Здоров'я України

ВСЕ БУДЕ УКРАЇНА!

Здоров'я нації — добробут держави

# Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

**№ 18-19** (535-536) 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

*Кандидат медичних наук*
***Владислав Березняков***

**Сучасний підхід до лікування негоспітальної пневмонії**

*Читайте в рубриці* ***Антибіотикотерапія*** *на сторінці* ***20***

*Член-кореспондент НАМН України*
***Олександр Пархоменко***

**Патогенез гострого коронарного синдрому в сучасних умовах**

*Читайте на сторінці* ***13***

*Доктор медичних наук, професор*
***Людмила Конопкіна***

**Нові дані про роль бактеріальної інфекції в етіології захворювань нижніх дихальних шляхів**

*Читайте в рубриці* ***Антибіотикотерапія*** *на сторінці* ***24***

* Загальний наклад із 10.05.2022.

**28 000 примірників***

# Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які мають високий ризик прогресування до важкої форми COVID-19[1,2]

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті[1,3]**
- За результатами аналізу чутливості, **ризик смерті був на 89% нижчим** у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо[3].

# ДОПОМОЖІТЬ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ ПОДОЛАТИ COVID-19

MSD

Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVe-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо ), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зціджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче): Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm ; Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі сплаченим пересиланням (https://www.fda.gov/media/76299/download ) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: dpoc.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038. тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.

# Міжнародні стандарти лікування коронавірусної хвороби.
# Молнупіравір – досвід застосування в реальній практиці

**У грудні 2021 р. пероральний противірусний препарат молнупіравір отримав від Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозвіл на екстрене застосування для лікування негоспіталізованих пацієнтів із легким і помірно тяжким перебігом COVID-19, які мають ризик прогресування до тяжкого захворювання [1, 2]. Дозвіл ґрунтується на даних рандомізованого контрольованого дослідження MOVe-OUT: у невакцинованих негоспіталізованих дорослих пацієнтів із високим ризиком прогресування COVID-19 молнупіравір знизив на 30% частоту первинної кінцевої точки, яка включала госпіталізацію або смерть від будь-якої причини [3].**

Молнупіравір є проліками з активністю проти вірусу SARS-CoV-2. Механізм дії, відомий як «летальний мутагенез вірусу», полягає у накопиченні шкідливих помилок у вірусному геномі, що зрештою робить вірус неінфекційним і нездатним до реплікації [4]. Основна перевага молнупіравіру над іншим противірусним препаратом, схваленим для екстреного застосування при COVID-19 (ритонавіром/нірматрелвіром), полягає у тому, що ані молнупіравір, ані його активні метаболіти не є інгібіторами або індукторами основних печінкових ферментів, що метаболізують ліки. Невдовзі після дозволу FDA молнупіравір був схвалений для застосування в багатьох інших країнах, зокрема і в Україні (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 160 від 26.01.2022 р.). Розпочалося розширене вивчення молнупіравіру в рандомізованих дослідженнях, а також у спостережних (обсерваційних) випробуваннях, які надали цінну інформацію про ефективність та безпеку препарату в умовах реальної практики, в різних етнічних групах, у пацієнтів із супутніми захворюваннями, а також в інфікованих новими варіантами вірусу SARS-CoV-2.

## Молнупіравір є ефективним незалежно від статусу вакцинації та варіанта SARS-CoV-2

Британські науковці поставили за мету оцінити та порівняти вірусологічну ефективність молнупіравіру серед вакцинованих і невакцинованих осіб із різними варіантами коронавірусу. Із цією метою було проведено рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження AGILE CST-2 [5]. Учасників набирали в п'яти клінічних центрах Великої Британії. Залучали амбулаторних пацієнтів віком від 18 років із підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) інфекцією SARS-CoV-2 від легкого до середнього ступеня тяжкості (з насиченням периферичної крові киснем >94%), без неконтрольованих хронічних захворювань.

У період із 18 листопада 2020 р. по 16 березня 2022 р. було відібрано 180 пацієнтів, яких рандомно розподілили для прийому плацебо або молнупіравіру по 800 мг 2 р/день протягом 5 днів. У досліджуваній популяції визначалися різні варіанти інфекції SARS-CoV-2: дельта (B.1.617.2) – у 40% учасників, альфа (B.1.1.7) – у 21%, омікрон (B.1.1.529) – у 21%, а також представлено варіант EU1 (B.1.177) у 16% випадків. Половина хворих отримала щонайменше одну дозу вакцини проти COVID-19 до початку дослідження.

Первинним результатом був час від рандомізації до отримання негативного результату ПЛР на SARS-CoV-2 в зразках мазків із носоглотки. В учасників групи молнупіравіру в середньому на 3 дні швидше отримували негативний результат тесту (8 днів; 95% довірчий інтервал (ДІ) 8-9) порівняно з учасниками групи плацебо (11 днів; 95% ДІ 10-11). Крім того, було проведено додаткові аналізи часу до отримання негативної ПЛР у підгрупах із різним статусом вакцинації, варіантом SARS-CoV-2, статтю та етнічною приналежністю. Кількість учасників у кожній підгрупі виявилася занадто малою для статистичної оцінки, але коефіцієнти ризику були схожими серед вакцинованих та невакцинованих учасників із незначною перевагою в невакцинованих пацієнтів. У жодного з учасників не спостерігалося насичення периферичної крові киснем >92%; жодну особу із групи молнупіравіру не госпіталізували.

Молнупіравір добре переносився під час лікування і протягом 29 днів спостереження. У 81% учасників групи молнупіравіру і 76% осіб групи плацебо з'явилося щонайменше одне побічне явище ≥1 ступеня. Проте більшість побічних явищ була легкою (1-2 ступеня) і, ймовірно, пов'язана з COVID-19. У групі молнупіравіру в жодного пацієнта не спостерігалося серйозних побічних ефектів.

Отже, AGILE CST-2 – перше клінічне дослідження, яке показало, що в результаті лікування молнупіравіром пацієнти швидше позбувалися вірусу; цей результат поширювався на різні варіанти SARS-CoV-2, а також на вакцинованих хворих.

## Молнупіравір швидко полегшує перебіг COVID-19

Метою ретроспективного когортного дослідження, проведеного в клініці інфекційних захворювань університетської лікарні К'єті в Абруццо (Італія), була перевірка ефективності та переносимості терапії молнупіравіром у пацієнтів із раннім діагнозом COVID-19 у реальному житті [6]. Первинні кінцеві точки: госпіталізації та смертність після лікування; вторинні: біологічна відповідь на терапію та час до негативного результату аналізу на інфекцію SARS-CoV-2. Залучали пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих із 8 січня по 24 квітня 2022 р., та котрі мали супутні захворювання і були кандидатами на противірусну терапію. Епідеміологічні, демографічні, клінічні, лабораторні дані, дані про лікування та його результати вилучили з медичної документації.

До когорти для аналізу було залучено 100 пацієнтів. Учасники мали легкий або помірний лабораторно підтверджений COVID-19. Середній вік становив 69±10,5 року. Імунізовано 85 пацієнтів досліджуваної вибірки, 68 з яких пройшли повний курс вакцинації. Найпоширенішими факторами ризику були серцево-судинні захворювання (62%), ожиріння (36%), хронічні захворювання легень (35%), первинний або вторинний імунодефіцит (27%), декомпенсований цукровий діабет (19%) і хронічне захворювання печінки (5%).

Усі пацієнти отримували молнупіравір у дозі 800 мг 2 р/день, з комплаєнсом 100%. Біохімічні аналізи крові проводили початково і через 7/10 днів після початку терапії. Жоден хворий не потребував госпіталізації через погіршення дихальної функції або появу серйозних побічних ефектів. Медіана часу до падіння вірусного навантаження становила 10 днів (міжквартильний розмах складав 8-13 днів) незалежно від типу отриманої вакцини.

Лікування молнупіравіром викликало швидке полегшення перебігу захворювання, а також було пов'язане зі значним покращенням показників кількості тромбоцитів, лейкоцитів, зокрема нейтрофілів і лімфоцитів, а також поліпшенням функції печінки та нирок. Окрім того, противірусна терапія супроводжувалася зниженням маркерів запального процесу, як-от С-реактивний білок і феритин. Автори дослідження вважають, що завдяки противірусній дії молнупіравір чинить вторинний протизапальний ефект.

У 18 пацієнтів розвинулися легкі побічні ефекти після противірусного лікування, найчастішим з яких була діарея (50%). Проте жодна із цих подій не потребувала медичної допомоги чи госпіталізації.

У висновку зазначається, що учасники, які отримували молнупіравір, хоча й належали до категорії високого ризику, продемонстрували раннє клінічне покращення, відсутність потреби в госпіталізації та низький рівень побічних ефектів.

## Молнупіравір є безпечним для пацієнтів із супутніми захворюваннями

Свій досвід застосування молнупіравіру опублікували фахівці з клініки університету Фоджіа в Італії [7]. У серії клінічних спостережень призначили молнупіравір загалом 74 хворим. Середній вік популяції становив 72,3 року. Найчастішими симптомами COVID-19 у цих осіб були гарячка, кашель і фарингодинія. 70 пацієнтів вакцинувалися за пів року до позитивного результату тесту на SARS-CoV-2. Всі учасники мали ті або інші супутні захворювання чи фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19. Так, у 17 хворих лікування молнупіравіром було призначене через тяжке захворювання легень (у 10 з них діагностували ідіопатичний легеневий фіброз). У 39 пацієнтів коронавірусна хвороба розвинулася на тлі серцево-судинних захворювань. Ще 9 осіб мали імунодефіцитні стани, 8 – неконтрольований цукровий діабет, 7 – ожиріння.

Найголовнішим результатом є те, що у всіх хворих, які приймали молнупіравір, спостерігали регрес симптомів під час спостереження. Середній час до негативного результату контрольного мазка з носоглотки становив 12 днів. Жоден пацієнт не був госпіталізований та не мав інших наслідків коронавірусної інфекції, навіть незважаючи на те, що обстежена популяція була старшою і мала більше супутніх захворювань, ніж інші хворі, котрі проходили лікування іншими доступними противірусними препаратами.

Жоден пацієнт не скаржився на побічні ефекти, пов'язані з прийомом молнупіравіру. Крім того, досвід показує, що молнупіравір є прийнятнішим для хворих із супутніми захворюваннями порівняно з іншими схваленими противірусними препаратами через відсутність лікарських взаємодій та потреби в корекції дози.

Отже, автори зазначили, що молнупіравір є безпечним і добре переноситься особами з високим ризиком прогресування до тяжкої форми COVID-19. Згідно з результатами дослідження, молнупіравір може призвести до зниження ризику практично на 100%, особливо в поєднанні з вакцинацією.

## Молнупіравір у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію

З 18 січня по 31 березня 2022 р. у клініці трансплантології та нефрології Варшавського медичного університету проводилося проспективне обсерваційне дослідження молнупіравіру [8]. Мета полягала в оцінці ризику госпіталізації та смерті серед пацієнтів із високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19, які отримували лікування цим противірусним засобом. До дослідження залучали особливо уразливі групи пацієнтів – тих, котрі перенесли трансплантацію органів, а також із хронічною хворобою нирок. Згідно з місцевими джерелами, на момент проведення дослідження омікрон (B.1.1.529) був домінуючим варіантом SARS-CoV-2 з показником >70% інфікованих у всіх регіонах країни.

Негоспіталізовані пацієнти із симптомами COVID-19 тривалістю до 5 днів отримували молнупіравір за рішенням лікуючого лікаря після підтвердження інфекції SARS-CoV-2. Загалом було набрано 107 хворих, середній вік яких становив 53,7 року. Повний курс вакцинації проти SARS-CoV-2 пройшли 83 пацієнти (77,6%). У 43,9% учасників виявили два фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19, три фактори – у 26,1% пацієнтів, чотири фактори – у 18,7% хворих. Переважним фактором ризику було імуносупресивне лікування, яке отримували 67,3% учасників, 42,8% мали хронічну хворобу нирок. Серед 72 пацієнтів з ослабленим імунітетом 71 був реципієнтом солідних органів. Більшість реципієнтів (n=58) отримували потрійну імуносупресивну терапію – стероїди, мікофенолату мофетил і такролімус.

Лікування молнупіравіром розпочинали впродовж 5 днів (включно) після появи симптомів COVID-19 і продовжували протягом 5 днів поспіль у дозі 800 мг з інтервалом 12 год. Побічні ефекти спостерігалися у 28,0% пацієнтів, найчастіше це були нудота та біль у животі. Жоден побічний ефект не призвів до припинення терапії. Загалом госпіталізації потребували 15 хворих (14%). Під час спостереження 3 особи померли. Всі смерті вважалися пов'язаними з ускладненнями COVID-19. Вік >65 років, серцева недостатність та ішемічна хвороба серця показали достовірну кореляцію з тяжким перебігом COVID-19. За результатами дослідження, молнупіравір є безпечним засобом лікування COVID-19 і може бути препаратом вибору для терапії, навіть для хворих з ослабленим імунітетом і тих, хто має пізні стадії хронічної хвороби нирок або печінки.

**Отже, дослідження, проведені впродовж 2020-2022 рр. у різних європейських країнах, підтвердили ефективність та безпеку противірусної терапії молнупіравіром у широкого кола пацієнтів із різними факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19, зокрема в хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, легеневим фіброзом, імунодефіцитом. Клінічна користь терапії молнупіравіром відзначалася у вигляді швидкого полегшення симптомів та скорочення часу до елімінації вірусу з крові, при цьому частота і виразність побічних явищ були прийнятними навіть у найуразливіших пацієнтів похилого віку.**

## Застосування Молнупіравіру в Україні

Українські лікарі первинної ланки у 2022 р. також мали змогу оцінити ефективність лікування препаратом Молнупіравір в умовах реальної клінічної практики, адже МОЗ закупило 300 тис. упаковок іще на початку 2022 р. Препарат був розподілений по закладам надання первинної медичної допомоги. Для українських пацієнтів Молнупіравір доступний на безоплатній основі. Станом на 30.11.2022, за даними сайту https://bi.medzakupivli.com, уже призначено 159 тис. упаковок препарату, що свідчить про великий досвід застосування та високу довіру українських спеціалістів.

Список літератури знаходиться в редакції.

*Підготував* ***Ігор Петренко***

# ФОРСАНЕК®

## форсуй лікування болю та запалення

- Швидка та тривала сила дії[1, 2**]
- Зручне застосування – один раз на добу[1]
- Безпечніший за традиційні НПЗЗ щодо впливу на ШКТ[3]

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ ДОВЕДЕНО*

** Початок аналгезуючої дії вже через 28 хвилин (згідно з інструкцією).

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Коксиби. Код АТХ М01А Н05.

**Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозивному спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Активна пептична виразка або активна шлунково-кишкова кровотеча. Бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти чи НПЗЗ. Період вагітності або годування груддю. Тяжкі порушення функції печінки, нирок. Вік пацієнта до 16 років. Запальні захворювання кишечника. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Артеріальна гіпертензія, при якій показники артеріального тиску постійно перевищують 140/90 мм рт. ст. і недостатньо контролюються. Діагностована ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання. **Побічні реакції.** Розлади метаболізму і харчування: набряки/затримка рідини. *З боку серця:* відчуття серцебиття, аритмія. *З боку судинної системи:* артеріальна гіпертензія; порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз. *З боку органів дихальної системи:* бронхоспазм. *З боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі, гастрит. *З боку гепатобіліарної системи:* підвищення АЛТ, АСТ. Селективні інгібітори ЦОГ-2 були пов'язані зі збільшенням ризику виникнення серйозних артеріальних тромботичних подій, включаючи інфаркт міокарда та інсульт.

Наведені нижче дослідження проводилися щодо діючої речовини препарату.

1.Інструкція для медичного використання препарату Форсанек 60 мг, 90 мг, 120 мг. 2.Malmstrom K,et al. Clin J Pain. 2004 May-Jun;20(3):147-55. (Тривалість анальгезуючого ефекту, складала >24 годин для еторикоксибу, 20,8 години для напроксену натрію, 3,6 години для ацетамінофену/кодеїну і 1,6 години для плацебо). 3.Ramey DR, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. Curr Med Res Opin. 2005 May;21(5):715-22.

*Оригінальному препарату еторикоксибу (досьє лікарського препарату Форсанек. data on file).

Зображення таблетки є художнім образом і відрізняється від оригіналу.

**Виробник:**
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
**www.kusum.ua**

**Офіційний дистриб'ютор:**
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
**www.kusum.ua**

# Еторикоксиб: ефективність і безпека використання при остеоартриті

**Остеоартрит (ОА) є найпоширенішим прогресуючим захворюванням опорно-рухового апарату, на яке страждають понад 250 млн осіб у світі. Розповсюдженість ОА демонструє тенденцію зростати. Захворювання має складну, гетерогенну та лише частково вивчену етіологію. Нині ОА розуміють як комплексну патологію, за якої спостерігаються руйнування хряща між кістками, ремоделювання кісток і запалення суглобів. Це спричиняє зниження рухливості, розвиток больового синдрому, втрату функції суглоба та значне погіршення якості життя пацієнта.**

Є багато варіантів симптоматичної терапії ОА, як-от аналгетики (опіоїдні та неопіоїдні), традиційні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), симптом-модифікувальні засоби повільної дії та ліки для місцевого застосування.

Спеціалісти міжнародних профільних організацій рекомендують НПЗП як препарати першої лінії для короткочасної терапії стійкого болю в пацієнтів з ОА, котрі не мають високого ризику серцево-судинних розладів. Зокрема:

• в настановах **Американської академії хірургів-ортопедів**, опублікованій у 2013 р., позитивну рекомендацію до використання отримали 3 групи препаратів – пероральні та топічні форми НПЗП, а також опіоїдні знеболювальні засоби. Експерти рекомендували використання НПЗП у симптоматичному лікуванні ОА колінного суглоба як терапії першої лінії (Jevsevar D.S., 2013);

• в настановах **Американської колегії ревматологів** (2020) НПЗП (пероральні та топічні) рекомендовано для початкового фармакологічного лікування ОА (Kolasinski S.L., 2019);

• в документі, присвяченому рекомендованому плану лікування ОА, що був оприлюднений спеціалістами **Міжнародного товариства дослідження остеоартриту** (2019), пероральні форми НПЗП рекомендовані для лікування стійкого болю (Bannuru R.R., 2019);

• в рекомендаціях щодо короткочасної терапії, наведених у настановах **Європейського товариства з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату** (2019), НПЗП також рекомендовані як препарати першого ряду. Для довготривалого лікування у цьому документі, на відміну від попередніх, вказані симптом-модифікувальні лікарські засоби повільної дії (Bruyère O., 2019; Arden N.K., 2019).

## Еторикоксиб – ефективний селективний НПЗП

НПЗП, котрі широко використовуються для купірування болю, асоціюються з підвищеним ризиком негативного впливу на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) через пригнічення ними ферменту ЦОГ-1, тому сьогодні перевагу віддають застосуванню високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 із незначним ризиком серцево-судинних ускладнень.

Добре відомим представником останніх є еторикоксиб, ефективність і безпека якого були підтверджені чималою кількість рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Слід зазначити, що еторикоксиб здатний долати гематоенцефалічний бар'єр, проникати в спинномозкову рідину та пригнічувати синтез PGE2, забезпечуючи аналгезію за центральним механізмом (Renner B. et al., 2010). Відтак, еторикоксиб чинить подвійну аналгетичну дію за рахунок пригнічення як центрального, так і периферичного механізмів формування болю.

За даними Кокранівського огляду 350 досліджень за участю загалом 45 тис. пацієнтів (Moore R.A. et al., 2011), еторикоксиб у дозі 120 мг за своєю аналгетичною дією поступався лише комбінації наркотичного аналгетика оксикодону (10 мг) із парацетамолом (500 мг).

Дослідники з Австралії під керівництвом P. Moss (2017) вивчали ефективність прийому еторикоксибу (60 мг/день упродовж 14 діб) у пацієнтів з ОА. Автори констатували, що така терапія забезпечила суттєве покращення низки функціональних показників опорно-рухового апарату та рівня самооцінки болю. Показник болю, оцінений за допомогою індекса вираженості ОА WOMAC, покращився на 30,7% за 14 днів, індекс механічної гіпералгезії – на 32,6%; біль під час рухових завдань зменшився на 32,6% (p<0,001) (рис. 1).

Схоже дослідження було проведено (Huang W.- N., Tsa T.K., 2018) за участю пацієнтів старечого віку (79-96 років) з ОА та недостатньою відповіддю на попереднє застосування традиційних НПЗП або опіатів протягом 4 тижнів. Після 4-тижневого курсу прийому еторикоксибу в дозі 60 мг/добу пацієнти відзначили значне зменшення суглобового болю (в 4,5 рази, оцінка за WOMAC; p<0,001), покращення функції суглобів (у 2 рази, оцінка за WOMAC; p=0,020), зменшення скутості в суглобах (у 2 рази, оцінка за WOMAC; p=0,068), а також значуще поліпшення якості життя (за TSQM). Водночас лікування еторикоксибом характеризувалося хорошою переносимістю та високим профілем безпеки.

