала резистентною, слід виключати атеросклеротичне реноваскулярне захворювання.

Для встановлення причини резистентної АГ важливо звернути увагу на медикаментозний анамнез. Регулярне приймання нестероїдних протизапальних засобів є найчастішою причиною зумовленої медикаментами резистентності до антигіпертензивної терапії. Застосування назальних судинозвужувальних засобів може бути причиною підвищення АТ, особливо взимку.

Слід з'ясовувати анамнез щодо вживання наркотичних речовин, адже такі стимулятори, як амфетаміни та кокаїн, спричиняють підвищення АТ. Орієнтовно в 10% випадків приймання комбінованих оральних контрацептивів також можливе підвищення АТ. Трициклічні антидепресанти та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну можуть призводити до підвищення рівня АТ. Препарати для лікування онкологічних захворювань, особливо інгібітори судинного фактора росту, провокують значне підвищення АТ. Приймання анаболічних стероїдів теж може бути причиною резистентності до антигіпертензивної терапії [1].

Л.А. Міщенко підсумувала, що АГ є дуже поширеною хворобою, лікування котрої є доволі простим у 90% випадків. У 10% випадків, а це практично 1 млн пацієнтів, потрібні додаткова увага та проведення диференційної діагностики, щоб лікування було ефективним. УКПМД «Гіпертонічна хвороба» та заснована на доказах клінічна настанова «Артеріальна гіпертензія» 2024 року містять докладну інформацію, необхідну лікарям для надання якісної допомоги пацієнтам з АГ.

Таблиця 4. Деякі причини вторинної АГ [2]		
Причина (поширеність)	Можливі симптоми, ознаки, знахідки	Скринінгові дослідження
Обструктивне апное сну (5-10%)	Хропіння, ожиріння (може бути також у осіб з нормальним індексом маси тіла); ранковий головний біль; денна сонливість	На першому етапі: шкала Епворта. Подальше обстеження: амбулаторна полісомнографія
Атеросклеротичне реноваскулярне захворювання (6-14%)	Резистентна АГ; рецидиви флеш-набряку легень; швидке зниження функції нирок; гостре погіршення функції нирок на тлі використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину; генералізований атеросклероз	На першому етапі: дуплексне доплерівське ультразвукове дослідження або КТ- чи МРТ-ангіографія. Подальше обстеження: КТ- чи МРТ-ангіографія; інвазивна катетерна ангіографія
Фібромускулярна дисплазія (1-6%)	Ранній початок, тяжка АГ; мігрень; пульсувальний шум у вухах	
Коарктація аорти (<1%)	Зазвичай виявляється в дитинстві або підлітковому віці; різниця між рівнем АТ (≥20/10 мм рт. ст.) між верхніми та нижніми кінцівками або між правою та лівою руками; низький кістково-плечовий індекс; шум між лопатками; дефекти нижніх країв ребер при рентген-дослідженні грудної клітки	ЕхоКГ

Література

- Державний експертний центр МОЗ України. Галузеві стандарти та клінічні настанови. Артеріальна гіпертензія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya-2>.
- Mancia G., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 2023; 41 (12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.

Підготувала **Наталія Горбаль**

Перспективи застосування серратіопептидази при серцево-судинних захворюваннях

Численні експериментальні та клінічні дослідження підтверджують безпеку й ефективність серратіопептидази (СП) як потужного протизапального засобу із широким спектром у різних галузях медицини, як-от хірургія, ортопедія, гінекологія та стоматологія, завдяки її протизапальній, а також знеболювальній дії (Bhagat et al., 2013). СП – протеолітичний фермент, що чинить протизапальну, антибіоплівкову, болезаспокійливу, протинабрякову та фібринолітичну дії. Зазначається, що СП має антиатеросклеротичну дію завдяки своїм фібринолітичним і казеїнолітичним властивостям, що дозволяє розглядати цей фермент як перспективний засіб у комплексному лікуванні та профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Nair, 2022).