Ці висновки підтверджуються результатами роботи Arendt-Nielsen і співавт. (2016), які досліджували еторикоксиб протягом тривалішого періоду та виявили зменшення нейропатичного болю (на 22%) і модулювання порогів болю від тиску (p=0,012 для локалізованої сенсибілізації; p=0,025 для поширеної сенсибілізації) в пацієнтів з ОА. Вчені констатували, що еторикоксиб позитивно впливав на центральні механізми модуляції болю, зменшував його вираженість і покращував функцію суглобів при ОА. На думку авторів цього дослідження, на центральний механізм дії препарату вказує той факт, що зменшення тимчасової сумації болю було асоційоване з вищою ефективністю еторикоксибу.

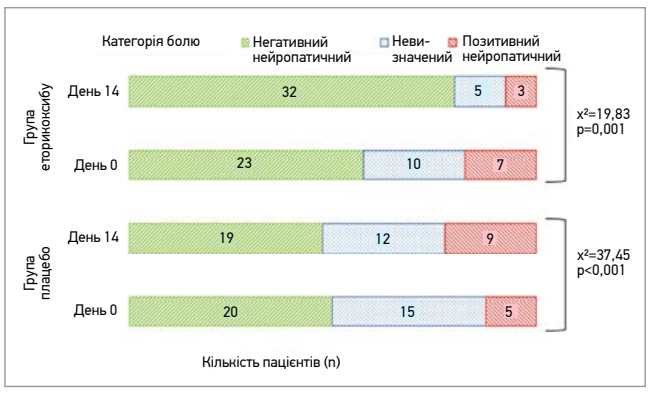



**Рис. 1. Зміни за опитувальником PainDETECT з дня 0 на день 14 в учасників, які отримували плацебо, порівняно з учасниками групи активного лікування (n=40 у кожній групі) (Moss P. et al., 2017)**

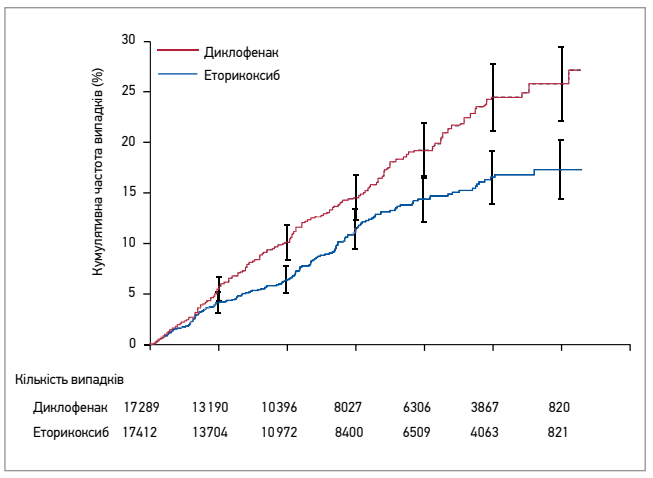



**Рис. 2. Кумулятивна частота клінічних побічних ефектів із боку верхніх відділів ШКТ на тлі лікування еторикоксибом і диклофенаком (Laine L. et al., 2007)**

## Хондропротекторна дія

Останнім часом увагу вчених привернула роль трансформуючого фактора росту-β (TGF-β) та фактора росту нервів (NGF) у патогенезі ОА. TGF-β можна назвати хондропротекторним цитокіном, оскільки він знижує експресію та секрецію колагеназ (Hui T. et al., 2001). Своєю чергою, NGF – це білок, який сприяє зростанню аксонів, активації периферичних нейронів і бере участь у виникненні больової сенсибілізації (McKelvey O. et al., 2013). Підвищений рівень NGF спостерігається в синовіальній рідині пацієнтів із запальними або дегенеративними ревматичними захворюваннями, в тому числі ОА (Seidel et al., 2010). У ході нещодавнього дослідження (Wen Z.-H., 2019) шляхом імуногістохімічного вимірювання експресії TGF-β1 та NGF у суглобовому хрящі оцінювався вплив еторикоксибу на розвиток ОА та ноцицепцію в щурів. Дослідники виявили, що у тварин, котрі отримували препарат, спостеріглися значно нижчий ступінь дегенерації хряща, послаблення експресії NGF і збільшення експресії TGF-β у хрящі (p<0,05), ураженому ОА; це проявлялося послабленням проявів ноцицептивної поведінки. Висновки зазначеного дослідження свідчать про те, що еторикоксиб може чинити не лише знеболювальний, а й хондропротекторний вплив.

## Безпека

Добре відомо, що прийом НПЗП асоціюється з підвищенням ризику розвитку шлунково-кишкових порушень, а селективність до ЦОГ-2 підвищує ризик серцево-судинних уражень. Досліджуючи механізми дії еторикоксибу, вчені довели, що в здорових осіб інгібування синтезу простагландинів у слизовій оболонці шлунка суттєво не відрізняється від такого для плацебо (Dallob et al., 2003); це свідчить про низький ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень. Декілька досліджень були присвячені порівнянню безпеки й ефективності еторикоксибу та інших інших НПЗП. Так, S.P. Curtis і співавт. (2005) встановили, що в пацієнтів з ОА прийом еторикоксибу (30 мг, 60 мг та 120 мг) 1 раз на добу забезпечував клінічний ефект, подібний до такого диклофенаку, і зберігався до 52 тижнів. Водночас пацієнти в групі еторикоксибу відчували менше симптомів розладу ШКТ під час дослідження. Більша частка пацієнтів у групі диклофенаку припинила лікування через порушення з боку ШКТ.

L. Laine та співавт. (2007) провели об'єднаний аналіз подвійних сліпих рандомізованих досліджень, у яких порівнювали гастроінтестинальну та кардіоваскулярну безпеку тривалого лікування еторикоксибом (60 або 90 мг/день) і диклофенаком (150 мг/день) у 34 701 пацієнта з ОА або ревматоїдним артритом на тлі застосування інгібіторів протонної помпи. Загалом побічні ефекти з боку верхніх відділів ШКТ спостерігалися значно рідше при застосуванні еторикоксибу, ніж при прийомі диклофенаку (ВР 0,69; 95% ДІ 0,57-0,83; p=0,0001) (рис. 2). При цьому ризик неускладнених шлунково-кишкових подій при застосуванні еторикоксибу виявився майже удвічі нижчим порівняно з таким диклофенаку (ВР 0,57; 0,45-0,74; p<0,0001). Частота кардіоваскулярних ускладнень майже не відрізнялася між групами. Отже, ризик виникнення серцево-судинних подій, пов'язаних із застосуванням еторикоксибу, не перевищує відповідний показник при прийомі таких неселективних НПЗП, як диклофенак.

## Висновки

**Наведені вище дані свідчать про те, що еторикоксиб може бути оптимальним варіантом знеболення в пацієнтів з ОА, оскільки на тлі високої аналгетичної ефективності є порівняно безпечним і має доведені хондропротекторні властивості. Втім, висока вартість оригінального еторикоксбу може обмежувати його широке застосування. В такому випадку слід звернути увагу на високоякісні генерики еторикоксибу. Наразі єдиним генериком еторикоксибу з доведеною біоеквівалентністю оригінальному препарату на вітчизняному фармацевтичному ринку є препарат Форсанек компанії Kusum Healthcare Pvt Ltd. Форсанек випускається у вигляді таблеток по 60, 90 та 120 мг. У пацієнтів з ОА прийом еторикоксибу в дозі 60 мг 1 раз на добу забезпечує значне полегшення болю. Позитивний ефект спостерігається вже на другий день лікування і зберігається протягом періоду лікування (до 52 тижнів). Форсанек здатен значно посилювати знеболювальний ефект за неефективності традиційних НПЗП. Препарат не пригнічує синтез простагландинів шлунка і тому має високий профіль безпеки щодо ШКТ при зіставних з іншими НПЗП серцево-судинних ризиках. За рахунок збільшення рівня експресії TGF-β у хондроцитах еторикоксиб запобігає руйнуванню суглобового хряща. Препарат переважно добре переноситься пацієнтами, в тому числі особами похилого віку, що має важливе значення при виборі терапії ОА.**

*Підготувала* ***Юлія Котикович***

# ВІСНИК
## online

щомісячний дайджест
для лікарів

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

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

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал

Видавничий дім «Здоров'я України»

Health-ua.com

«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, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

**Г.М. Бутенко,** д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

**Б.М. Венцківський,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

**Ю.В. Вороненко,** д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

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

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

**Д.Д. Іванов,** д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

**В.М. Коваленко,** д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

**В.В. Корпачев,** д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

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

**Ю.М. Мостовой,** д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**В.І. Паньків,** д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань 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 відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології 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»

**І.М. Трахтенберг,** д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

**М.Д. Тронько,** д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент 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, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

**В.І. Цимбалюк,** д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

**В.П. Черних,** д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

**Засновник – Ігор Іванченко**
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272
**Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar**

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**

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

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

**Адреса для листування**
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «РЕАЛ ПРІНТ»,
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 27, оф. 10.
Підписано до друку: січень 2023 р.
Замовлення № 1902223. Тираж **28 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

# ЗМІСТ

## АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

**Аналіз ефективності цефдиніру в лікуванні гострого гнійного остеомієліту в дітей**
**Т.В. Марушко, Т.В. Куріліна, С.А. Якимович ..... 18-19**

**Сучасний підхід до лікування негоспітальної пневмонії**
**В.І. Березняков ..... 20-21**

**Глобальні клінічні настанови з лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин ..... 22-23**

**Нові дані про роль бактеріальної інфекції в етіології захворювань нижніх дихальних шляхів**
**Л.І. Конопкіна ..... 24**

## РЕВМАТОЛОГІЯ

**Еторикоксиб: ефективність і безпека використання при остеоартриті ..... 5**

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Новини МОЗ ..... 12, 31**

## КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

**Міжнародні стандарти лікування коронавірусної хвороби. Молнупіравір – досвід застосування в реальній практиці ..... 3**

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Шлунково- та кишковорозчинна форми ацетилсаліцилової кислоти: порівняння ефективності, біодоступності та впливу на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту ..... 11-12**

**Сучасні підходи до лікування пацієнтів із гострими респіраторними вірусними інфекціями ..... 28-29**

## НЕВРОЛОГІЯ

**Сучасні підходи до лікування спастичності: який міорелаксант обрати?**
**Т.І. Насонова ..... 8-9**

## КАРДІОЛОГІЯ

**Патогенез гострого коронарного синдрому в сучасних умовах**
**О.М. Пархоменко ..... 13**

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

**Підвищення обізнаності лікарів загальної практики – сімейної медицини про екзокринну недостатність підшлункової залози за допомогою опитувальника PEI-Q**
**І.М. Скрипник, О.О. Бондаренко, М.М. Карімов та ін. ..... 15-16**

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

**Причини пізнього виявлення ВІЛ-інфекції серед осіб, які зверталися до закладів охорони здоров'я**
**Т. Кірьязова, О. Макаренко, Я. Лопатіна та ін ..... 26-27**

## ОРФАННІ ХВОРОБИ

**Складнощі діагностики спадкового ангіоневротичного набряку в разі клінічного поліморфізму його проявів**
**Л.В. Забродська ..... 32-33**

**Т.І. Насонова,** д.м.н., професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Сучасні підходи до лікування спастичності: який міорелаксант обрати?

Т.І. Насонова

**Міорелаксанти становлять гетерогенну групу лікарських засобів різної хімічної структури, які об'єднані здатністю знижувати тонус скелетних м'язів. Застосовуються для лікування спастичності при захворюваннях і травмах ЦНС, а також при міофасціальних больових синдромах, наприклад люмбалгії. Серед різноманіття молекул і торгових назв іноді важко зробити вибір. В ідеалі потрібно, щоб препарат працював швидко, забезпечував патогенетичну дію, полегшував або принаймні не ускладнював реабілітацію, не чинив седативного ефекту та не пригнічував гемодинаміку. Але через прямий вплив на структури ЦНС жодна молекула цього класу не позбавлена побічних ефектів.**

Вибір ускладнюється наявністю в багатьох міорелаксантів великого переліку небажаних взаємодій з іншими ліками, зокрема з препаратами центральної дії, антидепресантами, які досить часто застосовуються для лікування тих самих захворювань і станів. На амбулаторному візиті не вистачає часу детально зібрати анамнез і з'ясувати всю супутню терапію, яку приймає пацієнт. А тим часом наслідки міжлікарських взаємодій можуть бути загрозливими, аж до розвитку серотонінового синдрому, психотичних розладів, пригнічення життєво важливих функцій. У будь-якому разі спастичність не можна залишати без лікування, оскільки цей стан не лише обтяжливий і болісний для пацієнта, а й може звести нанівець реабілітаційні зусилля та призвести до інвалідності.

Після інсульту або травми, що ушкоджує верхні мотонейрони, слабкість і втрата моторних навичок виникають одразу. Іншими негайними ознаками можуть бути гіпотонія і втрата або зниження глибоких сухожильних рефлексів, відомі як **негативні ознаки** синдрому верхнього мотонейрона (СВМН). Дещо пізніше з'являються ознаки гіперактивності м'язів: спастичність, посилені глибокі сухожильні рефлекси, клонус, симптом Бабінського, позитивна опорна реакція, коконтракція (одночасна активація м'язів-антагоністів навколо суглоба), спастична дистонія та пов'язані реакції, відомі як **позитивні ознаки** СВМН [2].

Отже, спастичність є одним із проявів СВМН, яку слід розглядати в контексті інших рухових і сенсорних феноменів. Спастичність може бути безпосередньою причиною болю. Слід враховувати, що розтягнення скороченого м'яза може спричинити ушкодження м'язових волокон з подальшим виділенням речовин, здатних збуджувати м'язові ноцицептори. Зв'язок між спастичністю та болем стає більш тісним, оскільки біль посилює спастичність, замикаючи хибне коло та поглиблюючи дезадаптацію [2].

## Спастичність як наріжний камінь реабілітації

Карло Тромпетто та співавт. вважають спастичність недооціненим ключем до реабілітації пацієнтів із СВМН і пояснюють свою думку двома моментами [2]. Перший момент стосується основної ознаки спастичності, тобто посилення рефлексу розтягування м'язів. Це явище опосередковується декількома спінальними механізмами: від денервaційної надчутливості α-мотонейронів до зниженої збудливості як постсинаптичних, так і пресинаптичних гальмівних ланцюгів, які контролюють рефлекс розтягування. Ці механізми відображають аномальну адаптацію нейронних ланцюгів на спінальному рівні після ураження верхнього моторного нейрона. **Постактиваційна депресія**, навпаки, є феноменом, який контролює збудливість рефлексу розтягування, що діє на спінальному рівні незалежно від супраспінального контролю. Це відображає внутрішню мембранну властивість аферентних волокон Ia, яка не залежить від впливу центрів головного мозку. В пацієнтів із СВМН постактиваційна депресія зменшується при іммобілізації кінцівок, яка, своєю чергою, зумовлена парезом та іншими негативними ознаками. **Це має фундаментальне значення, оскільки пасивна мобілізація кінцівок може відновити постактиваційну депресію, зменшуючи і навіть запобігаючи спастичності, що підтверджено нещодавніми дослідженнями за участю людей [3].** Другий момент полягає у тому, що спастичність не є єдиною причиною гіпертонусу м'язів у пацієнтів із СВМН. Іммобілізація призводить до контрактури м'язів, що робить значний внесок у гіпертонус. Окрім того, м'язовий фіброз та інші компоненти м'язової контрактури можуть навіть збільшити спастичність через надмірну активацію аферентів веретена під час подовження м'яза. **Отже, м'язовим скороченням можна запобігти та лікувати їх шляхом тривалого розтягування м'язів [4].**

У пацієнтів із СВМН слабкість робить уражені м'язи нерухомими. Іммобілізація в скороченому положенні призводить до контрактури м'язів, що є причиною внутрішнього гіпертонусу. Водночас іммобілізація м'язів пригнічує постактиваційну депресію, яка є ключовим механізмом запобігання розвитку спастичності.

**Отже, в пацієнтів із СВМН мобілізація уражених кінцівок і запобігання тривалому скороченому положенню уражених м'язів є, імовірно, найважливішими реабілітаційними заходами для запобігання та лікування гіпертонусу м'язів.**
**На додачу до фізіотерапії з регулярними індивідуалізованими програмами розтягнення м'язів, позиціонуванням кінцівок, застосуванням корсетів і бандажів, важливе значення в лікуванні спастичності та пов'язаного з нею болю має застосування міорелаксантів.**

## Тіоколхікозид

Серед класичних молекул міорелаксантів виокремлюють тіоколхікозид, який має патогенетичний вплив на механізми розвитку спастичності, болю, при цьому він **практично позбавлений седативного ефекту** [5, 6]. Тіоколхікозид є напівсинтетичним похідним колхікозиду – природного глюкозиду, який міститься в рослині *Gloriosa superba*. Використовується в клінічній практиці понад 35 років як міорелаксант, протизапальний і знеболювальний засіб [7].

В Україні тіоколхікозид представлений, зокрема, компанією «Уорлд Медицин» під назвою Мускомед. Це єдиний препарат тіоколхікозиду, доступний у трьох лікарських формах – капсулах для перорального прийому, розчині для ін'єкцій, а також у формі крему для місцевого застосування.

Тіоколхікозид взаємодіє з рецепторами гамма-аміномасляної кислоти типу А (ГАМК-АР), а також зі стрихнінчутливими рецепторами гліцину в ЦНС [5, 6]. Тривалий час вважалося, що тіоколхікозид діє як агоніст ГАМК-АР, викликає депресію ЦНС, що, своєю чергою, спричиняє розслаблення скелетних м'язів. Зниження активності задніх рогів спинного мозку зменшує ризик центральної сенситизації та розвитку невропатичного болю. Згодом було доведено експериментально, що тіоколхікозид діє також як антагоніст рецептора ГАМК-А, що може пояснювати міорелаксувальний ефект на супраспінальному рівні, через систему низхідних інгібіторних шляхів. Окрім того, на різних рівнях нервової системи спостерігається гліциноміметична дія тіоколхікозиду, що також може сприяти міорелаксації [7].

Завдяки цим властивостям тіоколхікозид впливає на м'язові спазми **як місцевого, так і центрального походження**, що можуть виникати при ревматологічних захворюваннях, після травм спинного мозку, інсультів. Окрім того, тіоколхікозид чинить знеболювальний та протизапальний ефекти, що має не лише симптоматичне, а й **патогенетичне значення** при лікуванні спастичності [5, 6].

## Клінічні дані

Два багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження підтвердили ефективність і безпеку тіоколхікозиду при лікуванні болю в нижній частині спини [8, 9]. Біль у попереку – поширений стан серед населення середнього віку, зазвичай пов'язаний із м'язовим спазмом, який відповідає за виникнення болю, а також за його стійкість. Прийом 4 мг тіоколхікозиду 2 р/день протягом 5 днів забезпечував ефективне та безпечне лікування пацієнтів із гострим болем у попереку, що супроводжується м'язовим спазмом [8].

Ефективність тіоколхікозиду порівняно з тизанідином оцінювали в рандомізованому дослідженні у 60 пацієнтів віком від 18 до 65 років із клінічним діагнозом м'язового спазму, пов'язаного з болем у попереку [10]. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) виразності болю в спокої, ВАШ для оцінки втомлюваності, сонливості, запаморочення та пильності використовувалися для самооцінки ефективності та безпеки лікування. Також оцінювали рухливість, виразність м'язового спазму та споживання аналгетиків. Обидві групи продемонстрували стійке полегшення симптомів, проте в групі тіоколхікозиду були досягнуті статистично значно кращі результати протягом 7 днів лікування за показниками як ефективності, так і переносимості.

Вплив тіоколхікозиду на психомоторні показники спеціально оцінювали в пацієнтів із гострим болем у попереку порівняно з тизанідином. За ВАШ і психометричними тестами реєстрували втомлюваність, сонливість, запаморочення та пильність. Установлено, що тіоколхікозид щонайменше є таким самим ефективним, як і тизанідин, щодо полегшення болю та спазму, але на відміну від тизанідину він **не чинить седативного ефекту** [11].

## Додаткові властивості

Нові дослідження відкрили перспективу застосування тіоколхікозиду як протипухлинного засобу. Встановлено, що тіоколхікозид є потужним інгібітором активації ядерного фактора транскрипції каппа-В (NF-κB) і виявляє антипроліферативну, проапоптотичну та протизапальну дії. В експериментах *in vitro* тіоколхікозид пригнічує проліферацію клітин лейкемії, мієломи, плоскоклітинної карциноми, раку товстої кишки та нирок [12]. Ще одним новим ефектом тіоколхікозиду є профілактика втрати хрящової і кісткової тканини. Це ґрунтується на даних, які показали, що тіоколхікозид пригнічує остеокластогенез, індукований рецепторним активатором ліганду NF-κB, шляхом інгібування каскаду запалення [13].

## Безпека

**Застосування багатьох міорелаксантів центральної дії, як-от циклобензаприн, толперизон, баклофен, обмежене виразним седативним ефектом, а також пригніченням гемодинаміки. Крім того, при застосуванні циклобензаприну можливий розвиток потенційно небезпечного для життя серотонінового синдрому. Натомість в інструкції для медичного застосування препарату Мускомед зазначено, що цей лікарський засіб не чинить курареподібної дії, не викликає паралічу та не впливає на серцево-судинну і дихальну системи. Електроенцефалографічні дослідження показали, що тіоколхікозид та його головний метаболіт не спричиняють седативного ефекту.**

Перелік протипоказань до застосування препарату Мускомед досить стислий: підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; в'ялий параліч, м'язова гіпотонія; вагітність; період годування груддю; дитячий вік до 16 років.

Оскільки тіоколхікозид діє як антагоніст ГАМК у ЦНС, при його застосуванні можливий розвиток епілептичних нападів, але це більшою мірою стосується пацієнтів, які страждають на епілепсію або на захворювання, що супроводжуються ризиком виникнення судом.

Згідно з даними доклінічних досліджень, один із метаболітів тіоколхікозиду SL59.0955 гіпотетично може спричиняти анеуплоїдію (зміну кількості хромосом у клітинах, що діляться). Анеуплоїдія вважається фактором ризику тератогенності. Через це в 2014 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) обмежило використання тіоколхікозиду. Нещодавно Каплан і співавт. оцінили результати 48 вагітностей, пов'язаних у часі з лікуванням тіоколхікозидом [14]. Зі 42 вагітностей із застосуванням препарату в I триместрі 31 закінчилася народженням живих дітей, 4 – викиднем, а 7 – плановим перериванням. Серед народжених дітей 26 мали нормальний розвиток, у решти зафіксовано 2 великі та 3 незначні вроджені вади розвитку. **Ці результати та попередні серії випадків у сукупності зміцнюють думку про те, що тіоколхікозид навряд чи є значним тератогеном. Звіт ЕМА за 2014 р. має бути переглянуто, щоб відмінити цей висновок; так вважають автори дослідження, але поточні обмеження на використання мають залишатися доти, доки не буде доступна детальніша інформація про безпеку [14].**

**Мускомед, як і всі інші лікарські засоби, потрібно приймати за схемою, яка регламентована в інструкції для медичного призначення, а саме – 8 мг кожні 12 год (16 мг/добу). Тривалість лікування не має перевищувати 7 днів поспіль у разі перорального застосування. За внутрішньом'язового введення максимальна доза не має перевищувати 4 мг кожні 12 год упродовж 5 днів.**

Міжлікарські взаємодії слід обов'язково враховувати при застосуванні таких міорелаксантів, як тизанідин, толперизон, циклобензаприн, баклофен. Їхні метаболічні шляхи через спільні ферменти системи цитохрому (CYP1A2, CYP2D6) перетинаються з антидепресантами, деякими антибіотиками, антиаритмічними засобами, іншими препаратами центральної дії. На практиці важко зібрати повний і точний лікарський анамнез, а спрогнозувати наслідки міжлікарських взаємодій взагалі неможливо, тому перевагу краще віддавати препаратам без взаємодії з ферментами системи цитохрому.

Інформація щодо взаємодій тіоколхікозиду з іншими ліками відсутня. Ймовірно, тому що ця молекула не метаболізується ферментами системи цитохрому печінки. Метаболіти тіоколхікозиду після глюкуронізації здебільшого виводяться з калом (79%) та сечею (20%). Цим тіоколхікозид вигідно відрізняється від толперинозу і тизанідину з їхніми переліками численних міжлікарських взаємодій.

## Висновки

**Тіоколхікозид (Мускомед) – класичний і добре вивчений міорелаксант, котрий завдяки подвійному механізму дії впливає на спастичність як центрального, так і периферичного походження при різних неврологічних захворюваннях і травмах. Раціональність вибору тіоколхікозиду обґрунтована відсутністю седативного ефекту та міжлікарських взаємодій через ферменти системи цитохрому. Три лікарські форми препарату Мускомед (розчин для ін'єкцій, капсули та крем) дозволяють індивідуально підібрати терапію кожному пацієнту з урахуванням його потреб і місця проведення лікування.**

Список літератури знаходиться в редакції.

*Маленькі сердечка*
*для активних сердець*

30
таблеток

# КАРДіОМАГНіЛ

## АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ

## Ацетилсаліцилова кислота

## Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг

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

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

acino

UA-MAGN-PUB-012023-063

# Шлунково- та кишковорозчинна форми ацетилсаліцилової кислоти: порівняння ефективності, біодоступності та впливу на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту

**Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є одним із найстаріших і найпоширеніших препаратів. До 70-х років минулого сторіччя АСК використовувалася здебільшого як протизапальний і знеболювальний засіб, але завдяки своїм антиагрегантним властивостям вона перетворилася на препарат, який широко призначається в клінічній практиці для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних і тромботичних цереброваскулярних подій.**

Згідно з рекомендаціями Американської колегії кардіологів (ACC) і Американської асоціації серця (AHA) щодо первинної профілактики серцево-судинних захворювань (2019) низькі дози АСК можуть розглядатися для профілактики атеросклеротичних серцево-судинних порушень у дорослих віком 40-70 років, які не мають підвищеного ризику кровотечі.

Як засіб вторинної профілактики атеросклеротичних серцево-судинних порушень АСК є широко рекомендованим препаратом. Фахівці ACC/AHA в настанові щодо терапії гострих коронарних синдромів без підйому сегмента ST (2014) рекомендують розпочинати прийом АСК якомога раніше перед черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ), а після ЧКВ продовжувати прийом АСК необмежений час у дозі від 81 до 325 мг/день.

Спеціалісти з Американської діабетичної асоціації (ADA) в Стандартах медичної допомоги при цукровому діабеті (2020) відзначають, що терапію низькими дозами АСК (75-162 мг/день) можна розглядати як основну стратегію первинної та вторинної профілактики у хворих на цукровий діабет 2 типу, які мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних порушень.

Відповідно до рекомендацій Незалежної групи експертів у галузі охорони здоров'я США (USPSTF) для первинної профілактики серцево-судинних захворювань особливо доцільно (рівень доказовості B) призначати низькі дози АСК дорослим віком від 50 до 59 років із 10-річним ризиком серцево-судинних захворювань, які не мають підвищеного ризику кровотечі, мають очікувану тривалість життя принаймні 10 років і готові приймати низькі дози АСК принаймні 10 років.

## Вплив низьких доз АСК на розвиток ентеропатій

Добре відомо, що використання низьких доз АСК пов'язане з підвищеним ризиком виникнення різноманітних ентеропатій, включаючи появу численних петехій, втрату ворсинок слизової кишечнику, формування ерозій і виразок. Поширеність таких уражень тонкої кишки серед пацієнтів, які довгий час приймали низькі дози АСК, становить 88,5-100% (Endo H., 2011). Ідеальною терапією цих ускладнень було би скасування препарату, однак АСК використовується в більшості випадків як антитромбоцитарний засіб і його скасування може збільшити ризик серцево-судинної/цереброваскулярної захворюваності та смертності. Зі старінням суспільства поширення використання низьких доз АСК продовжує зростати, і схильність препарату призводити до розвитку шлунково-кишкових патологій стала клінічною проблемою, що потребує уваги.

Патогенез АСК/НПЗП-ентеропатії є багатофакторним і складним. У пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), слизова оболонка тонкої кишки піддається багаторазовому впливу: спочатку місцевий вплив до та під час всмоктування препарату, потім вплив під час його системного розподілу. Така циклічна дія відіграє важливу роль у патогенезі ентеропатії, індукованої НПЗП/АСК (Davies N.M., 2000). НПЗП чинять пряму токсичну дію на ентероцити, що описується так званою гіпотезою трьох ударів (Bjarnason I., 1993):

- по-перше, препарати розчиняють ліпідний компонент фосфоліпідів на поверхні слизової оболонки, що спричиняє пряме пошкодження мітохондрій епітеліальних клітин (Somasundaram S., 2000);
- по-друге, пошкодження мітохондрій зумовлює порушення міжклітинних з'єднань зі збільшенням проникності слизової оболонки тонкої кишки;
- по-третє, слизовий бар'єр послаблюється й долається внутрішньопросвітним умістом (як-от жовчні кислоти, просвітні бактерії та продукти їхнього розпаду, харчові макромолекули й інші токсини), що призводить до запалення (Reuter B.K., 1997).

Другим важливим патогенетичним механізмом ентеропатії, спричиненої НПЗП, є системний ефект, пов'язаний із виснаженням простагландинів. Хоча спочатку вважалося, що патогенез ентеропатії пов'язаний лише з інгібуванням циклооксигенази-1 (ЦОГ-1), проведені на мишах експерименти показали, що дефіцит або інгібування ЦОГ-1 й інгібування ЦОГ-2 не є шкідливими для цілісності тонкої кишки (Sigthorsson G., 2002).

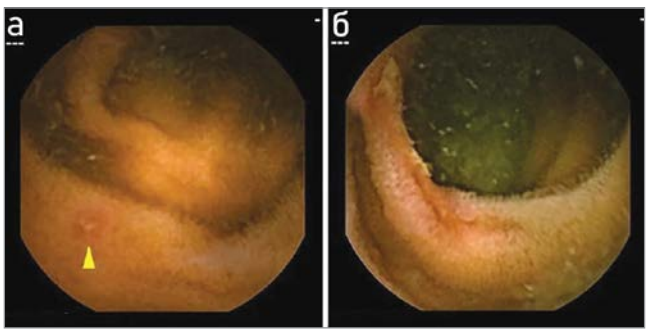



**Рис. 1. Капсульна ендоскопія – візуалізація пошкоджень слизової оболонки тонкої кишки в пацієнтів, які приймають низькі дози АСК: а) мале пошкодження слизової; б) циркулярне пошкодження слизової**

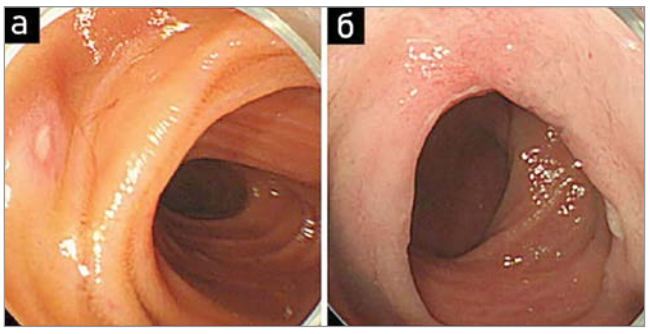



**Рис. 2. Балонна ендоскопія – візуалізація пошкоджень слизової оболонки тонкої кишки в пацієнтів, які приймають низькі дози АСК: а) ерозія тонкої кишки; б) циркулярна виразка**

## Морфологічна картина ентеропатій, спричинених прийомом низьких доз АСК

Донедавна більшість досліджень стосовно пошкоджень, спричинених АСК, були зосереджені на ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки, а потенціал низьких доз АСК зумовлювати пошкодження тонкої кишки залишався предметом дебатів. Однією з причин цього були труднощі в оцінці тонкої кишки, а спричинену АСК ентеропатію ще залишалося докладно охарактеризувати. Останні досягнення в діагностичній ендоскопії, як-от капсульна ендоскопія (КЕ) та подвійна балонна ендоскопія (Iddan G., 2000), дають змогу безпосередньо візуалізувати тонку кишку та пролили світло на її пошкодження, спричинені АСК й іншими НПЗП. Численні клінічні дослідження показали, що хронічне застосування низьких доз АСК потенційно може зумовити різноманітні тяжкі ураження тонкої кишки, включаючи ерозії, виразки та колоподібні стриктури (Endo H., 2009). Своєю чергою, ці ураження можуть бути пов'язані з такими ускладненнями, як гостра кровотеча, обструкція та прихована шлунково-кишкова кровотеча (Manetas M., 2004).

Хронічна постгеморагічна анемія та прихована кровотеча не є рідкісними ускладненнями прийому низьких доз АСК, хоча ураження слизової оболонки гастродуоденальної або товстої кишки в таких випадках часто відсутнє (Manetas M., 2004). У деяких пацієнтів у разі прийому низьких доз АСК розвиваються серйозна кровотеча без ідентифікованого джерела, залізодефіцитна анемія або навіть абдомінальні симптоми. Ці дані свідчать про те, що така терапія може призводити до пошкодження слизової оболонки тонкої кишки.

На сьогодні вже добре відомо про характеристики ураження тонкої кишки, які спостерігаються при довгостроковому використанні низьких доз АСК (Endo H., 2009; Watanabe T., 2008). Типові ендоскопічні картини в пацієнтів, які приймали низькі дози АСК, показані на рисунках 1 і 2.

Попередні звіти, в яких обговорювалися характеристики ураження тонкої кишки при довготривалому прийомі АСК, здебільшого припускали, що виразки спостерігаються переважно в дистальній частині тонкої кишки (Watari I., 2014; Endo H., 2011). Використовуючи систему оцінки Льюїса, яка може кількісно оцінити зміни слизової оболонки тонкої кишки, пов'язані з будь-яким запальним процесом (Gralnek I.M., 2008), було доведено, що пошкодження слизової оболонки мають тенденцію бути серйознішими в дистальній частині тонкої кишки (Endo H., 2011). Проте в інших дослідженнях не вдалося виявити жодної такої тенденції в анатомічному розподілі розривів слизової оболонки тонкої кишки при довготривалому прийомі АСК (Watari I., 2014). Можливо, у зв'язку з результатами КЕ в ході деяких із цих досліджень учені не відрізняли розриви слизової оболонки від інших морфологічних порушень, як-от ерозії чи виразки, щоби спростити оцінку спричиненого АСК пошкодження слизової оболонки тонкої кишки.

## Можливості профілактики розвитку ентеропатій

Для профілактики уражень тонкої кишки в пацієнтів, які отримують низькі дози АСК, важливо визначити чинники ризику їх розвитку. Стосовно ускладнень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пов'язаних із застосуванням АСК, добре відомо, що не всі пацієнти, котрі отримують низькі дози, мають еквівалентний ризик, і кілька факторів, як-от похилий вік, наявність пептичної або кровоточивої виразки в анамнезі, одночасне застосування НПЗП / інших антиагрегантів чи антикоагулянтів, наявність або відсутність тяжких супутніх захворювань і застосування високих доз АСК, впливають на ризик (Lanas A., 2007).

Було запропоновано деякі ключові стратегії для мінімізації несприятливих ефектів низьких доз АСК на верхні відділи ШКТ, як-от зменшення впливу модифікованих чинників ризику, зниження дози АСК й одночасне застосування гастропротекторних агентів, переважно інгібіторів протонної помпи (ІПП). У ході проспективного дослідження (Endo H., 2014) вчені за допомогою КЕ проаналізували стан слизової оболонки тонкої кишки в 198 пацієнтів, які постійно приймали низькі дози АСК. Одночасно з АСК для первинної або вторинної профілактики виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки учасники приймали препарати з групи ІПП або антагоністи рецепторів гістаміну-2. Виявилося, що використання ІПП (відносний ризик (ВР) 2,04; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05-3,97) й АСК із кишковорозчинною оболонкою (ВР 4,05; 95% ДІ 1,49-11,0) є незалежними чинниками ризику ентеропатій у разі довготривалого прийому АСК. Причому ураження тонкої кишки в пацієнтів, які приймали ІПП, не були дозозалежними. Під час аналізу з використанням індексу Льюїса застосування ІПП й АСК, вкритої кишковорозчинною оболонкою, було визначено як значущі чинники ризику «помірних» змін слизової оболонки з ВР 5,81 та 3,28 відповідно. Стало відомо, що супутнє застосування ІПП було пов'язане з вищим ризиком розривів слизової оболонки тонкої кишки в пацієнтів, які тривалий час приймали низькі дози АСК.

## Дві форми АСК: шлунково- та кишковорозчинна

Для уникнення пошкодження слизової оболонки шлунка, спричиненого місцевим подразненням АСК, були розроблені та широко використовуються два типи препаратів – буферизована, або шлунковорозчинна, АСК та кишковорозчинна. Буферизовані форми містять такі речовини, як карбонат кальцію, оксид магнію та карбонат магнію, котрі знижують концентрацію іонів водню в частинках АСК. Низька концентрація іонів водню збільшує розчинність препарату в шлунку, тим самим зменшуючи час контакту між АСК і слизовою оболонкою шлунка (Banoob D.W., 2002).

Кишковорозчинні форми АСК призначені для припинення розпаду препарату в кислому середовищі та проходження через шлунок без розчинення. Вважалося, що такі форми також можуть зменшити ризик розвитку пошкоджень шлунка. Сьогодні відомо, що з погляду частоти й тяжкості ушкоджень кишковорозчинна форма не надає жодних переваг перед буферизованою АСК

**Продовження на стор. 12.**

# Шлунково- та кишковорозчинна форми ацетилсаліцилової кислоти: порівняння ефективності, біодоступності та впливу на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту

**Продовження. Початок на стор. 11.**

і не мінімізує ймовірність пептичної виразки та шлунково-кишкової кровотечі (Törüner M., 2007), оскільки вплив на ризик кровотечі з верхніх відділів ШКТ є системним (de Abajo F.J., 2001).

Майже в усіх дослідженнях учені дійшли висновку, що використання АСК із кишковорозчинною оболонкою не дає додаткової користі для захисту ШКТ. Зокрема, вчені вивчали різницю в тяжкості пошкодження слизової оболонки тонкої кишки залежно від типу препарату в пацієнтів із підозрою на кровотечу з тонкої кишки (Endo H., 2012). Із 70 пацієнтів, які приймали участь у дослідженні, 15 призначили буферизовану АСК, а 55 – кишковорозчинну. Середня тривалість прийому препаратів становила 72 та 60 міс відповідно. Кількість пацієнтів із принаймні однією виразкою була значно вищою в групі учасників, які приймали АСК із кишковорозчинною оболонкою, ніж у тих, хто приймав буферизовану АСК (38,2 проти 6,7%; p=0,026). Оцінка Льюїса показала, що пошкодження слизової оболонки, спричинене АСК, було значно серйознішим у групі кишковорозчинної АСК, ніж у групі буферизованої АСК, особливо в дистальній частині тонкої кишки.

Було припущено, що пошкодження тонкої кишки зумовлено подразнювальною дією препарату. Зважаючи на цей механізм, можна пояснити, чому кишковорозчинна форма є токсичнішою для слизової оболонки тонкої кишки, ніж інші типи АСК (Endo H., 2012). У дослідженнях доктора Y. Hirata з Японії (2011) частка пацієнтів із клінічно значущою анемією, причиною якої могла бути крововтрата в тонкій кишці, зазвичай була вищою серед тих, хто приймав кишковорозчинні форми АСК (2%), а не буферизовані (0,3%). У цьому дослідженні передбачувана тонкокишкова кровотеча була діагнозом, встановленим шляхом виключення, а не прямого підтвердження джерела крововтрати.

Група американських учених відзначила, що найпоширенішою причиною припинення участі в їхньому дослідженні пацієнтами, які приймали комбінацію АСК й омепразолу, були шлунково-кишкові ускладнення (Goldstein J.L., 2016). Інші дослідження, проведені у 2008 та 2010 роках в Японії, показали, що прийом низьких доз кишковорозчинної АСК був значно пов'язаний з ураженням тонкої кишки (Shiotani A., 2010; Watanabe T., 2008).

## Порівняння ефективності та біодоступності двох форм АСК

Важливим залишається питання терапевтичної ефективності обох препаратів, їхньої біодоступності та гастропротекції. Вирішальну роль у біодоступності АСК відіграє її всмоктування. АСК – це слабка кислота, яка незначно дисоційована при pH шлунка, а отже, швидко всмоктується крізь різні його клітинні мембрани. У фізіологічних умовах ЦОГ-1 ацетилюється вже в портальній системі кровообігу, де тромбоцити дезактивуються. АСК дуже швидко (період напіврозпаду – 15-20 хв) гідролізується до саліцилової кислоти, 70-90% якої зв'язується з білками плазми. Підвищення pH кишкової рідини призводить до посилення дисоціації АСК, що сповільнює швидкість її всмоктування. Ступінь всмоктування АСК під час її розпаду в кишечнику є непередбачуваною, а її рівні в портальній системі кровообігу, ймовірно, нижчі за межу ефективності (Bultas J., 2013). Із цією концепцією узгоджуються висновки дослідження D.L. Bhatt (2017), яке задокументувало в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу пізнє підвищення рівня саліцилової кислоти в крові та її значно нижчі (p<0,0001) рівні в плазмі після прийому кишковорозчинної АСК.