Сучасні наукові дослідження підкреслюють важливість ферментів у підтримці гомеостазу, оптимізації клітинних процесів і багатьох фізіологічних функцій, як-от обмін білків, згортання крові, фібриноліз, імунні реакції, регуляція артеріального тиску, процеси диференціації, а також метаболізму сполучної тканини тощо. Крім того, сьогодні їх застосовують як додатковий препарат вибору для лікування різних захворювань. С. De Duve (1966) – перший дослідник, котрий припустив, що ферменти можуть бути альтернативним лікуванням спадкових захворювань. Трипсин, α -хімотрипсинпрозим і бромелайн є найчастіше вживаними пероральними протизапальними ферментами (Tasaka et al., 1980). Ензими широко застосовують для лікування розладів травлення, очищення ран, лізосомальної хвороби накопичення, запальних реакцій, злоякісних пухлин, генетичних захворювань та порушень згортання крові (Kumar & Abdulhammed, 2017).

ССЗ визнані основною причиною смерті в усьому світі. Згідно зі статистичними даними Глобального тягара захворювань, смертність через ССЗ у 2021 році склала $\approx 20,5$ млн людей, що становить 31% усіх смертей у світі (Lindstrom et al., 2022). Більшість ССЗ, включаючи гострий коронарний синдром та ішемічний інсульт, є тромботичними захворюваннями (Goto, Tomita, 2013). Для них властивим є утворення фібринових згустків, які утруднюють кровоток, а це, своєю чергою, спричиняє гіпоксію, ішемію та некроз уражених тканин й органів, що зазвичай становить серйозну загрозу для здоров'я і життя людини. До досить поширених тромботичних захворювань належать ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, гострий інфаркт міокарда (Martin, Ma, Key, 2020). Такі стани характеризуються високим рівнем смертності, тривалою втратою працездатності, зниженням якості життя, інвалідністю (Zhou et al., 2019). Оскільки зі зміною харчових звичок, зниженням фізичної активності, збільшенням тривалості життя показники тромботичної захворюваності стрімко зросли останніми десятиліттями, вчені продовжують шукати шляхи впливу на таку ситуацію з метою профілактики та мінімізації ускладнень.

СП – добре відомий та широко використовуваний у клінічній практиці протеолітичний фермент. СП – цинковмісна металопротеаза молекулярною масою 45-60 кДа. СП виробляється непатогенними ентеробактеріями *Serratia E15*, які в природі зустрічаються в кишечнику шовкопряда (Devi et al., 2013). СП має потужну протеолітичну активність (Rawat et al., 2008). СП складається із 470 амінокислот, важливих для його протеолітичної активності. Фермент позбавлений сірковмісних амінокислот, як-от цистеїн і метіонін. СП продемонструвала максимальну активність при рН 9 і температурі 40 °C, може бути інактивована за 55 °C протягом 15 хв (Gupte & Luthra, 2017; Bhagat & Agarwal, 2013). СП безпосередньо зменшує дилатацію капілярів і контролює їхню проникність завдяки гідролізу брадикініну, гістаміну та серотоніну. Також СП блокує інгібітори плазміну, сприяючи в такий спосіб фібринолітичній активності. У вогнищі хронічного запалення СП сприяє зниженню рівня медіаторів запалення поліпептидної природи (брадикініну), фібрину, але не чинить значного впливу на білки живого організму, як-от альбумін, α - та γ -глобулін (інструкція до застосування препарату СП).

Доведено, що СП має виражену протизапальну та протинабрякову дію, сприяє виведенню мокротиння і гною, чинить знеболювальний ефект. Існують дані щодо використання СП для лікування післяопераційного запалення, параназального синуситу, маститу із затримкою молока та парадонтиту, а також бронхіту, туберкульозу, бронхіальної астми (Mohankumar & Raj, 2011; Bhagat, Agarwal, Roy, 2013; Ethiraj, Gopinath, 2017; Sivaramakrishnan, Sridharan, 2018). Останніми роками визнання ефективності СП зумовило зростання інтересу до її клінічного використання. СП використовується із протизапальною метою, для підтримки дихання та як доповнення до антибіотикотерапії (Devi, Naine, Vaithilingam, 2019).