Уповільнене та знижене всмоктування кишковорозчинної АСК призводить до того, що називається псевдорезистентністю до АСК (Grosser T., 2013). Було виявлено, що в осіб із псевдорезистентністю вплив АСК на агрегацію тромбоцитів нормалізується після введення препарату без кишковорозчинної оболонки. Автори вищезазначеного дослідження припустили, що феномен псевдорезистентності або резистентності з клінічних причин часто був «прихований» в інших публікаціях під пунктом резистентності до АСК, який трапляється в 5-20% досліджень. Справжня резистентність до АСК, здається, буває нечасто й пов'язана зі специфічним фенотипом унаслідок поліморфізму гена PL A1/A2 глікопротеїну IIIa.

## Висновки

1. **АСК широко використовується для профілактики та лікування серцево-судинних і тромботичних цереброваскулярних подій. Але вона завдає шкоди слизовій оболонці ШКТ своїм місцевим і системним впливом, що призводить до розвитку ерозій, виразок і кровотеч.**
2. **АСК із кишковорозчинною капсулою відрізняється зниженою біодоступністю, тому її не слід застосовувати при станах, що потребують швидкого початку дії та пов'язаних із підвищенням активності тромбоцитів, зокрема при гострих коронарних синдромах і цукровому діабеті 2 типу.**
3. **Лікування кишковорозчинною АСК не є ефективним механізмом захисту ШКТ і значно пов'язане з пошкодженням слизової оболонки тонкої кишки.**
4. **Наявні дані свідчать про переваги буферизованої (шлунковорозчинної) форми АСК для профілактики кардіоваскулярних патологій.**

*Підготувала* ***Юлія Котикович***

# НОВИНИ МОЗ

## Понад 2 млн українців отримали у 2022 році «доступні ліки» для лікування серцево-судинних хвороб

У 2022 році завдяки програмі «Доступні ліки» майже 1,38 млн жінок і 680 тис. чоловіків отримали безоплатно або з незначною доплатою препарати для лікування серцево-судинних захворювань.

У віковому розрізі серед тих, хто скористався програмою:

- 0-5 років – 18 осіб;
- 6-17 років – 266 осіб;
- 18-39 років – 24 521 особа;
- 40-64 років – 751 366 осіб,
- 65 років і старші – 1 283 869 осіб.

Загалом для лікування серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, у тому числі для профілактики інфарктів та інсультів, до програми «Доступні ліки» включено 231 препарат. Для того щоб почати отримувати ліки безоплатно або з частковою доплатою, необхідно звернутися до лікаря первинної медичної допомоги. На час воєнного стану можна звертатися до будь-якого сімейного лікаря, терапевта або педіатра в лікарнях, котрі мають договір із Національною службою здоров'я України (НСЗУ), наявність декларації для цього не є обов'язковою. Лікар випише електронний або паперовий рецепт на підставі обстежень і встановленого діагнозу. У рецепті буде вказано міжнародну непатентовану назву препарату (МНН).

З рецептом можна звернутися в будь-яку аптеку незалежно від місця реєстрації. Головна умова – наявність в аптеки договору з НСЗУ. Впізнати таку аптеку можна за наліпкою «Доступні ліки». Термін дії рецепта становить 30 днів з дати виписування.

## Віртуальна операційна Epiqar надає нові можливості під час оперативних втручань

У межах роботи телемедичного напряму в Україні запроваджено 7 проєктів надання медичної допомоги із застосуванням 5 телемедичних платформ. Сервіси успішно інтегровані в роботу медичних закладів і забезпечують проведення телемедичних консультувань із вибухо-вогнепальних, опікових травм, а також єдину консультативну мережу з використанням пристроїв віртуальної присутності та навіть віртуальну операційну.

Можливість віддаленого консультування під час проведення хірургічних втручань надає новітня платформа інтерактивного телеконсультування Epiqar. Телемедична платформа Epiqar – це апаратно-програмне рішення для організації онлайн-трансляцій під час проведення хірургічних операцій. Вона дозволяє об'єднати в єдину захищену мережу камери, встановлені в операційних кімнатах у різних медичних закладах, і надати медичним працівникам можливість бачити всю операційну, а також отримувати пряму відеотрансляцію з роботів-маніпуляторів, які використовуються під час хірургічних втручань.

Завдяки телемедичній платформі Epiqar лікарі, перебуваючи в будь-якому місці, за наявності підключення до інтернету можуть брати участь у проведенні операційних втручань або переглядати збережені раніше та архівовані записи. Хірурги можуть бачити в чіткому розширені 4K, що відбувається з органами пацієнта. Система ґрунтується на програмному забезпеченні, яке працює з медичним обладнанням та виконує трансляцію аудіопотоку за допомогою Bluetooth-колонки і підключення навушників.

Крім того, лікарі можуть отримувати широкий спектр інформації, необхідної для аналізу та консультації під час проведення операції в режимі потокових даних, зокрема із засобів відео- й аудіоспостереження, роботів-маніпуляторів, які встановлені та використовуються в операційних кімнатах.

«Телемедична платформа Epiqar дозволила отримати новий досвід у проведенні оперативних втручань. Так, одного разу в моїй практиці виникла гостра потреба допомоги своїм колегам із регіону, а часу на поїздку взагалі не було. Інженери, які працювали в медичному закладі, оперативно надали мені доступ до віртуальної операційної, за допомогою якої я зміг приєднатися до колег у режимі реального часу, а також переглянути зображення, які були зроблені за допомогою цифрового ендоскопічного обладнання. Завдяки цьому я зміг і побачити саму проблему, і допомогти дистанційно своїм колегам», – поділився досвідом використання віртуальної операційної Epiqar лікар Володимир Коваленко.

Платформа Epiqar повністю захищена та побудована на основі хмарних технологій.

## МОЗ із USAID запускають всеукраїнське опитування пацієнтів

Міністерство охорони здоров' (МОЗ) України спільно з Проєктом USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» запускають всеукраїнське опитування пацієнтів, щоби дізнатися, яку медичну допомогу люди хочуть бачити у своїх містах. Опитування можна пройти за посиланням: http://bit.ly/3W1UrkI.

Опитувальник містить запитання про те, на що зважає людина, обираючи медичний заклад, до кого звертається по медичні послуги, за якими критеріями пацієнт оцінює лікарню як хорошу, чи знає він/вона щось про медичну реформу в Україні тощо.

Заповнення анкети потребує не більше 15 хвилин часу, але його результати вкрай важливі, адже від того, якими будуть відповіді, залежить, якою буде система охорони здоров'я України у майбутньому.

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

# Патогенез гострого коронарного синдрому в сучасних умовах

**Вітчизняна медицина не лише успішно долає виклики сьогодення, пов'язані з російською збройною агресією, а й невпинно розвивається. В рамках науково-практичної конференції «Актуальні питання невідкладної кардіології», яка відбулася за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України», ГО «Всеукраїнська асоціація з невідкладної кардіології», ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), ГО «Всеукраїнська асоціація превентивної кардіології та реабілітації», ГО «Всеукраїнська асоціація дослідників України», провідні вітчизняні фахівці поділилися досвідом та обговорили аспекти скринінгу і фармакотерапії гострих серцево-судинних подій у нинішніх реаліях.**

О.М. Пархоменко

**Завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко** висвітлив патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) у сучасних умовах.

На початку доповіді спікер зазначив, що в Україні смертність від серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця, є дуже високою. У 2021 році цей показник становив 418 випадків на 100 тис. населення. Можна сміливо припустити, що в умовах хронічного стресу та невизначеності, в яких перебуває сьогодні більшість українців, перебіг серцево-судинних захворювань і прогноз їхнього лікування значно погіршилися в 2022 році. Наприклад, перебіг артеріальної гіпертензії частіше ускладнюється тяжкими гіпертензивними кризами, які можуть спричиняти зростання ризику інфарктів та інсультів, а також сприяти прогресуванню ниркової недостатності.

Сьогодні невідкладні стани зустрічаються частіше, тоді як доступ до спеціалізованої медичної допомоги наразі є досить обмеженим. Такі пацієнти пізно звертаються по медичну допомогу, несвоєчасно госпіталізуються та часто надходять до медичного закладу в тяжкому стані. Особливі умови, в яких тривалий час перебуває населення нашої країни, потребують переосмислення лікувальних і профілактичних підходів, що стосується насамперед ГКС.

Що стосується ГКС, то слід згадати основні ланки його патогенезу: підвищений рівень холестерину, атеросклероз, активація прозапальних процесів (про що свідчить підвищення рівня інтерлейкінів, С-реактивного протеїну), дисфункція ендотелію, формування нестабільної атеросклеротичної бляшки, схильність до тромбоутворення.

Наслідки тромбозу коронарної артерії також залежать від стану міокарда: якщо міокард вразливіший, наслідки будуть серйознішими, а якщо він менш вразливий, наслідки зазвичай є легшими.

Цікаво, що ризик ГКС залежить не так від ступеня стенозу, як від особливостей будови атеросклеротичної бляшки. Найнебезпечнішими вважаються нестабільні бляшки, які мають велике ліпідне ядро та тонку покришку.

До суттєвого збільшення ризику гострого інфаркту міокарда (ІМ), ГКС призводить частий або постійний стрес. Згідно з даними, наданими Rosengren і співавт., відносний ризик ГКС на тлі частих стресових ситуацій зростає у 1,5 раза, постійного стресу – в >2 рази з поправкою на вік, стать, куріння, регіон проживання (рис. 1).

Сьогодні такий взаємозв'язок пояснюється відповідними патофізіологічними процесами на рівні центральної нервової системи. Активація мигдалеподібного тіла на тлі психоемоційного стресу має велике значення у формуванні емоційної відповіді на різні типи психоемоційного стресу. Своєю чергою, мигдалеподібне тіло є часткою лімбіко-фронтального кола, яке відповідає за взаємодію мозку та серця.

Нещодавні результати досліджень із вивчення ПЕТ/КТ мозку, сонних артерій, аорти та кісткового мозку свідчать про активацію прозапальних процесів, стимуляцію патологічного гемопоезу в пацієнтів із гострим ІМ, асоційованим із психоемоційним стресом (Kang D.O. et al., 2021). У хворих із максимальною активацією структур мигдалеподібного тіла виявляли вираженіші запальні процеси в судинах і стимуляцію гемопоезу. Отримані дані свідчать про те, що ГКС характеризується системною активацією запальних процесів, а не лише нестабільністю атеросклеротичної бляшки.

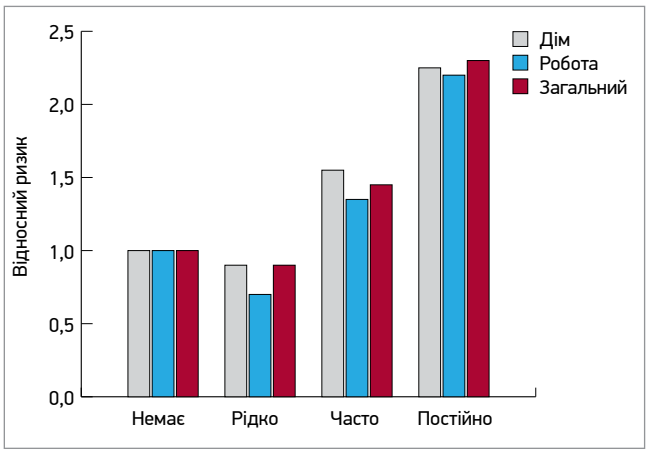



**Рис. 1. Тривалий стрес і ризик інфаркту міокарда**

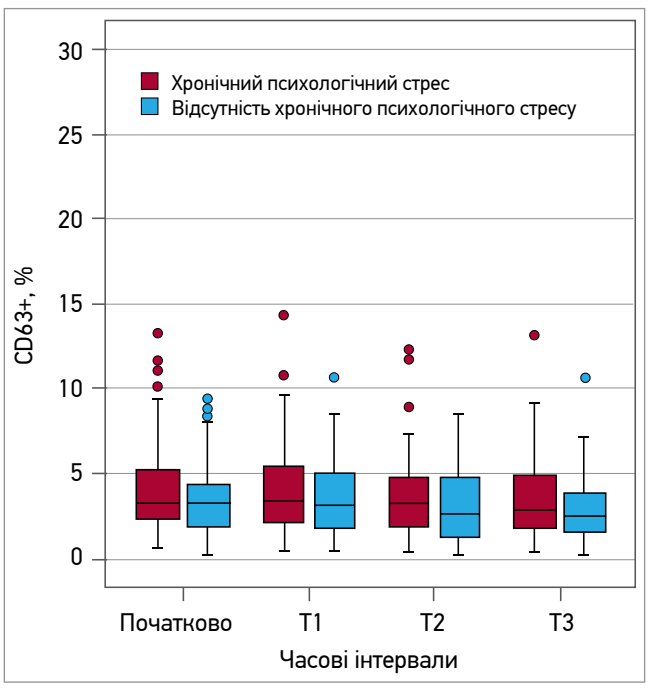



**Рис. 2. Вплив стресу на прозапальну активність**

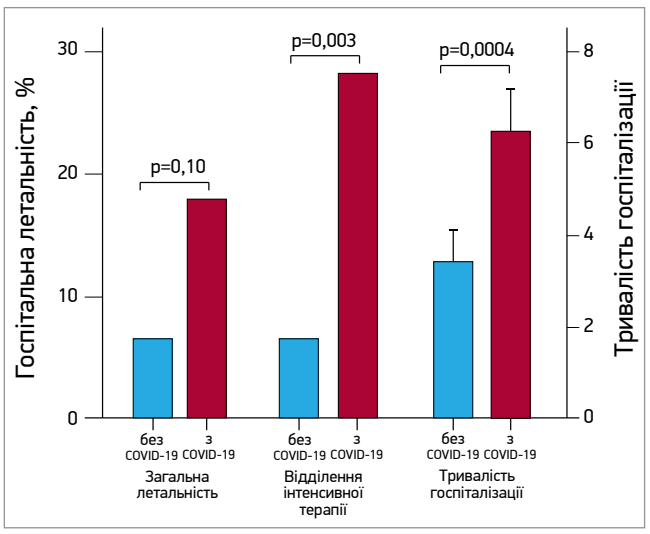



**Рис. 3. Показники госпітальної летальності та тривалості госпіталізації**

За даними інших дослідників, хронічний психологічний стрес значно підвищує рівень прозапального маркера CD63+ на тромбоцитах (рис. 2) (Koudouovoh-Tripp P. et al., 2021).

Не слід забувати і про пандемію COVID-19, яка все ще триває і вносить свій вклад у прогноз кардіоваскулярних захворювань. Добре відомо, що перебіг коронавірусної хвороби супроводжується розвитком мікротромбозу та мікрорагій, зокрема в судинах міокарда. Згідно з даними європейських дослідників, пацієнти зі STEMI (ІМ з елевацією ST-сегмента) та задокументованим активним COVID-19, яким проводили черезшкірне коронарне втручання протягом перших 4 год, мали більш високий протромбогенний ризик і достовірно вищий рівень госпітальної летальності (рис. 3) (Fizzah A. et al., 2020).

Такі результати пояснюються тим, що на тлі SARS-COV-2 знижується ефективність антикоагулянтної терапії та тромболітичної терапії. Також потрібно пам'ятати, що пацієнт із ГКС може не мати гострих проявів коронавірусної хвороби, але в нього можуть спостерігатися наслідки т. зв. long-COVID, патогенетичні механізми якого остаточно не вивчені.

Сьогодні багато експертів пов'язують патогенез COVID-19-асоційованої коагулопатії з формуванням нейтрофільних позаклітинних пасток (NET). Оскільки SARS-COV-2 значно підвищує кількість активних нейтрофілів у системному кровообігу, це призводить до їх масової дегрануляції. Такі нейтрофіли змінюють свої фізико-хімічні властивості й характеризуються низькою щільністю, утворюючи NET, які зв'язуються із тромбоцитами, внутрішньоклітинними нитками ДНК та антимікробними білками, як-от мієлопероксидаза, нейтрофільна еластаза. Своєю чергою, активовані тромбоцити та нейтрофіли агрегуються на поверхні ушкодженої ендотеліальної стінки, утворюючи літичні NET із подальшою активацією тромбоцитів, приєднанням фібрину й утворенням імунного тромбу.

Цікаво, що в дослідженнях *in vitro* тикагрелор продемонстрував здатність зменшувати утворення NET, що може мати певне клінічне значення в хворих із ГКС високого ризику.

З учення щодо патогенезу хвороб відомо таке: імунотромбоз має захисне значення, в т. ч. для запобігання ендотеліальній альтерації та елімінації патогенів, проте у випадку COVID-19 розвивається системна запальна відповідь, отже, й системна коагулопатія. Ефективність стандартної гепаринотерапії у пацієнтів із COVID-19-асоційованою коагулопатією та ГКС знижується внаслідок можливого зв'язування гепарину з білками гострої фази, РН4, макрофагами й іншими прокоагулянтами, які активуються і синтезуються в процесі системної запальної відповіді. Саме тому пацієнти з COVID-19 та ГКС потребують інтенсивнішої антикоагулянтної, а в подальшому й антитромбоцитарної терапії.

Слід зазначити, що на тлі COVID-19-зумовленої ендотеліальної дисфункції відбувається формування переважно не істинного червоного тромбу, котрий зумовлює повну оклюзію коронарної артерії з подальшим розвитком STEMI, а білого тромбу, який повністю не перекриває просвіту судини та провокує епізоди нестабільної стенокардії, що проявляється ангінозними нападами.

*Підготував* ***В'ячеслав Килимчук***

Abbott

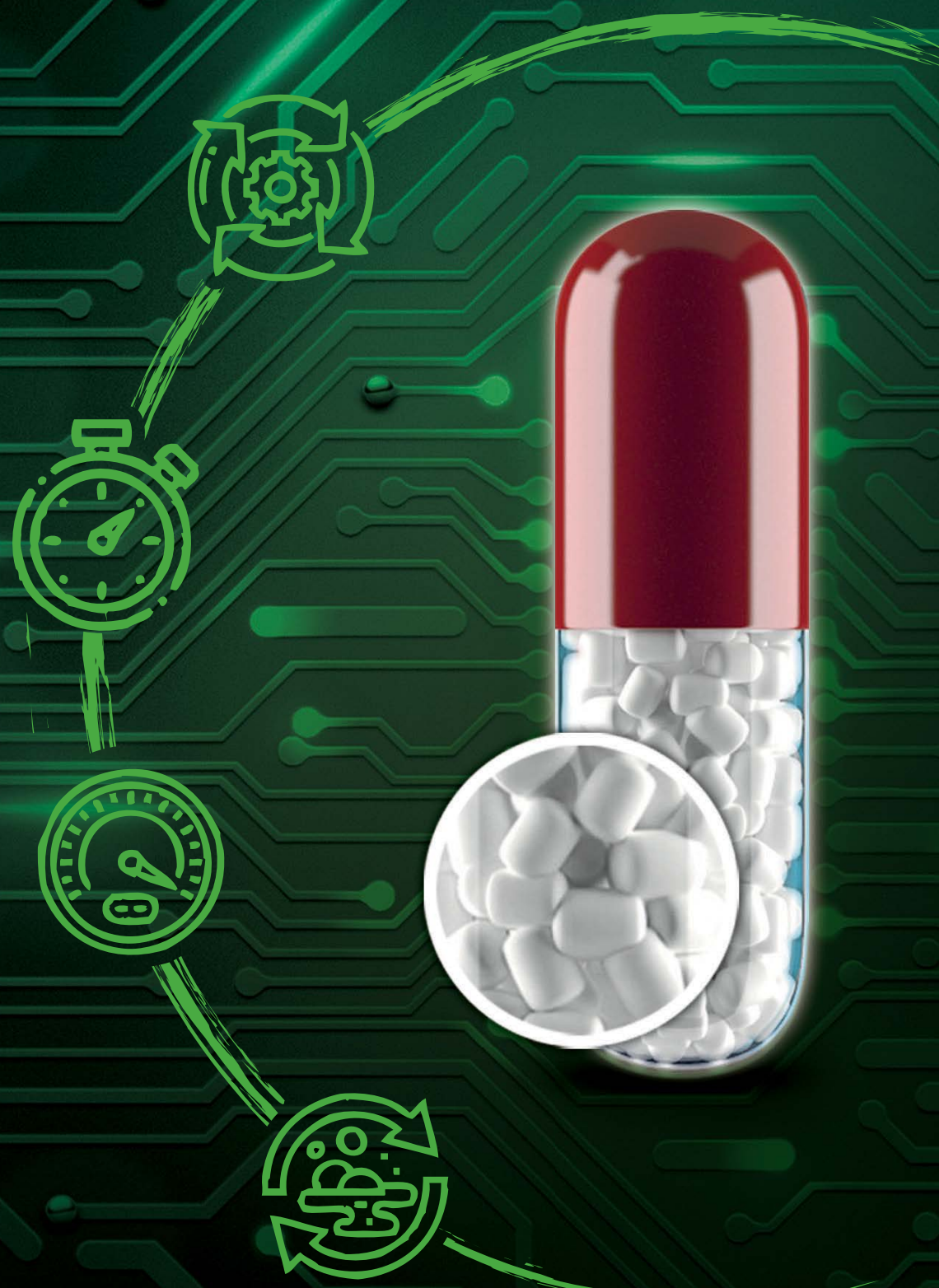
# Креон МІНІМІКРОСФЕРИ®

Містить панкреатин у **найефективнішій**[2] формі випуску[2-4]

Досягає максимальної активності в кишечнику вже **через 15 хвилин**[3]

**Креон** мінімікросфери® допомагають перетравлювати **максимальний обсяг їжі**[5]

**Підтримує** власне травлення, **не пригнічуючи** підшлункову залозу[1,6]



UKR2260946

## КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000, КРЕОН® 40000

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково. **Склад:** 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 – 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 – 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ). **Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами. **Код АТХ** A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. **Показання.** Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечнику і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (pH<5,5) , що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (pH<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з pH<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. *Дозування при муковісцидозі:* початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру. *Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:* дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці. **Побічні реакції.** Дуже часто відмічалась біль у животі*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були висипання; з невідомою частотою – свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечнику і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодії не проводилися. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина. Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ / ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, МЕДИЧНИХ УСТАНОВ.

1. Бельмер. С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: ИД «Медпрактика - М», 2019, 528с. 2. Löhr JM et al.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar;5(2):153-199. 3.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. с соавт. Рекомендации Российского гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. РЭГТК, 2018; 28(2): 72-100. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®. 5. Lohr Johannes-Matthias, et. al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufciency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21(9):1024-31 6. Бельмер С.В. Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн.- 2008.- №3- с.7-11.

**За додатковою інформацією Ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»:**
01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

Креон®
Панкреатин

# Підвищення обізнаності лікарів загальної практики – сімейної медицини про екзокринну недостатність підшлункової залози за допомогою опитувальника PEI-Q

**Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) залишається однією з важливих проблем сучасної медицини в Україні та загалом у світі, що пояснюється її значною поширеністю, негативним впливом на якість життя та здоров'я пацієнтів. На жаль, лікарі загальної практики, які зазвичай першими мають справу з такими пацієнтами, недостатньо обізнані про можливості й особливості діагностики цього стану. Отже, такі хворі тривалий час можуть не отримувати належного лікування, що спричиняє серйозні негативні наслідки.**

Згідно із сучасними уявленнями ЕНПЗ розглядають як загрозливий для життя стан, що супроводжується підвищеною смертністю внаслідок збільшення ризику несприятливих ускладнень, пов'язаних із мальнутрицією та мальдигестією, як-от серцева недостатність, остеопороз, переломи кісток, інфекції, анемія. Ферментна недостатність потребує своєчасної діагностики й адекватної терапії. Саме цьому питанню було присвячено форум експертів, який об'єднав фахівців з України, Узбекистану, Молдови, Туркменістану, Азербайджану.

**Президент Української гастроентерологічної асоціації, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук Ігор Миколайович Скрипник** підготував інформацію про опитувальник PEI-Q та принципи його використання в пацієнтів із можливими проявами ЕНПЗ.

Сьогодні існує велика різноманітність методів діагностики ЕНПЗ, проте з низки причин (висока вартість, інвазивність, низька чутливість, доступність для пацієнтів) їх використовують далеко не завжди. У клінічній практиці хворим нерідко встановлюють діагноз з огляду на симптоми, вираженість яких може істотно варіювати, при цьому частина клініцистів найважливішим симптомом ЕНПЗ вважає втрату маси тіла. Отже, ЕНПЗ (особливо на етапі первинної медичної допомоги) часто не діагностується (Lerch M. et al., 2013).

Пізня діагностика ЕНПЗ та недостатня компенсація екзокринного дефіциту можуть зумовлювати посилення симптомів, зниження якості життя, негативну динаміку захворюваності та тривалості життя внаслідок дефіциту нутрієнтів (Johnson C.D. et al., 2019). Ситуація, що склалася, потребувала створення простого й релевантного діагностичного опитувальника для пацієнтів із підозрою на ЕНПЗ.

У підсумку ретельного процесу, що включав огляд літератури, опитування пацієнтів у трьох країнах та інтерв'ю з лікарями-експертами, було розроблено специфічний для пацієнта інструмент оцінки симптомів ЕНПЗ (PEI). Інструмент передбачає оцінку симптомів (насамперед із боку шлунково-кишкового тракту – ШКТ) і сфер фізичного, емоційного й соціального функціонування. Остаточний варіант опитувальника PEI-Q зосередили на трьох напрямах: абдомінальні симптоми, симптоми з боку кишечнику та наслідки/вплив цих симптомів на якість життя.

Оскільки лікування ЕНПЗ значною мірою спрямоване на контроль симптомів, опитувальник може допомогти в прийнятті практичних рішень і порівнянні різних схем лікування, що дасть змогу отримати стандартизований інструмент для оцінки симптомів.

Провести скринінг щодо наявності ознак ЕНПЗ пацієнт може самостійно за допомогою опитувальника PEI-Q, представленого у вільному доступі на сайті www.peiqtest.com.ua. За інтерпретацією результатів і подальшими рекомендаціями потрібно звернутися до лікаря.

Насамперед опитувальник може бути корисним для осіб, які мають певні симптоми ферментної недостатності ПЗ (схуднення, зміна консистенції випорожнень, діарея, біль у животі, здуття тощо). Важливим є проходження опитувальника для осіб, яким його рекомендував лікар.

Слід пам'ятати, що оптимальна тактика відновлення нутритивного статусу має містити як адекватну замісну ферментну терапію (ЗФТ), так і відповідну корекцію харчування, виключаючи з раціону продукти з підвищеним умістом рослинних волокон.

Залежно від характеру ЕНПЗ (первинна чи вторинна недостатність ПЗ) рекомендована тривалість ЗФТ відрізняється. Метою терапії вторинної недостатності ПЗ є корекція тимчасового дефіциту ферментів ПЗ, спричиненого основною патологією, тоді як первинна недостатність ПЗ потребує пожиттєвої терапії.

**Призначення ферментів протягом усього курсу лікування основного захворювання може допомогти уникнути розвитку диспепсії, діареї, метеоризму та флатуленції (Löhr J.M. et al., 2017).**

**Варто враховувати, що сучасні ферментні препарати мають відповідати певним вимогам. Зокрема, вони повинні бути стійкими в кислому середовищі шлунка, мати максимальну площу контакту з хімусом, невеликий розмір гранул (<2 мм, оптимально <1,7 мм) для безперешкодного проходження крізь воротар шлунка разом з їжею та швидкого вивільнення ферменту в дванадцятипалій кишці (ДПК). Указаним вимогам повністю відповідає Креон®, спеціально розроблений для максимально точного відтворення природного травлення. Препарат містить панкреатин у найефективнішій формі випуску Креон мінімікросфери® та досягає максимальної активності в кишечнику через 15 хв після потрапляння до нього.**

**Президент ГО «Асоціація лікарів-інтерністів Західної України», професор кафедри терапії № 1, медичної діагностики й гематології та трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Ольга Олександрівна Бондаренко** розповіла про діагностику й сучасні підходи до лікування ЕНПЗ в Україні та світі.

Доповідачка зауважила, що ЕНПЗ розвивається при зниженні секреції основних травних ферментів ПЗ (ліпази, трипсину, амілази) внаслідок різних захворювань, здатних зумовлювати втрату паренхіми ПЗ, інгібування або інактивацію секреторної функції ПЗ.

Первинна діагностика ЕНПЗ ґрунтується на анамнестичному виявленні можливих причин і чинників ризику її розвитку, клінічних проявах і даних об'єктивного дослідження. На користь ЕНПЗ може свідчити тривалий анамнез підтвердженого хронічного панкреатиту (ХП), гострий панкреатит, зловживання алкоголем і курінням, ожиріння / метаболічний синдром та інші стани.

Клінічні ознаки ЕНПЗ пов'язані з синдромом порушеного травлення (мальдигестія) та порушеного всмоктування (мальабсорбція). У пацієнтів часто розвивається стеаторея, спостерігається зниження індексу маси тіла до 18,5 кг/м$^2$. Недостатнє надходження нутрієнтів насамперед призводить до розвитку імунодефіциту та відповідного збільшення ризику бактеріальних і вірусних інфекцій. Окрім того, ЕНПЗ супроводжується істотним збільшенням ризику остеопоротичних переломів, особливо в курців та осіб старшого віку.

Усі хворі з клінічними симптомами ЕНПЗ та мальабсорбції потребують ЗФТ відповідно до рекомендацій із лікування ХП (Hedström A. et al., 2015).

Із метою діагностики ЕНПЗ можуть застосовуватися прямі (кількісне визначення стимульованої секреції ферментів і бікарбонатів), непрямі ($^{13}$С-тригліцеридний дихальний тест), фекальні тести (кількісне визначення фекального жиру, коефіцієнт абсорбції жиру, фекальна панкреатична еластаза-1 – ФПЕ-1), що мають свої переваги та недоліки.

Методи кількісного визначення стимульованої секреції ферментів і бікарбонатів характеризуються високою точністю, але дорогі, інвазивні та складні у виконанні. Крім того, відсутні загальноприйнятий протокол проведення тестування, а також референтні значення одержаних результатів (Dominguez-Munoz J.E. et al., 2018).

$^{13}$С-тригліцеридний дихальний тест сьогодні вважають єдиним методом, який дає змогу визначити активність панкреатичної ліпази в просвіті ДПК, підібрати й оцінити ефективність ЗФТ, а також є неінвазивним, що важливо (Struyvenberg M.R. et al., 2017).

Тест на визначення ФПЕ-1 простий у виконанні, має прийнятну вартість, загальноприйнятий протокол і референтні значення; дає змогу кількісно визначити ступінь ураження екзокринної функції ПЗ. До недоліків методу належать низькі чутливість і специфічність у разі легкого ступеня ЕНПЗ (Partelli S. et al., 2012).

Встановлення коефіцієнта абсорбції жиру характеризується низькою вартістю, високою чутливістю та наявністю загальновизнаних референтних значень. Водночас існують технічні складнощі аналізу значних кількостей жиру; потрібно дотримуватися особливої дієти протягом 3-5 днів до дослідження; метод має недостатньо високу специфічність (Domínguez-Munoz J.E. et al., 2017).

**Якщо функціональні тести недоступні, в пацієнтів із підозрою на ЕНПЗ допускається проведення емпіричної замісної терапії.** Одним з індикаторів ЕНПЗ у хворих може бути порушення нутритивного статусу. Для його оцінки рекомендується використовувати антропометричні показники (індекс маси тіла, товщина шкірно-жирової складки, окружність м'язів на рівні середини плеча, динаміка маси тіла), показники клінічного аналізу крові (абсолютна кількість лімфоцитів, концентрація гемоглобіну), біохімічні маркери (загальний сполучний білок-2, вітамін $B_{12}$, фолієва кислота, трансферин, магній, цинк, залізо, 25-ОН-холекальциферол, вітаміни А, К, Е).

Доступний діагностичний алгоритм передбачає оцінку:

- симптомів мальабсорбції/мальдигестії (діарея, метеоризм, коліки, больовий синдром);
- нутритивних маркерів (антропометрія, жиророзчинні вітаміни, білки та мікроелементи крові);
- показників ФПЕ;
- опитувальник PEI-Q (Qualitive Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency).

Імовірність ЕНПЗ підвищується, коли більшість зазначених показників відхиляється від норми. Підтвердженням наявності ЕНПЗ можна вважати ефективність емпіричної терапії сучасними ферментними препаратами в достатній дозі (Fishman D.S. et al., 2017).

## Особливості лікування ЕНПЗ

**Мета терапії ЕНПЗ – покращення стану харчування хворого, усунення стеатореї та зменшення вираженості симптомів мальдигестії (здуття й діареї).** ЗФТ має враховувати розмір і характер страв, а також залишкову функцію ПЗ (яка може продовжувати знижуватися). Пацієнти обов'язково повинні знати правила прийому ферментів. Препарати треба приймати з першим шматочком їжі. Якщо хворий уживає їжу повільно, половину дози він має прийняти на початку, а другу половину – в середині трапези. Корекцію ЕНПЗ варто проводити сучасними ферментними препаратами в адекватній дозі (Nakajima K., 2012). **Препаратами вибору є гастрорезистентні гранули панкреатину Креон мінімікросфери®. Мінімальна доза для лікування ХП – 40-50 тис. ОД ліпази при кожному основному прийомі їжі та 20-25 тис. ОД ліпази – під час проміжних прийомів їжі.**

Для контролю ЗФТ рекомендується що 6 міс визначати вміст ФПЕ-1 у калі, щорічно – проводити обстеження на наявність ендокринної й екзокринної недостатності ПЗ (Capurso G., 201). Пацієнти з ЕНПЗ потребують постійного прийому ЗФТ для запобігання порушенню нутритивного статусу.

**Головний гастроентеролог Міністерства охорони здоров'я Узбекистану, науковий керівник відділення гастроентерології Республіканського спеціалізованого наукового центру терапії та реабілітації (м. Ташкент, Узбекистан), доктор медичних наук, професор Мірвасіт Мірвасікович Карімов** звернув увагу на те, що поширеність захворювань ПЗ (як основна причина розвитку ЕНПЗ) населення Узбекистану останніми роками неухильно зростала, збільшившись у період із 2017 по 2021 р. із 68 до 87 випадків на 100 тис. дорослого населення. Щорічне виявлення ХП за цей період збільшилося з 31 до 45 випадків на 100 тис. населення.

При встановленні діагнозу ХП використовують класифікацію MANNHEIM, де основними діагностичними критеріями є багатофакторність (M – multiple), алкоголь (A – alcohol), куріння (N – nicotine), нутритивні чинники (N – nutrition), спадковість (H – heredity), чинники, що впливають на відтік секрету ПЗ, – обструкція (E – efferent pancreatic duct factors), імунологічні чинники (I – immunological), різні інші та метаболічні чинники (M – miscellaneous and metabolic factors).

План обстеження хворих передбачає застосування лабораторних методів (загальноклінічні аналізи крові та сечі (амілаза сечі), біохімічний аналіз крові: амілаза, цукор, білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, γ-глутамілтранспептидаза; копрограма, еластаза-1 у калі), методів інструментальної діагностики черевної порожнини (інформативність – 30-40%), ультразвукової діагностики черевної порожнини (інформативність – 70%), комп'ютерної томографії (інформативність – 90%), ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (інформативність – 100%).

Визначення ліпази сироватки крові дає позитивні результати в 70-85% випадків. Сироваткова еластаза – пізній чутливий тест, який визначається через 8-10 днів; вона підвищена в 100% пацієнтів. ФПЕ-1 є абсолютно специфічною для гострого панкреатиту, при цьому замісна терапія не впливає на результат тесту. На жаль, сьогодні діагностика ЕНПЗ за допомогою тесту на фекальну еластазу не скрізь доступна.

Частота домінування симптомів у разі ХП у лікувально-профілактичних закладах Узбекистану згідно з результатами моніторингу районних та обласних медичних закладів у 2017-2021 рр. розподілилася так: стеаторея – 5-15%, симптоми цукрового діабету – 3-10%, жовтяниця – 1-5%, біль – 80-90%.

**Продовження на стор. 16.**

# Підвищення обізнаності лікарів загальної практики – сімейної медицини про екзокринну недостатність підшлункової залози за допомогою опитувальника PEI-Q

**Продовження. Початок на стор. 15.**

***Під час дискусії було порушено кілька вкрай важливих питань щодо діагностики ферментної недостатності.***

**Професор департаменту гастроентерології Державного університету медицини та фармації «Ніколає Тестеміцану» (м. Кишинів, Молдова) Світлана Іванівна Цуркан** зазначила, що в Молдові, як і в багатьох інших країнах, для діагностики панкреатиту користуються рекомендаціями європейських гастроентерологічних асоціацій. Зокрема, для діагностики ХП потрібні результати аналізу на фекальну еластазу, зміни якої відзначаються вже на пізнішій стадії при розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, та магнітно-резонансної холангіопанкреатографії.

– Ми використовували опитувальник PEI-Q у пацієнтів із захворюваннями кишечнику: хворобою Крона, виразковим колітом, функціональними захворюваннями кишечнику (синдромом надмірного бактеріального росту) та ін. Щодо симптомів із боку живота та кишечнику наші пацієнти відзначили максимальні оцінки, проте ці симптоми не є специфічними для ферментної недостатності. Тому не думаю, що за результатами опитувальника пацієнтам, які не мають діагнозу ХП, можна беззастережно призначати ферментну терапію.

Безперечно, нам бракує методів діагностики зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. На сьогодні немає кращого аналізу, ніж фекальна еластаза, навіть у пацієнтів із діареєю. Для цієї групи пацієнтів можна використовувати спеціальні коефіцієнти для перерахунку концентрації ФПЕ-1. Очевидно, якщо є докази нестачі продукції ферментів ПЗ або з тієї чи іншої причини руйнуються ферменти, потрібно призначати ЗФТ. Щодо опитувальника, то слід визначити його місце в діагностиці ферментної недостатності.

**Завідувачка кафедри підготовки лікарів загальної практики Інституту вдосконалення лікарів (м. Ташкент, Узбекистан), доктор медичних наук, професор Машкура Зіяматівна Західова** приєдналася до жвавої дискусії:

– Цей опитувальник в Узбекистані відомий уже близько 4 років, ми давно його обговорюємо. Не всі питання специфічні, але для лікаря результати опитування можуть бути корисними та наштовхнути на подальше дослідження пацієнта. Ми провели скринінгове дослідження з використанням опитувальника PEI-Q щодо виявлення ЕНПЗ в умовно здорових учасників.

У дослідженні (вересень – жовтень 2022 р.) взяли участь курсанти кафедри сімейної медицини ЦРПК МР, загалом 49 умовно здорових респондентів віком 30-55 років (чоловіків – 21, жінок – 28). Осіб, які страждають на гострі та хронічні захворювання, зареєстровано не було.

Із 49 учасників у 25 виявлено ознаки ЕНПЗ різного ступеня тяжкості, що становило 51% від загальної кількості респондентів. Розподіл за ступенем тяжкості ЕНПЗ також був неоднорідним: у 43% від загальної кількості учасників виявили легкий ступінь ЕНПЗ, середній і тяжкий – у 8%.

Незважаючи на те що в дослідженні брали участь здорові особи, за допомогою скринінгу основних симптомів удалося виявити ознаки ЕНПЗ різного ступеня тяжкості в 51% учасників. Наявність ознак ЕНПЗ згідно з опитувальником PEI-Q є сигналом про необхідність дообстеження цих осіб щодо функціонального стану ШКТ.

**Опитувальник PEI-Q – зручний і швидкий метод скринінгу та раннього виявлення ознак ЕНПЗ у широкого кола пацієнтів. На підставі цих результатів можна рекомендувати пацієнтам виконати додаткові дослідження.**

На своєму досвіді я бачу, що немає строго специфічних тестів для визначення хронічного чи гострого панкреатиту. Вважаю, що такий скринінг дає інформацію для роздумів стосовно дообстеження пацієнтів.

**Завідувачка гастроентерологічного відділення, науковий співробітник Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ) Олена Михайлівна Бака** присвятила свою доповідь питанням скринінгу ЕНПЗ за допомогою опитувальника PEI-Q.

Ферментна недостатність ПЗ є станом, за котрого кількості ферментів, які секретуються в просвіт ДПК у відповідь на надходження їжі, недостатньо для підтримки нормальних процесів травлення. Симптоми ЕНПЗ – це лише верхівка айсберга, адже недостатнє перетравлення та засвоєння спожитої їжі потенційно тягне за собою дефіцит поживних речовин, вітамінів і мінералів. Це, своєю чергою, може спричиняти розвиток різних захворювань і патологічних станів. Навіть за щоденного одержання смачної, якісної та повноцінної їжі організм людини з ферментною недостатністю ПЗ може перебувати в постійному дефіциті нутрієнтів.

При її легких і помірних формах спостерігаються переважно симптоми порушення травлення (тяжкість у животі, постпрандіальний дискомфорт, метеоризм, здуття, порушення випорожнень). Тяжка тривала ферментна недостатність ПЗ супроводжується розвитком загальної слабкості, зниженням фізичної активності та якості життя, підвищеною ламкістю кісток, ураженням судинної/нервової системи. Зазначені чинники свідчать про критично важливу необхідність своєчасної діагностики ферментної недостатності ПЗ.

Нині в Україні бачимо зростання кількості пацієнтів із захворюваннями чи порушеннями функції кишечнику. Маючи зручний інструмент для скринінгу ЕНПЗ, ми проводимо тестування за допомогою опитувальника PEI-Q. І виявляємо ознаки ферментної недостатності різного ступеня.

Ми використовували опитувальник PEI-Q для визначення можливої ЕНПЗ у пацієнтів нашої клініки з різними захворюваннями органів ШКТ (невиразковий коліт, хвороба Крона, гастрити, дуоденіти, ХП, холецистит). Позапанкреатичні причини можливої ЕНПЗ мали 53% пацієнтів.