Фібринолітична дія СП

СП властива виражена протеолітична активність, яка базується на її широкій субстратній специфічності, що виявляється в здатності розщеплювати пептиди зі зв'язками Asn-Gln, CysS 03H-Gly, Arg-Gly i Tyr-tyr, His-Leu, Gly-Ala, Ala-Leu, Tyr-leu, Gly-Gly, Phen-Tyr, Tyr-Thr (Kumar, 2018). Протеолітична активність СП є ключовим аспектом її фармакологічної дії. Ензим має здатність розщеплювати фібрин, фібриноген, фібрoneктин, колаген та інші компоненти міжклітинного матриксу, що спричиняє зменшення запального процесу та відчуття болю. Порівняно з іншими протеолітичними ферментами, як-от трипсин і хімотрипсин, СП має низку переваг, оскільки демонструє високу ефективність у розщепленні білків, водночас маючи незначний профіль побічних ефектів (Kumar, 2018).

J.F. Mei та співавт. (2022) дослідили фібринолітичну активність СП, а також її тромболітичні ефекти *in vitro*. Виявлено, що фібринолітична активність цього ферменту становить 1295 ОД/мг, а питома активність – 3867 ОД/мг білка при протеолітичній активності щодо казеїну 2800 ОД/мг. СП може повністю запобігти згортанню крові в разі показника в 150 ОД/мл; відсоток лізису згустків крові досягав 96,6% при 37 °C, через 4 год – 300 ОД/мл. Одержані авторами результати свідчать про те, що СП має високу фібринолітичну активність і може бути використана як лікарський засіб для профілактики та/або лікування тромботичних захворювань.

Виявлено, що фібринолітичні ферменти, які належать до групи серинових протеаз, демонструють непряму та пряму фібринолітичну активність й інактивуються за наявності інгібітора – фенілметилсульфонілфториду (Barzkar, 2020). Фібринолітичні властивості серинових протеаз досліджували в низці досліджень; крім того,

добре відома їхня здатність безпосередньо гідролізувати тромбін – ключовий фермент згортання крові (Zhou et al., 2022; Hazare et al., 2024). Серинова металопротеаза з морської *Serratia marcescens subsp. sakuensis* у дослідженні *in vitro* продемонструвала 38% лізису згустка впродовж 3 год, що перевищило таку здатність у стрептокінази та гепарину (Krishnamurthy & Belur, 2018).

СП також може видаляти відкладення холестерину та продуктів клітинного метаболізму усередині артерій. Фібринолітична властивість СП є корисною у випадках згущення крові, ризику інсульту та тромбофлебіту (Tiwari, 2017). Отже, завдяки своїм фібринолітичним властивостям СП демонструє значний потенціал у лікуванні тромбозів та інших захворювань, пов'язаних із порушенням згортання крові. Загалом мікробні протеази мають очікувані переваги в лікуванні тромботичних захворювань, оскільки вони придатні для перорального застосування і мають високу фібринолітичну активність (Mei et al., 2022).

Відомо, що при COVID-19 спостерігаються підвищення рівня фібриногену та зниження вмісту антитромбіну, які асоціюються з тяжкістю перебігу, смертністю і несприятливим прогнозом (Tang et al., 2020). Розвиток тромбозу зі значним підвищенням вмісту D-димерів і продуктів деградації фібрину/фібриногену є однією із провідних причин серцево-судинних ускладнень COVID-19 (Connors, Levy, 2020). Слід зауважити, що продукти деградації фібрину беруть участь у внутрішньосудинному згортанні крові – одному з елементів патогенезу гострого респіраторного дистрес-синдрому, що може виникати при COVID-19 (Kipshidze et al., 2020). З огляду на потужні фібринолітичні властивості СП її запропоновано застосовувати як компонент лікування COVID-19 (Lechowicz et al., 2020). Поєднання фібринолітичних властивостей СП з іншими ефектами цього ферменту (протеолітичним, антифібротичним, протизапальним, антиатеросклеротичним, антиоксидантним) може сприяти зменшенню тяжкості судинних ускладнень COVID-19 (тромбозу, коагулопатії).