**Наразі ми вважаємо опитувальник PEI-Q досить зручним інструментом, особливо в разі потреби консультувати віддалено. Можна надіслати пацієнтові форму чи пройти тест онлайн на сайті www.peiqtest.com.ua. У такому випадку ми дуже швидко отримуємо відповідь і залежно від результату приймаємо рішення про подальше обстеження або, якщо такої можливості пацієнт не має, призначення терапії на ранніх стадіях.**

**Призначаючи пацієнтам із вторинною ЕНПЗ ферментну терапію препаратом Креон® у дозі 25 тис. ОД ліпази на основні прийоми їжі, ми бачимо покращення клінічної картини та самопочуття пацієнтів. Відповідно до чинних європейських рекомендацій, коли симптоми ферментної недостатності непереконливі, можна призначати ферментні препарати *ex juvantibus* протягом 4-6 тиж.**

Буквально напередодні я мала консультацію пацієнта, якому з об'єктивних причин встановили діагноз ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Хочу звернути увагу на рекомендоване терапевтом лікування: панкреатин у таблетках або капсулах 25 тис. ОД ліпази на основний прийом їжі та 10 тис. ОД ліпази на перекус. Для пацієнта з таким діагнозом ця доза ферментного препарату недостатня. Рекомендована мінімальна доза ліпази для початкової терапії ХП становить 40-50 тис. ЄФ з основними прийомами їжі та половина цієї дози – в проміжний прийом їжі.

Також таблетовані панкреатини не рекомендовані для використання з метою корекції та лікування ферментної недостатності через низку недоліків. Сьогодні панкреатин у вигляді мінімікросфер (представлений тільки препаратом Креон®) відповідає сучасним вимогам та європейським рекомендаціям. Інші ферменти в капсулах перевищують рекомендований розмір частинок панкреатину, що може свідчити про потенційно нижчу ефективність. Прийом препарату Креон® не пригнічує власну функцію ПЗ і дає змогу максимально точно відтворити природне травлення.

**Професор кафедри терапії та гастроентерології Інституту вдосконалення лікарів (м. Баку, Азербайджан) Гюлюстан Бабаєва** зі свого боку додала таке:

– Лікарі в Азербайджані опитувальником PEI-Q не користуються. На жаль, його не перекладено азербайджанською мовою. Однак я з ним знайома й мала досвід застосування у своїй практиці в пацієнтів із невиразковим колітом і хворобою Крона. Приблизно у 80% випадків тяжкий ступінь ЕНПЗ за результатами опитувальника збігався зі значним зниженням рівня ФПЕ-1.

Останні 2 тиж перед нашим форумом я застосовувала цей опитувальник у своїх пацієнтів. Було цікаво дізнатися, як він працює в осіб не із запальними захворюваннями кишечнику. Більшість пацієнтів торік перенесли COVID-19, у них з'явилася кишкова симптоматика. Переважна частина хворих мала високі бали за результатами опитувальника.

Це дає нам розуміння, що в багатьох людей може розвиватися вторинна ферментна недостатність. За нашими спостереженнями, така кишкова симптоматика може спостерігатися в жінок у постменопаузі, пацієнтів із кардіоваскулярною й ендокринною патологіями. Наприклад, поширений нині в Азербайджані автоімунний тиреоїдит дає таку симптоматику.

Погоджуся з колегами, що питання про стан функції кишечнику в опитувальнику PEI-Q неспецифічні. Чи можемо ми використовувати його для встановлення діагнозу? Наразі це, звісно, питання. Проте як скринінг пацієнтів, гадаю, варто спробувати. Намагатимемося впровадити опитувальник для застосування на амбулаторній ланці системи медичної допомоги, говорити та поширювати його на курсах післядипломної освіти лікарів загальної практики.

В Азербайджані дуже гостро стоїть питання діагностики ЕНПЗ. Оцінка нутритивного статусу пацієнтів дуже важлива. Цей метод використовують, у тому числі, для оцінки рівня інвалідизації пацієнтів із захворюваннями кишечнику. Оскільки ХП може призводити до інвалідизації, ми обов'язково навчаємо лікарів оцінювати нутритивний статус пацієнтів і, якщо змога, рівень ФПЕ. Із 2012 р. є можливість проводити аналіз на фекальну еластазу. Проте не можу сказати, що цей тест використовується повсюдно. Що стосується застосування дихального $^{13}$С-тригліцеридного тесту, то в нас він недоступний.

**Професор О.О. Бондаренко** в рамках дискусії щодо досвіду застосування опитувальника PEI-Q поділилася своїми спостереженнями:

– Я вирішила залучити ендокринологів до використання опитувальника PEI-Q щодо виявлення ознак ферментної недостатності в пацієнтів переважно із цукровим діабетом 1 типу. Є дуже цікаві висновки. У таких пацієнтів валідувати опитувальник було дуже просто, вони мають супутню зовнішньосекреторну недостатність ПЗ. Однак хочу зазначити, що всі опитувальники, які заповнюються пацієнтами, не завжди об'єктивні. Тому я попросила, щоб опитувальник пацієнти спочатку заповнили самостійно, а потім – за допомогою наших лікарів. Ми попросили пацієнтів докладніше відповісти на запитання щодо кишкової симптоматики, й вони змінювали свої відповіді. У підсумку легкий ступінь ЕНПЗ відзначався у двох третинах випадків. Вважаю, що такі показники повністю відображають реальність, оскільки суб'єктивізація тесту та помисливість пацієнтів із певною патологією може призводити до перебільшення тяжкості власної симптоматики.

**Отже, ми сприймаємо цей опитувальник як інструмент для первинного скринінгу пацієнтів із можливою ЕНПЗ. Я рекомендувала би його радше терапевтам, лікарям загальної практики, ендокринологам. Є чимало нозологій, якими гастроентеролог не займається, але вони можуть супроводжуватися ферментною недостатністю. Тому це хороший інструмент для лікарів загальної практики, щоби зрозуміти, що пацієнт має можливу ферментну недостатність, і продовжити діагностику або спрямувати до вузького спеціаліста.**

**За підсумками ради експертів було прийнято та підписано резолюцію. Дотримання рекомендацій цієї резолюції може покращити діагностику ферментної недостатності та лікування таких пацієнтів.**

## РЕЗОЛЮЦІЯ ФОРУМУ ЕКСПЕРТІВ

**1. Варто звернути увагу практичних лікарів загальної практики – сімейної медицини на значну поширеність вторинної ЕНПЗ, механізми її розвитку, важливість своєчасної діагностики та лікування таких пацієнтів. Використання опитувальника PEI-Q як додаткового інструменту скринінгу пацієнтів із симптомами порушення роботи ШКТ може допомогти в діагностиці станів, що супроводжуються ферментною недостатністю, та спростити консультацію таких пацієнтів.**

**2. Учасники заходу дійшли висновку, що потрібні додаткові дослідження стосовно застосування опитувальника PEI-Q у різних категорій пацієнтів. Буде розглянуто перспективу провести дослідження на базі різних клінік в Україні, Молдові, Узбекистані, Азербайджані з обговоренням на наступному форумі експертів.**

**3. Основною метою замісної терапії ЕНПЗ є забезпечення достатньої активності ліпази у ДПК. У разі первинної недостатності ПЗ рекомендовано використовувати препарати панкреатину в дозі не менш як 150 тис. ОД на добу пожиттєво. Мінімальна доза ліпази для початкової терапії має становити 40-50 тис. ЄФ з основними прийомами їжі та половину цієї дози – в проміжний прийом їжі.**

**За вторинної ферментної недостатності, спричиненої захворюваннями інших органів, підхід до терапії пацієнта має бути індивідуальним залежно від тяжкості стану. Рекомендована доза панкреатину – 25 тис. ОД ліпази на основні прийоми їжі. Препарат ліпази варто призначати на весь час лікування основного захворювання.**

**4. Препаратом вибору для терапії ЕНПЗ є Креон®, який відповідає всім сучасним вимогам до ферментного препарату.**

*Професор Ольга Бондаренко*
*Доктор Олена Бака*
*Професор Мірвасіт Карімов*
*Професор Машкура Західова*
*Професор Еуджен Ткачук*
*Професор Світлана Цуркан*
*Доцент Щоїра Хусінова*
*Професор Гюлюстан Бабаєва*
*Професор Ігор Скрипник*
*Доктор Сухан Ахмедов*

UKR2260946

**Т.В. Марушко**, д.м.н., професор, **Т.В. Куріліна**, д.м.н., професор, **С.А. Якимович**, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, КНП КМДКЛ № 1, м. Київ

# Аналіз ефективності цефдиніру в лікуванні гострого гнійного остеомієліту в дітей

Т.В. Марушко

**Антибіотики широкого спектра дії, націлені на значний різновид збудників, є важливим інструментом у боротьбі із серйозними інфекціями. Їх нераціональний вибір при гнійних інфекціях призводить до збільшення терміну лікування, підвищеного ризику розвитку побічних реакцій, а також до надмірних витрат на медичне обслуговування.**

З метою досягнення швидшого результату клініцисти часто застосовують парентеральне введення антибіотиків. Однак внутрішньовенна антибактеріальна терапія має додаткові вагомі ризики на тлі тяжких бактеріальних інфекцій (катетер-асоційовані інфекції, тромбоз, несприятливі ефекти на печінку та нирки). Тому, незважаючи на досягнення певних результатів під час лікування серйозних бактеріальних інфекцій, лишаються контраверсійними питання щодо шляхів уведення та тривалості антибактеріальної терапії у педіатричних пацієнтів.

Удосконалення схеми призначення антибіотиків дітям із бактеріальними інфекціями має вирішальне значення для оптимізації лікування, мінімізації загрози резистентності та покращення догляду за пацієнтами.

Гострий гематогенний остеомієліт (ГГО) є захворюванням мікробної етіології, збудник якого потрапляє до кісткової тканини гематогенним шляхом [16]. Захворюваність у дитячому віці становить 2-20 дітей на 100 000 дитячого населення в розвинених країнах [10].

За даними літератури, основний збудник гематогенного остеомієліту в новонароджених та дітей раннього віку – *Staphylococcus aureus*, зокрема метицилінрезистентний [3, 17]. Однак у дітей старшого віку остеомієліт можуть викликати стрептококи груп А і В, особливо β-гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*). *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) може спричиняти остеомієліт у дітей, які мають підвищений ризик інвазивного пневмококового захворювання, включаючи дітей віком <2 роки, що не повністю імунізовані проти пневмокока [16]. За певну частку випадків ГГО відповідають *Escherichia coli* та інші коліформи, які викликають захворювання в новонароджених та немовлят [6, 12].

У дітей кістки та хребетні диски кровопостачаються через метафізарні й періостальні судини внутрішньохребцевих дисків. Факторами ризику розвитку остеомієліту в дітей є ранній вік, шкідливі чинники довкілля, недотримання санітарних норм у сім'ї, часті захворювання, штучне вигодовування. З огляду на те що ГГО в дітей переважно має гематогенне походження, антибіотики, які мають вплив на етіологічну похідну захворювання, можуть легко проникнути до осередку інфекції [6, 15]. Але посів крові, проведений перед призначенням антимікробної терапії у дитини з підозрою на ГГО, наразі визначає мікробну етіологію ГГО приблизно усього в третині випадків і зазвичай протягом 12-24 год [7]. Часто клініцистам доводиться лікувати ГГО без наявності позитивних культур [5]. Початкову емпіричну терапію використовують у 35-47% випадках на основі місцевої епідеміології та характеру резистентності збудників [9]. Сприятлива клінічна та лабораторна відповідь на емпіричну терапію свідчить про те, що антимікробні препарати, які використовуються, є ефективними в процесі розгортання інфекційного запалення [13, 14].

Діагноз ГГО встановлюється відповідно до діагностичних критеріїв, розроблених Товариством дитячих інфекційних хвороб і Товариством інфекціоністів Америки, – рекомендації щодо діагностики та лікування ГГО в педіатрії (2021) [4]. Для оптимізації лікування та покращення прогнозу експертами було запропоновано в більш короткий і ранній періоди переводити лікування антибіотиками з парентеральної форми введення до перорального призначення антибактеріальних препаратів. Рішення про перехід на пероральні антибіотики залежить від зникнення симптомів лихоманки, інтоксикації, покращання фізичного стану і зниження рівня С-реактивного білка (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Оптимальний пероральний препарат повинен мати спектр дії, зіставний з парентеральним, завдяки якому дитина продемонструвала клінічне та лабораторне покращення [4, 8, 11].

Нещодавно розроблені рекомендації щодо безпеки застосування раннього ступеневого лікування антибіотиками (перехід від парентерального до перорального) вплинули на клінічну практику лікування інфекцій кісток у нашій лікарні.

Таблиця 1. **Клінічна характеристика хворих на ГГО на початку лікування**

| Характеристика | Група хворих на ГГО дітей | | |
|---|---|---|---|
| | загальна група (n=34) | I група (n=14) | II група (n=20) |
| $T_{max}{}^{d}$, медіана, °С | 38,5 (37,8-39,4) | 38,6 (37,8-39,2) | 38,7 (37,9-39,4) |
| Тривалість лихоманки в лікарні, днів | 2,5 (1,5-4,7) | 2,6 (1,4-4,6) | 2,2 (1,9-4,7) |
| ШОЕ при надходженні до лікарні, мм/год | 47 (25-61) | 48 (32-60) | 43 (25-54) |
| Концентрація СРБ під час надходження до стаціонару, мг/л | 19 (12-27) | 15 (13-25) | 17 (12-27) |
| Рутинна рентгенографія, n (%) | 34 (100) | 14 (100) | 20 (100) |
| Магнітно-резонансна томографія, n (%) | 11 (32) | 6 (42,9) | 5 (25) |
| Ультразвукове дослідження, n (%) | 34 (100) | 14 (100) | 20 (100) |
| Бактеріємія, n (%) | 5 (14,7) | 2 (14,2) | 3 (15) |
| Ідентифікований збудник, n (%) | 14 (41,18) | 6 (42,85) | 8 (40) |
| Виділений *S. aureus*, n (%) | 9 (26,5) | 3 (21,4) | 6 (30) |
| Розвиток на тлі хронічної стрептококової інфекції (назофарингіт, синусит, хронічний тонзиліт, стрептодермія без гнійних осередків), n (%) | 21 (61,76) | 8 (57,14) | 13 (65) |
| Збільшені показники АСЛО відповідно до референтних значень, n (%) | 24 (70,59) | 9 (64,28) | 15 (75) |

Таблиця 2. **Порівняння ефективності лікування дітей, хворих на ГГО, залежно від способу призначення антибактеріального препарату**

| Характеристика | Група хворих на ГГО дітей | | |
|---|---|---|---|
| | загальна група (n=34) | I група (n=14) | II група (n=20) |
| Тривалість перебування в стаціонарі, днів | 15,29 (10-21) | 13,4 (10-19) | 15,4 (12-21) |
| Час до нормалізації ШОЕ, днів | 10,29 (7-15) | 11,14 (7-15) | 9,7 (7-15) |
| Час до нормалізації СРБ, днів | 13,17 (10-22) | 12,42 (10-22) | 9,1 (10-21) |
| Тривалість внутрішньовенного лікування антибіотиками, днів | | 5,57 (5-7) | 11,7* (12=21) |
| Тривалість прийому антибіотиків, днів | 12,97 (10-19) | 13,51 (12-16) | 12,7 (10-19) |

*Примітка: * достовірність відмінностей показників між групами; p≤0,05.*

Таблиця 3. **Результати анкетування пацієнтів, розподілених за способом призначення антибактеріального препарату**

| Характеристика | I група (n=14) | | II група (n=20) | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-й день лікування | 10-й день лікування | 1-й день лікування | 10-й день лікування |
| Відчуття болю, бали | 9,07 (6-10) | 2,9 (1-4) | 8,9 (6-10) | 3,0 (1-4) |
| Обмеження рухливості, бали | 9,56 (8-10) | 1,4 (1-2) | 9,77 (9-10) | 1,77 (1-3) |
| Поганий сон, % | 42,85 | 0 | 55 | 20* |
| Знижений апетит, % | 100 | 14,2 | 100 | 25* |
| Втрата маси тіла, % | | 42,85 | | 65* |
| Поганий настрій, % | 100 | 14,2 | 100 | 45* |

*Примітка: * достовірність відмінностей показників між групами; p≤0,05.*

## Матеріали та методи

Діагностичними критеріями для встановлення діагнозу ГГО були клінічні ознаки, які вказували на інфекцію кісток (локальний біль у кістках, набряки, локальна гіпертермія та/або почервоніння), в поєднанні з рентгенологічним візуалізаційним дослідженням, характерним для остеомієліту (ознаки запалення кісткового мозку, скупчення рідини поруч із кісткою), підвищені значення ШОЕ, СРБ, виявлення збудника з вогнища гнійного процесу, хронічних вогнищ інфекції із вмістом мікробного спектра з локусу запалення кістки. Якщо патоген не був виявлений, діагноз ГГО та ефективність емпіричної терапії оцінювали за позитивною динамікою даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. Для оцінки тяжкості захворювання використовували комбінацію 7 клінічних ознак і лабораторних результатів протягом перших 4 днів госпіталізації, щоб передбачити загальну тривалість перебування в лікарні як прояв тяжкого захворювання в дітей з ГГО.

Після отримання інформаційної згоди до дослідження було залучено 34 дитини з підтвердженим діагнозом ГГО, які отримували лікування в хірургічному відділенні КНП КМДКЛ № 1 з вересня 2021 по жовтень 2022 року.

Пацієнтів залучали, якщо остаточний клінічний діагноз ГГО підтверджувався мікробіологічними, гістопатологічними та/або рентгенографічними доказами інфекції, не було попереднього травматичного ураження або супутнього поширення інфекції з екстраскелетних ділянок. Окрім того, тривалість симптомів з явищами інтоксикації та лихоманки під час надходження до стаціонару становила ≤4 днів.

Діти, яким було проведено лікування ГГО шляхом внутрішньовенного введення цефалоспорину III покоління (цефтріаксону) з переведенням у разі позитивної клінічної динаміки на пероральний цефалоспорин III покоління цефдинір, склали 1 групу (14 дітей віком 9-12 років, з них 9 хлопчиків і 5 дівчаток). Діти з ГГО, імовірно спричиненим гематогенним поширенням бактерій, які в процесі лікування отримували парентерально цефалоспорин III покоління (цефтріаксон), увійшли до 2-ї групи (20 дітей віком 9-12 років, з них 13 хлопчиків і 7 дівчаток).

Хворим 1-ї групи (14 дітей) цефтріаксон парентерально був призначений стартово курсом 5-7 діб, потім пацієнтів перевели на пероральний препарат Родинір (цефдинір, цефалоспорин III покоління) у дозі 7 мг/кг маси тіла 1 р/12 год. Для лікування дітей з масою тіла до 43 кг Родинір випускається у формі порошку для приготування суспензії 100 мл, завдяки чому флакона було достатньо для проведення 10-денного курсу лікування. В дітей з масою тіла від 43 кг ми використовували капсули Родиніру по 300 мг, які пацієнти приймали 2 р/добу.

Під час вибору антибактеріального препарату для продовження ступеневої терапії ми користувалися такими міркуваннями: цефдинір є напівсинтетичним цефалоспориновим пероральним антибіотиком широкого спектра дії III покоління. Як і інші антибіотики групи цефалоспоринів, цефдинір чинить бактерицидну дію щодо чутливих мікроорганізмів завдяки пригніченню синтезу клітинної стінки. Діюча основа є стійкою до дії багатьох β-лактамаз. Цефдинір має широкий спектр дії проти багатьох грамнегативних та грампозитивних аеробних організмів, зокрема частих збудників ГГО – *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli*. Цефдинір швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (середній час до досягнення пікової концентрації у плазмі крові – 3 год) і майже повністю виводиться через нирки в незмінному вигляді. Кінцевий період напіввиведення цефдиніру становить 1,5 год. Слід зазначити, що у вітчизняній літературі дослідженню клінічної ефективності цефдиніру присвячені поодинокі дослідження, адже, за нашою інформацією, до 2020 року препарати цефдиніру не були доступними для клінічної практики [1].

Діти 2-ї групи (20 дітей) у зв'язку з ГГО отримували антибактеріальний препарат цефтріаксон парентерально протягом 12-20 днів, на тлі чого спостерігалася позитивна динаміка основних симптомів.

Окрім оцінювання клініко-лабораторних та інструментальних показників, серед дітей з ГГО проводилося анкетування сприйняття лікувальних заходів пацієнтами. Відповіді на запитання анкети отримали в 1-й день призначення антибактеріальних препаратів та на 10-й день лікування. Відповіді просили оцінювати за 10-бальною шкалою для характеристики почуттів: «так» або «ні» на конкретні запитання.

Статистична обробка отриманих даних проведена методами медичної статистики. Безперервні змінні з нормальним розподіленням вказувалися як середнє значення зі стандартним відхиленням. Для зіставлення показників клінічних груп використовували t-тест. Також для зіставлення категоріальних змінних використовували тест χ-квадрат. Кореляцію Пірсона виконано для встановлення зв'язків між видом проведеного лікування та наслідками. Достовірність відмінностей було встановлено $p<0,05$ при значенні χ-квадрату Пірсона 3,93 із 1 ступенем свободи, що вважали наявним зв'язком між обраними показниками.

## Результати

Середній вік пацієнтів клінічних груп становив 10,3 року, а співвідношення хлопчиків та дівчаток складало 1,8:1. Пацієнти з 1-ї та 2-ї групи мали подібні демографічні характеристики ($p>0,05$). Усі діти на момент надходження до стаціонару мали попередню або поточну лихоманку, нездужання, слабкість та біль у кістках. Показник ШОЕ при госпіталізації здавався дещо вищим у дітей 1-ї групи порівняно з таким у хворих 2-ї групи (48 проти 43 мм/год відповідно; $p=0,06$), але різниця не була достовірною. Значення кількості лейкоцитів і рівня СРБ під час госпіталізації були схожими.

Клінічна характеристика пацієнтів, залучених до дослідження, представлена в таблиці 1. Відповідно до наведених даних клінічні групи за складом, клінічними проявами, методами обстеження були повністю репрезентативними. Ми ретельно збалансували групи пацієнтів із застосуванням цефдиніру або без нього, використовуючи зіставлення балів схильності, щоб забезпечити подібні базові клінічні характеристики та маркери тяжкості захворювання.

Змінні, відібрані для відповідності показників схильності: вік, стать, бактеріємія, обробка кісток, концентрація СРБ, отримана через 2-4 дні після початку прийому антибіотиків, температура тіла >48 год після початку прийому антибіотиків.

У всіх дітей клінічних груп діагноз ГГО був підтверджений результатами рутинної простої рентгенографії. Додатково магнітно-резонансну томографію (МРТ) виконано 32% пацієнтів.

На початку захворювання 79,4% пацієнтів установлено діагнози синуситу, тонзиліту, фарингіту, артриту, лихоманки неясного генезу, у зв'язку із чим було розпочато прийом антибактеріального препарату в амбулаторних умовах. Як антибактеріальний препарат напівсинтетичний пеніцилін призначено 64,7% хворих, макролід – 18,5%. Інші діти антибактеріальні препарати не приймали, їм установили діагноз ГРВІ та призначили симптоматичні препарати (антипіретики).

Результати порівняння ефективності парентерального та комбінованого (ступеневого) прийому антибактеріального препарату наведено в таблиці 2.

З огляду на зазначені дані діти, які отримували ступеневу терапію, перебували в стаціонарі в середньому на 2 дні менше, ніж хворі, котрі отримували антибактеріальний препарат парентерально. А ось час нормалізації ШОЕ та СРБ був відносно швидшим у групі дітей з парентеральним методом призначення антибактеріального препарату, хоча достовірної різниці між показниками виявлено не було. Не спостерігалося і різниці в загальній тривалості прийому антибактеріального препарату.

Результати аналізу анкет представлені в таблиці 3. На початку лікування в стаціонарі результати анкетування в обох клінічних групах були тотожними. Діти відчували сильний біль, обмеження рухливості, а половина з них на початку лікування скаржилася на поганий сон, зниження апетиту. У всіх пацієнтів із ГГО спостерігався поганий настрій.

Аналіз характеристик на 10-ту добу лікування виявив, що при парентеральному прийомі антибактеріальних препаратів у дітей 2-ї групи майже половина мала поганий настрій, чверть – незадовільні апетит і сон. У 65% дітей 2-ї клінічної групи відзначалося зниження маси тіла, тоді як у дітей 1-ї групи цей показник становив 42,8%. За інтенсивністю болю та ступенем обмеження рухливості не встановлено достовірної різниці.

## Обговорення результатів

Оцінка результатів стратегії лікування інфекцій кісток у дітей методом ступеневої терапії з переведенням із внутрішньовенного введення антибактеріального препарату (цефалоспорину III покоління) на пероральний препарат цефдинір (цефалоспорин III покоління) та стандартним парентеральним введенням є ретропроспективним аналізом клініко-лабораторних та інструментальних даних 34 дітей, госпіталізованих з документально підтвердженим ГГО різного ступеня тяжкості за відсутності супутніх захворювань. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що використання методу ступеневої антибактеріальної терапії надає можливість зменшити термін лікування в умовах стаціонару, отже, й витрати на медичне обслуговування, а також позитивно впливає на соматичний стан хворих. Отримані результати мають потенційно спонукати клініцистів до раннього переходу від парентеральної антибактеріальної терапії до перорального її продовження.

Отримані нами дані є зіставними з дослідженням M. Pääkkönen і співавт. (2011) щодо можливості застосування перорального антибактеріального курсу при ГГО в дітей та тенденції до скорочення загального курсу лікування з метою зменшення частоти розвитку негативних явищ [13]. Автори дослідження відзначають, що СРБ є хорошим маркером перебігу хвороби. В нашому дослідженні саме позитивна динаміка СРБ стала критерієм переходу на пероральний прийом цефдиніру.

В нещодавньому дослідженні X. Wang і співавт. (2020) повідомлено, що навіть за тяжкого перебігу ГГО з необхідністю хірургічної обробки вогнища та використанням високих доз внутрішньовенних антибіотиків доцільним є перехід на пероральний прийом антибактеріальних препаратів, а скорочення курсу парентерального способу введення до <1 тиж не має істотного впливу на прогноз [2]. Особлива увага у представленому дослідженні надається таким небажаним явищам під час антибактеріальної парентеральної терапії, як аномальні рівні печінкових трансаміназ АлАТ та АсАТ, а також підвищенню концентрації креатиніну, хоча в педіатричних пацієнтів застосовувалися не тільки цефалоспорини (цефазолін, цефуроксим, цефтріаксон), а й ванкоміцин, лінезолід. Водночас автори констатують, що дані є обмеженими стосовно належної тривалості лікування пероральними препаратами та методів контролю за одужанням.

Обмеження нашого дослідження – малий розмір вибірки, що свідчить про необхідність продовження відповідного випробування.

## Висновки

**Стратегія лікування ГГО в дітей може здійснюватися методом переведення на 5-7-му добу з парентерального введення антибактеріального препарату (цефалоспорину III покоління) на пероральний препарат цефдинір (цефалоспорин III покоління), який пропонується у вигляді 2 форм випуску (порошок для приготування оральної суспензії та капсули).**

**Використання методу ступеневої терапії для лікування ГГО в дітей із застосуванням перорального цефалоспорину III покоління Родинір (цефдинір) дає можливість зменшити термін лікування в умовах стаціонару, витрати на медичне обслуговування, а також позитивно впливає на соматичний стан хворих.**

**Дослідження показало високий ступінь безпечності препарату Родинір, побічні та алергічні реакції при його використанні не спостерігалися.**

Список літератури знаходиться в редакції.

# Сучасний підхід до лікування негоспітальної пневмонії

В.І. Березняков

**За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2022 році інфекції нижніх дихальних шляхів посідають 4-те місце в світі серед причин смерті сучасної людини, при цьому серйозною загрозою для життя хворих є негоспітальна пневмонія (НП). Саме тому вкрай важливо приділяти достатньо уваги цій проблемі на всіх етапах ведення пацієнтів. У грудні відбувся практичний онлайн-семінар «Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії у практиці сімейного лікаря». В рамках заходу виступив доцент кафедри професійно орієнтованих дисциплін Харківського міжнародного медичного університету, кандидат медичних наук Владислав Ігорович Березняков із доповіддю, присвяченою сучасним підходам у лікуванні НП на основі доказових даних.**

Поширеність інфекцій нижніх дихальних шляхів в Україні у 2017 році складала 384 випадки на 100 тис. населення, що перевищує такі показники на 19% порівняно із 2016 роком, при цьому середня тривалість лікування в стаціонарі становила 12,1 доби. Однією з головних причин цього зростання є антибіотикорезистентність.

ВООЗ повідомляє, що до 75% усіх антимікробних препаратів використовуються нераціонально, що неухильно спричиняє розвиток і поширення антибіотикорезистентності, при цьому кількість схвалених Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) нових ефективних антибіотиків із кожним роком зменшується, що теж зумовлює зростання захворюваності на інфекції нижніх дихальних шляхів, зокрема пневмоній.

Під терміном «пневмонія» слід розуміти гостре інфекційне захворювання (переважно бактеріальної етіології), яке характеризується осередковим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації.

За загальноприйнятою класифікацією виокремлюють такі види пневмонії: НП, госпітальна, аспіраційна, така, що розвивається в осіб із дефектами імунітету.

За статистикою, щороку в світі спостерігається ≈5,6 млн випадків НП, з яких 1,1 млн потребує госпіталізації. Смертність в амбулаторних умовах становить від 1 до 5%. Смертність у пацієнтів, які потребують госпіталізації, складає ≈12%. У хворих, котрі потребують інтенсивної терапії в умовах реанімації, смертність сягає 40%.

Залежно від збудника захворювання і характеру його перебігу пацієнтів із пневмонією розподіляють на 4 групи:

- група I – нетяжкий перебіг (можливість амбулаторного лікування) в осіб із відсутністю серйозних супутніх захворювань, які не приймають протягом останніх 3 міс системні антибіотики ≥2 дні *(S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae)*;
- група II – нетяжкий перебіг (можливість амбулаторного лікування) в осіб із серйозними супутніми захворюваннями та/або які приймали протягом останніх 3 міс системні антибіотики ≥2 дні *(S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, S. aureus, Enterobacteriaceae)*;
- група III – нетяжкий перебіг пневмонії у пацієнтів, що потребують госпіталізації до терапевтичного чи пульмонологічного відділення за медичними показаннями *(S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, S. aureus, Enterobacteriaceae)*;
- група IV – тяжкий перебіг пневмонії; є необхідність госпіталізації до відділення реанімації та інтенсивної терапії *(S. pneumoniae, Legionella spp., S. aureus, Enterobacteriaceae)*.

Більшість НП спричиняє *S. pneumoniae* (28%); 2-ге місце посідають *M. pneumoniae* (11,4%) і *C. pneumoniae* (11,4%). Рідше збудником захворювання є *L. pneumophila* (4,4%) і *H. influenzae* (4,1%). Водночас у 37% випадків установити збудника не вдається.

Основні симптоми НП – висока температура, озноб, вологість та блідість шкіри, головний біль, перепади настрою, втома і ломота в тілі, біль у суглобах, втрата апетиту, нудота, низький кров'яний тиск, високий пульс; з боку легень – кашель з мокротинням або слизом, задишка, плевральний біль, іноді кровохаркання.

Згідно із Протоколом надання медичної допомоги хворим на НП, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19.03.2007 року, діагноз НП установлюється за наявності R-підтвердженої осередкової інфільтрації легеневої тканини та ≥2 нижченаведених ознак:

- гострий початок захворювання з температурою тіла >38 °С;
- кашель з виділенням мокротиння;
- фізикальні ознаки (притуплений чи тупий звук при перкусії; ослаблене чи жорстке бронхіальне дихання; фокус дзвінких хрипів та/або крепітація);
- лейкоцитоз (>$10\times10^9$/л).

Діагностику (в т. ч. рентген) слід провести протягом 4 год із моменту звернення хворого по медичну допомогу. Варто також пам'ятати, що під час діагностики НП в осіб старшої вікової групи можуть бути певні проблеми. В таких пацієнтів це захворювання часто проявляється атипово. Класичні симптоми (кашель, гнійне мокротиння, лихоманка) можуть бути відсутніми. Системна запальна відповідь (лейкоцитоз) також знижується, що пов'язано зі зниженням вироблення цитокінів. Проте чутливим індикатором наявності інфекції нижніх дихальних шляхів в осіб старшої вікової групи залишається задишка. Водночас єдиними симптомами інфекції, у т. ч. пневмонії, у людей похилого та старечого віку можуть бути порушення психічного стану, сплутаність свідомості, раптове погіршення функціональної фізичної здатності, декомпенсація супутнього захворювання (Kelly E. et al., 2009).

Рентгенографія легень призначається на початку захворювання і не раніше ніж через 14 днів після початку антибактеріальної терапії; може проводитися в більш ранні терміни за виникнення ускладнень або в разі суттєвої зміни клінічної картини захворювання.

Факторами ризику несприятливого результату НП є порушення свідомості, частота дихання ≥30/хв, артеріальна гіпотензія (систолічний тиск ≤90 мм рт. ст., діастолічний тиск ≤60 мм рт. ст.), азот сечовини >7 мкмоль/л.

Рішення про госпіталізацію хворого на НП базується на клінічному судженні, при цьому доцільно користуватися шкалою CURB-65/CRB-65 (по 1 балу за кожну ознаку):

- порушення свідомості (confusion);
- сечовина (urea) >7 ммоль/л;
- частота дихання (respiratopy rate) ≥30/хв;
- артеріальний тиск (blood pressure) – систолічний <90 або діастолічний ≤60 мм рт. ст.;
- вік ≥65 років.

Інтерпретація:

≥3 бали – тяжка НП, високий ризик смерті;

2 бали – підвищений ризик смерті; короткочасне лікування в стаціонарі чи амбулаторне лікування під контролем працівника стаціонара;

0-1 бал – низький ризик смерті; амбулаторне лікування (Lim W.S. et al., 2003; Macfarlane J.T. et al., 2004).

Отже, CRB-65 ≥1 бала (за винятком випадків, коли єдиний критерій – вік ≥65 років) – це показання до госпіталізації хворого, при цьому найкращим гемодинамічним предиктором є систолічний артеріальний тиск.

Показання до госпіталізації хворих на НП із групи низького ризику – ускладнення захворювання, загострення супутніх захворювань, неможливість прийому антибактеріальних препаратів внутрішньо та/або адекватної організації медичної допомоги вдома, наявність множинних факторів ризику, які не внесено до прогностичних шкал (Riley P.D. et al., 2004).

Під час обрання антибактеріальних препаратів необхідно враховувати сучасні дані щодо чутливості бактерій до антибіотиків. Міжнародне дослідження SOAR 2016-2017 років (використовувалися стандарти CLSI, EUCAST і параметри ФК/ФД), під час якого було проаналізовано 111 ізолятів, у т. ч. 78 *S. pneumoniae* та 99 *H. influenzae*, показало високу чутливість *S. pneumoniae* до амоксициліну, амоксициліну / клавуланової кислоти, левофлоксацину, моксифлоксацину, цефтріаксону, але менш низьку до азитроміцину, кларитроміцину, еритроміцину, цефіксиму. Водночас, за даними EUCAST, при високій чутливості ізолятів *H. influenzae* до більшості антибіотиків спостерігається вкрай низька чутливість (10,1%) до цефуроксиму.

Багатоцентрове епідеміологічне дослідження, яке проводилося в 2014-2017 роках, показало високу чутливість *H. influenzae* (96,8-100%) до всіх протестованих β-лактамних антибіотиків (амоксицилін/клавуланат, цефіксим, цефтаролін, цефтибутен, цефдиторен, ертапенем) за винятком ампіциліну (84,9%). Фторхінолони – ципрофлоксацин, левофлоксацин і моксифлоксацин – були активні щодо 95,7; 94,6 та 97,9% тестованих штамів відповідно. Хлорамфенікол був активним проти

97,9% штамів, тетрациклін – проти 98,4%. Низька активність щодо досліджених штамів гемофільної палички відзначалася в триметоприму/сульфаметоксазолу (69,2% чутливих ізолятів).

На жаль, навіть ретроспективно і за найретельнішого обстеження виявити етіологію пневмонії вдається не більше ніж у ⅔ випадків (з урахуванням атипової мікрофлори та вірусів). Причинами низької інформативності мікробіологічних досліджені є такі фактори:

• у 20-30% пацієнтів із пневмонією відсутній продуктивний кашель (немає матеріалу для мікробіологічного дослідження);

• навіть за наявності матеріалу практично не існує достовірних засобів відрізнити мікроб-«свідок» орофарингеальної зони від мікроба-«винуватця» запального процесу в легенях;

• класичні мікробіологічні методи дослідження займають щонайменше 48-72 год після доставки матеріалу до лабораторії, а проведення досліджень на атипові збудники та віруси потребує ще більше часу.

Ось чому переважна більшість пацієнтів із НП (як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі) отримує емпіричну терапію з огляду на світовий досвід щодо етіології цього захворювання.

Існують декілька авторитетних рекомендацій, як-от Американського торакального товариства (ATS) 2019 року, Британського національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE) 2019 року та загальноєвропейські рекомендації з лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів 2011 року. Цими рекомендаціями доцільно користуватися при складанні плану лікування хворих на НП.

«Трьома китами» лікування НП можна вважати β-лактами, респіраторні фторхінолони та макроліди. Із цих антибактеріальних препаратів неактивними щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів є β-лактами: пеніциліни (амоксицилін і амоксицилін/клавуланат) та цефалоспорини II-III покоління (цефуроксим аксетил, цефподоксим проксетил). До антибіотиків, активних щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів, належать макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, азитроміцин, спіраміцин, джозаміцин), фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) і тетрацикліни (доксициклін).

## Клінічний випадок хворого на НП

Пацієнт М., чоловік, 38 років. Був госпіталізований до терапевтичного відділення клініки в листопаді 2017 року зі скаргами на сухий кашель протягом 4 днів, згодом з'явилося мокротиння іржавого кольору. Також спостерігалися раптова поява ознобу напередодні ввечері, суб'єктивне відчуття підвищення температури та нездужання. Спочатку хворий вважав, що застудився, але симптоми погіршилися; він майже не спав минулої ночі через кашель. Заперечував, що відчував задишку, але припустив, що дихає дещо швидше, ніж звичайно. Пов'язує це з особливо тривалими нападами кашлю. Температуру не вимірював, лікувався самостійно, приймав льодяники від кашлю (не пам'ятає, які саме). Антибіотиків протягом попередніх 3 міс не приймав.

Під час опитування було з'ясовано, що пацієнт працює охоронцем у магазині. Курить 16 років по 4 цигарки на день; професійні шкідливості в минулому заперечує. Зі слів хворого, мав травму спини 12 років тому; 5 років тому пройшов КТ, адже турбували болі в спині: було виявлено 2 міжхребцеві грижі; при болях лікується ібупрофеном. Періодично скаржиться на головний біль, особливо після емоційного напруження; звертався до лікаря, було встановлено діагноз мігрені. Приймає відповідну терапію. Страждає на цукровий діабет 2 типу; консультований ендокринологом, приймає відповідну терапію.

Дані об'єктивного огляду: зріст – 188 см, маса тіла – 96 кг; індекс маси тіла – 27,2. При огляді не був схожим на тяжкого хворого, говорив спокійно, на задишку не скаржився. Шкіра та слизові без особливостей. У легенях ослаблене дихання, дзвінкі, дрібнопухирчасті хрипи, крепітація в підлопатковій і пахвовій ділянках правої легені, частота дихальних рухів – 24/хв. Серце: верхівковий поштовх пальпується на 1,5 см до середини (від середньоключичної лінії в V міжребер'ї), тони приглушені, ритмічні, частота серцевих скорочень – 93/хв, артеріальний тиск – 130/90 мм рт. ст. З боку інших органів і систем без особливостей.

Дані інструментальних досліджень: температура тіла – 38,4 °С; сатурація киснем ($SpO_2$) при диханні атмосферним повітрям (за даними пульсоксиметрії) склала 96%. На рентгенограмі органів грудної клітки виявлено осередкову тінь нижньої частки правої легені, без випоту.

Діагноз: правобічна, нижньочасткова НП, перебіг середньої тяжкості.

Призначене лікування:

• оральна регідратація;

• повноцінне харчування;

• амоксицилін/клавуланат 1 г/200 мг упродовж 10 днів;

• азитроміцин 500 мг 1 р/добу протягом 3 днів;

• трав'яний чай (квітки липи серцелистої, трава чебрецю звичайного, корені алтеї лікарської, кореневища (лепехи) аїру, листя шавлії лікарської, квітки ромашки, корені та кореневища оману, листя м'яти перцевої, корені та кореневища солодки голої, квітки календули лікарської, квітки бузини чорної, листя кропиви) + мед.;

• ердостеїн 300 мг 2 р/добу;

• синбіотик III генерації 1 капсула 2 р/добу впродовж 15 днів;

• німесулід 100 мг 2 р/добу за потреби;

• лікування супутньої патології.

На сьогодні існують певні світові тенденції у лікуванні НП. Спільними для всіх підходів є комбінація β-лактамів і макролідів за тяжкої пневмонії, що потребує госпіталізації, при цьому як альтернативні препарати використовуються респіраторні фторхінолони.

Водночас у Північній Америці перевагу віддають використанню макролідів і доксицикліну, а в Європі – β-лактамам.