Дози, безпека та побічні ефекти СП

СП зазвичай добре переноситься, а побічні ефекти виникають украй рідко. СП розповсюджується тканинами та стає біодоступною в плазмі й лімфі після зв'язування з α_2 -макроглобуліном. СП зберігає свою ферментну активність на системному та клітинному рівнях упродовж 1 год.

При пероральному використанні максимальна добова доза складає 30 мг. Тривалість застосування зазвичай становить 2-4 тиж (залежно від мети).

Отже, протеолітичний фермент СП має велику кількість терапевтичних застосувань. Протизапальна, антибіоплівкова, муколітична та синергетична дії є потенційно корисними за різних захворювань. З огляду на виражену фібринолітичну активність СП у майбутніх клінічних дослідженнях може бути доцільним вивчення СП як засобу профілактики та лікування ССЗ, котрі супроводжуються запаленням і тромбоутворенням.

Підготувала Людмила Суржко

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України представлений препарат СП Фібриназа-10 та Фібриназа-20 від компанії «Органосин». 1 таблетка містить СП у вигляді гранул 10 або 20 мг (еквівалентно ферментній активності 20 000 чи 40 000 ОД);

→ Фібриназа показана при захворюваннях:

- опорно-рухового апарату (розтягнення та розриви зв'язок, переломи і вивихи, післяопераційні стани);
- органів дихання: зниження в'язкості мокротиння та полегшення його відходження з дихальних шляхів;
- ЛОР-органів: полегшення відходження секрету придаткових пазух;
- шкіри (гострі запальні дерматози);
- жіночих статевих органів і молочних залоз: гематоми, лактостаз.

СЕРРАТИОПЕПТИДАЗА ВІД «ORGANOSYN»



Фібриназа – фібринолітична, протизапальна, протинабрякова дія для системної терапії!¹

- Чинить фібринолітичну, протизапальну, протинабрякову дію та послаблює біль¹
- Потенціює дію НПЗЗ, покращує їх ефективність, при цьому додатково знижує набряк та запалення¹
- Перешкоджає утворенню бактеріальних біоплівок, посилює дію **антибіотиків**²
- Поліпшує реологічні властивості мокротиння та сприяє його відходженню¹
- Потрапляє точно в ціль за рахунок **подвійного захисту діючої речовини**¹

Комбінація допоміжних компонентів (ойдрагіт L+гіпромелоза) забезпечує контрольоване вивільнення діючої речовини незалежно від pH³

Показання¹



Хірургічні захворювання: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією



Захворювання органів дихання: зменшення в'язкості мокротиння та полегшення його відходження з дихальних шляхів



Захворювання ЛОР-органів: полегшення відходження секрету придаткових пазух



Захворювання шкіри: гострі запальні дерматози



Захворювання жіночих статевих органів та молочних залоз: гематоми, застій у молочних залозах

Спосіб застосування та дози¹

10 мг



1 табл. до 3х разів на добу

20 мг



1 табл. 1 раз на добу

Максимальна добова доза – 30 мг

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

**10 мг
20 мг**

**2 дозування
Можливість
індивідуального
підбору дози**

**Кислотозахисна
оболонка
таблетки¹**

**Не містить
лактози¹**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фібриназа

² Л. Стрільчук Серратіопептидаза як протизапальний та фібринолітичний засіб при COVID-19 // Медична газета Здоров'я України - Вересень 2021 р. - № 18 (511)

³ Mašková E, Kubová K, Raimi-Abraham BT, et al. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. J Control Release. 2020;324:695-727

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 АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer» / «Фармстандарт» 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: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зменшення частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

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

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

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