Цікавими є зміни в рекомендаціях з лікування НП. Протоколом надання медичної допомоги хворим на НП, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19.03.2007 року, регламентувався подальший план лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах. Хворі I групи (з нетяжким перебігом, не потребують госпіталізації, немає супутньої патології та модифікуючих факторів ризику появи окремих збудників) мають отримувати такі препарати вибору, як амоксицилін або макролід (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, спіраміцин). Альтернативними препаратами є респіраторний фторхінолон III-IV покоління або доксициклін (при неефективності стартової терапії амоксициліном). Шлях введення – перорально, тривалість терапії – 7-10 днів.

Але адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах і затвердженою Президією НАМН (протокол № 4/7 від 27.03.2019 року), респіраторні фторхінолони були видалені з рекомендацій, а замість них як альтернативний препарат був рекомендований макролід, при цьому термін лікування скоротився до 5-7 днів.

Згідно із Протоколом 2007 року, хворим II групи (з нетяжким перебігом, є супутні захворювання та/або модифікуючі фактори ризику) як препарат вибору призначався амоксицилін/клавуланат або цефуроксим аксетил. Альтернативні препарати – респіраторний фторхінолон III-IV покоління або цефтріаксон (внутрішньом'язово, внутрішньовенно). Тривалість терапії: +3-5 днів після нормалізації температури тіла.

Клінічною настановою від 2019 року цефуроксим аксетил видалено з рекомендованих препаратів вибору, а як альтернативний препарат додано цефдиторен.

Згідно із протоколом 2007 року, хворим III групи (нетяжкий перебіг пневмонії, потребують госпіталізації за медичними чи соціальними показаннями) як препарати вибору призначалися інгібіторозахищені амінопеніциліни або цефалоспорини II-III покоління + макролід. Альтернативні препарати – респіраторний фторхінолон III-IV покоління. Шлях введення – парентерально та/або перорально. Тривалість терапії: +3-5 днів після нормалізації температури тіла.

Клінічною настановою від 2019 року з рекомендованих препаратів вибору видалено цефалоспорини II покоління, а як альтернативний препарат додано карбапенем (ертапенем) із макролідом (перорально) чи цефалоспорин V покоління (цефтаролін) із макролідом (перорально). Тривалість терапії: +3-5 днів після нормалізації температури тіла.

Не рекомендується використовувати при респіраторних інфекціях гентаміцин (відсутня активність щодо найчастішого збудника *S. pneumoniae*, потенційно висока токсичність), триметоприм/сульфаметоксазол (високий рівень резистентності *S. pneumoniae* та *H. influenzae)*, ранні фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин), пероральні цефалоспорини III покоління (низька активність проти *S. pneumoniae*), ампіокс (нераціональна комбінація, дози ампіциліну й оксациліну значно нижчі за терапевтичні).

Також слід мати на увазі таке: протикашльові препарати, відхаркувальні засоби, муколітики, антигістамінні препарати, інгаляційні кортикостероїди та бронходилататори лікарями первинної ланки не мають призначатися при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів (згідно з рекомендаціями Європейського респіраторного товариства 2011 року).

Лікування НП слід розпочинати одразу після встановлення діагнозу. Оцінку ефективності антибактеріальної терапії препаратом першого ряду необхідно (обов'язково!) проводити через 48-72 год від початку лікування, для чого потрібен повторний огляд хворого. Крім того, доцільним є контакт із пацієнтом телефоном на 2-й день від початку лікування. Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зниження вираженості інтоксикації та температури тіла, а також відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку лікування в пацієнта ці прояви захворювання були відсутні, слід орієнтуватися на його загальний стан і показники загального клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ).

*Підготував* ***Олександр Соловйов***

# Глобальні клінічні настанови з лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин

**Інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ) охоплюють різноманітні патологічні стани, які уражають шкіру та підшкірну клітковину, фасції або м'язи. Тяжкість ІШМТ варіює від простих поверхневих інфекцій до тяжких некротичних інфекцій, що зустрічаються значно рідше, але становлять небезпеку для життя. Всесвітнє товариство з невідкладної хірургії (WSES), Глобальний альянс з інфекцій у хірургії (GAIS), Європейське товариство з хірургічних інфекцій (SIS-E), Всесвітнє товариство з хірургічних інфекцій (WSIS) та Американська асоціація хірургії травми (AAST) спільно розробили й опублікували в 2022 році глобальні стандарти медичної допомоги при ІШМТ. У 2021 році також представлено оновлені рекомендації Товариства з хірургічних інфекцій (SIS) щодо зазначеної проблеми.**

**Пропонуємо ознайомитися з основними положеннями цих документів, зокрема, заслуговують на увагу рекомендації з вибору антибіотиків з урахуванням останніх даних про чутливість збудників і поповнення арсеналу новими молекулами.**

## Класифікація

Для опису ІШМТ використовують різні системи класифікації, включаючи такі характеристики, як анатомічне розташування, збудник(и), швидкість прогресування, глибина інфекції та тяжкість клінічних проявів. У 1998 році Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) класифікувало ІШМТ на дві широкі категорії для цілей клінічних випробувань, які оцінюють нові протимікробні засоби для їхнього лікування: неускладнені й ускладнені. До неускладнених ІШМТ належать поверхневі інфекції, як-от целюліт, прості абсцеси, імпетиго та фурункули. Ускладнені ІШМТ включають глибокі інфекції м'яких тканин, як-от некротичні інфекції, інфіковані виразки, інфіковані опіки та великі абсцеси, що потребують значного хірургічного втручання з дренуванням і санацією. У 2018 році FDA запровадило нове поняття «гостра бактеріальна інфекція шкіри та структур шкіри» (ABSSSI), щоб точніше визначити ускладнену інфекцію м'яких тканин для проведення реєстраційних випробувань. До ABSSSI належать целюліт / бешихове запалення, ранові інфекції та великі шкірні абсцеси. ABSSSI визначається FDA як бактеріальна інфекція шкіри з площею ураження ≥75 см$^2$ (розмір ураження вимірюється площею почервоніння, набряку або ущільнення).

## Принцип контролю джерела інфекції

Укладачі глобальної клінічної настанови закликають в усіх випадках дотримуватися принципу контролю джерела інфекції, що включає дренування інфікованих рідин, обробку інфікованих м'яких тканин, видалення інфікованих пристроїв або сторонніх тіл. Він також має містити певні заходи для виправлення будь-яких анатомічних порушень, що призводять до тривалого мікробного забруднення та відновлення оптимальної функції уражених сегментів. Контроль над джерелом є надзвичайно важливим і визначає результати лікування.

## Сучасний арсенал та принципи вибору антибактеріальної терапії

Більшість ІШМТ, які уражають здорову шкіру, спричиняються аеробними грампозитивними коками, зокрема *Staphylococcus aureus* і стрептококами. Серед ізолятів *S. aureus* із різною частотою виокремлюють бактерії, стійкі до метициліну (метицилін-резистентний *S. aureus* – MRSA). Іншими важливими збудниками ІШМТ є бета-гемолітичні стрептококи та грамнегативні бактерії.

Значна різниця в рівнях резистентності *S. aureus* до метициліну (або оксациліну) в пацієнтів із ІШМТ була відзначена між континентами та з найвищими показниками в Північній Америці (35,9%), за якою йдуть Латинська Америка (29,4%) і Європа (22,8%). Незважаючи на те що зазвичай MRSA передається під час контакту в лікарнях та інших медичних закладах, спостерігалося збільшення випадків інфікування MRSA у громаді (негоспітальний метицилін-резистентний *S. aureus* – CA-MRSA). CA-MRSA генетично відрізняється від госпітального MRSA (HA-MRSA), він стійкий до меншої кількості не бета-лактамних антибіотиків і часто продукує цитотоксин – лейкоцидин Пантона – Валентина (PVL). Поширеність CA-MRSA також різна в усьому світі, коливається від <1% в одних країнах до >50% в інших, причому поширеність є вищою серед дітей, ніж серед дорослих.

Існують відмінності профілю збудників при некротичних ІШМТ. Некротичні інфекції м'яких тканин часто є полімікробними, розвиваються за участю більш вірулентних штамів, як-от стрептококи групи A, CA-MRSA і *Clostridium spp.*

Для лікування інфекцій, спричинених CA-MRSA, тривалий час використовувався **кліндаміцин**, проте стійкість до нього наразі є дуже поширеною. Як і пеніцилін, кліндаміцин має активність щодо стрептококів груп A і B та *S. aureus*, але практично не є активним щодо грамнегативних бактерій. Крім того, кліндаміцин – бактеріостатик; його застосування зумовлює високий ризик розвитку інфекції, викликаної *Clostridioides difficile*.

Кілька обсерваційних досліджень і одне невелике рандомізоване дослідження показали, що **триметоприм/сульфаметоксазол** (TMP/SMX), а також **доксициклін** і **міноциклін** є ефективними проти CA-MRSA. Однак вони не мають активності щодо стрептококів груп A і B. Отже, якщо потрібне покриття і стрептококів, і MRSA, бажані варіанти пероральної терапії включають кліндаміцин, лінезолід/тедизолід у монотерапії або комбінацію TMP/SMX чи доксицикліну з бета-лактамним антибіотиком (амоксициліном, цефалексином) або з азитроміцином у разі алергії на бета-лактами. Не втратили актуальності також і фторхінолони як альтернатива бета-лактамам, особливо в пацієнтів з алергією.

Протягом багатьох років глікопептиди були мікробіологічними агентами вибору при ускладнених грампозитивних інфекціях. Часте використання **ванкоміцину** як препарату вибору для лікування інфекцій, спричинених MRSA, ймовірно призвело до появи ізолятів зі зниженою чутливістю до ванкоміцину. На щастя, резистентність стафілококів до глікопептидів, як-от ванкоміцин-проміжний *S. aureus* (VISA) і ванкоміцин-резистентний *S. aureus* (VRA), залишається рідкісною.

Поява резистентності до глікопептидів, а також потреба в кращому проникненні до тканин сприяли розробці нових препаратів, активних проти грампозитивних бактерій, особливо для тяжких інфекцій.

**Лінезолід** вважається засобом вибору при ускладнених ІШМТ. Він має переваги, оскільки є ліпофільним препаратом із можливістю раннього переведення з внутрішньовенного введення на пероральний, причому пероральний препарат має дуже високу біодоступність, крім того, він інгібує синтез бактеріальних токсинів.

**Даптоміцин** має доведену ефективність у пацієнтів із грампозитивними ускладненими ІШМТ, у т. ч. спричиненими MRSA. Показано, що даптоміцин досягає дуже високих концентрацій у шкірі та м'яких тканинах і чинить швидкий бактерицидний ефект.

**Телаванцин** є напівсинтетичним ліпоглікопептидом, похідним ванкоміцину; він схвалений FDA у 2009 році для лікування ускладнених інфекцій шкіри та структур шкіри, спричинених грампозитивними бактеріями, в т. ч. MRSA. Завдяки високому зв'язуванню з плазмовими білками, тривалому періоду напіврозпаду та тривалому постантибіотичному ефекту телаванцин є цінним поповненням терапевтичного арсеналу для боротьби з інфекціями, спричиненими резистентними грампозитивними патогенами, включаючи MRSA.

**Цефтаролін** – це оксиіміноцефалоспорин передового покоління широкого спектра дії, який має активність *in vitro* як проти метицилін-чутливого *S. aureus*, так і проти MRSA.

Нещодавно були схвалені нові препарати для лікування гострих бактеріальних інфекцій шкіри та структур шкіри, які мають важливі переваги проти MRSA, зокрема далбаванцин і тедизолід.

**Тедизолід** – новий оксазолідинон із грампозитивною активністю, в т. ч. проти MRSA, можна вводити 1 р/день у пероральній або внутрішньовенній формах. **Далбаванцин** – ліпоглікопептид II покоління, що покриває MRSA; вводиться внутрішньовенно 1 р/тиж.

Розглянемо рекомендації з антибактеріальної терапії найрозповсюдженіших у загальній практиці неускладнених ІШМТ.

## Простий абсцес

Шкірні абсцеси – це скупчення гною в дермі та глибших тканинах, обмежені певною ділянкою. Епідермоїдні кісти, які часто називають сальними кістами, зазвичай є наслідком інфікування волосисто-сальних залоз і можуть з'являтися будь-де на тілі. Фурункули – це поверхневі інфекції з нагноєнням волосяного фолікула, зазвичай викликані *S. aureus*.

Лікування полягає у хірургічному розрізі та дренуванні порожнини абсцесу. Антибіотикотерапію слід призначати при абсцесах >5 см у ділянці, яку складно дренувати (наприклад, на обличчі, руці та статевих органах), якщо немає відповіді на хірургічне лікування, при множинних локалізаціях та в пацієнтів з імуносупресією.

Цільовими збудниками є *S. aureus* і стрептококи. Емпіричні схеми антибіотикотерапії (за нормальної функції нирок) включають один із таких пероральних антибіотиків:

- амоксицилін-клавуланат по 1 г кожні 8 год;
- цефалексин по 500 мг кожні 6 год.

У пацієнтів із ризиком CA-MRSA* слід додати один із таких пероральних антибіотиків:

- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год;
- триметоприм і сульфаметоксазол 160/800 мг кожні 12 год;
- у пацієнтів з алергією на бета-лактами: кліндаміцин по 300 мг кожні 8 год.

*Примітка: * тут і далі маються на увазі такі фактори ризику CA-MRSA:*

- *імунодефіцит;*
- *контакт із MRSA-інфекцією протягом останніх 12 міс;*
- *попередній прийом антибіотиків протягом 5 днів за останні 90 днів;*
- *відсутність відповіді на терапію першої лінії.*

## Бешихове запалення

Бешиха – це яскраво-червона, чутлива, болюча бляшка з чітко обмеженими краями, яка зазвичай спричинена стрептококами, частіше – *S. pyogenes*. Натомість *S. aureus* рідко викликає бешихове запалення.

Бешиха клінічно відрізняється від целюліту за такими двома ознаками:

1. при бешиховому запаленні ураження підняті над рівнем навколишньої шкіри;
2. бешихове запалення характеризується чіткою демаркаційною лінією між ураженою та неураженою тканинами.

Лікування зазвичай є консервативним. Якщо наявні ознаки системного запалення, слід використовувати внутрішньовенні антибіотики. Емпіричні схеми антибіотикотерапії (за нормальної функції нирок) включають один із нижчезазначених режимів.

### Амбулаторна терапія (або продовження після внутрішньовенної терапії)

Один із таких пероральних антибіотиків:

- амоксицилін-клавуланат по 1 г кожні 8 год;
- цефалексин по 500 мг кожні 6 год.

Пацієнтам із ризиком CA-MRSA (групи ризику описані вище) додайте один із таких пероральних антибіотиків:

- триметоприм і сульфаметоксазол 160/800-320/1600 мг кожні 12 год;
- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год;
- у пацієнтів з алергією на бета-лактами: кліндаміцин по 300 мг кожні 8 год.

### Стаціонарна терапія

Один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- цефазолін по 2 г кожні 8 год;
- амоксицилін-клавуланат по 1,2/2,2 г кожні 8 год.

У пацієнтів групи ризику CA-MRSA додайте один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальної дози, потім 15-20 мг/кг кожні 12 год;
- лінезолід 600 мг кожні 12 год.

## Флегмона

Флегмона – це гостра бактеріальна інфекція здебільшого шкірних лімфатичних шляхів і підшкірної клітковини, яка на відміну від абсцесу не має чітко обмеженої локалізації, а схильна до поширення. Найчастіше уражає нижні кінцівки. Флегмона має місцеві ознаки запалення, як-от підвищення температури шкіри, еритема, біль, лімфангіт, а також часто викликає системні розлади з лихоманкою та підвищенням кількості лейкоцитів. Амбулаторне лікування можливе для пацієнтів із високою прихильністю до терапії, які не мають загальних ознак запалення або порушень гемодинаміки.

### *ТИПОВА (НЕГНІЙНА) ФЛЕГМОНА*

Цільові патогени (*S. aureus* і стрептококи, CA-MRSA) є рідкісними.

### Амбулаторна терапія (або продовження після внутрішньовенної терапії)

Один із таких пероральних антибіотиків (за нормальної функції нирок):

- амоксицилін-клавуланат по 1 г кожні 8 год;
- цефалексин по 500 мг кожні 6 год.

У пацієнтів групи ризику CA-MRSA (групи ризику описані вище) додайте один із таких пероральних антибіотиків:

- триметоприм і сульфаметоксазол 160/800-320/1600 мг кожні 12 год;
- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год;
- у пацієнтів з алергією на бета-лактами: кліндаміцин 300 мг кожні 8 год.

### Стаціонарна терапія

Один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- цефазолін по 2 г кожні 8 год;
- амоксицилін-клавуланат по 1,2/2,2 г кожні 8 год.

У пацієнтів групи ризику CA-MRSA:

- ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальної дози, потім 15-20 мг/кг/дози кожні 12 год;
- лінезолід 600 мг кожні 12 год.

Пацієнтам із ризиком розвитку грамнегативних інфекцій або тяжких форм, які не відповідають на терапію першої лінії, слід розглянути піперацилін/тазобактам у дозі 4,5 г кожні 6 год.

#### *ГНІЙНА ФЛЕГМОНА*

Часто пов'язана з абсцесами. Розріз і дренаж рекомендовані як первинне лікування абсцесів із супутньою флегмоною. У цих випадках зазвичай призначають антибіотики. Цільовий збудник – *S. aureus*, включаючи CA-MRSA.

### Амбулаторна терапія (або продовження після внутрішньовенної терапії)

Один із таких пероральних антибіотиків:

- амоксицилін-клавуланат 1 г кожні 8 год;
- цефалексин 500 мг кожні 6 год.

У регіоні чи популяції з високою поширеністю CA-MRSA, де >10% клінічних ізолятів *S. aureus* є ізолятами MRSA, або в пацієнтів із високим ризиком CA-MRSA:

- триметоприм і сульфаметоксазол 160/800-320/1600 мг кожні 12 год;
- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год.

### Стаціонарна терапія

Один з таких внутрішньовенних антибіотиків:

- ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальної дози, потім 15-20 мг/кг/дози кожні 12 год;
- лінезолід 600 мг кожні 12 год.

Пацієнтам із ризиком розвитку грамнегативних інфекцій або тяжких форм, які не відповідають на терапію першої лінії, слід розглянути піперацилін/тазобактам у дозі 4,5 г кожні 6 год.

## Перианальні та перириктальні абсцеси

Перианальні та перириктальні абсцеси зазвичай чітко обмежені та добре реагують на розріз і дренування. Антибіотикотерапію слід застосовувати, якщо наявні системні ознаки інфекції, у пацієнтів з ослабленим імунітетом, коли контроль джерела неповний, або у випадках великого абсцесу чи значної флегмони. Збудники можуть бути як грампозитивними, так і грамнегативними, тому рекомендована емпірична антибіотикотерапія широкого спектра дії з охопленням грампозитивних, грамнегативних і бажано анаеробних бактерій.

### Амбулаторна терапія (або продовження після внутрішньовенної терапії)

- амоксицилін/клавуланат по 1 г кожні 8 год.

У пацієнтів з алергією на бета-лактами:

- ципрофлоксацин 500 мг кожні 8 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год.

У пацієнтів із ризиком CA-MRSA або тих, хто не реагує на терапію першої лінії, додайте один із таких пероральних антибіотиків:

- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- триметоприм і сульфаметоксазол 160/800-320/1600 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год.

### Стаціонарна терапія

Один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- цефтріаксон 2 г кожні 24 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год;
- цефотаксим 2 г кожні 8 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год;
- піперацилін/тазобактам 4,5 г кожні 6 год.

У пацієнтів з алергією на бета-лактами:

- ципрофлоксацин 400 мг кожні 8 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год.

У пацієнтів із ризиком CA-MRSA або тих, хто не реагує на терапію першої лінії, додайте один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальної дози, потім 15-20 мг/кг кожні 12 год;
- лінезолід 600 мг кожні 12 год.

## Опікові рани

Незважаючи на досягнення в розробці нових перев'язувальних матеріалів і топічних засобів, лікування опіків, зокрема інфікованих опікових ран, залишається складною задачею. Важливий етап лікування опікових ран – застосування місцевих антимікробних засобів, які діють на біоплівки та запобігають рановій інфекції. Емпіричні схеми системної антибіотикотерапії мають покривати грампозитивну та грамнегативну флору.

### Амбулаторна терапія (або продовження після внутрішньовенної терапії)

- амоксицилін/клавуланат по 1 г кожні 8 год.

У пацієнтів з алергією на бета-лактами:

- ципрофлоксацин 500 мг кожні 12 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год.

Пацієнтам із ризиком CA-MRSA або хворим, які не відповідають на терапію першої лінії, додайте один із таких пероральних антибіотиків:

- міноциклін 100 мг кожні 12 год;
- триметоприм і сульфаметоксазол 160/800-320/1600 мг кожні 12 год;
- доксициклін по 100 мг кожні 12 год.

### Стаціонарна терапія

Один із таких внутрішньовенних антибіотиків:

- цефтріаксон 2 г кожні 24 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год;
- цефотаксим 2 г кожні 8 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год;
- піперацилін/тазобактам 4,5 г кожні 6 год.

У пацієнтів з алергією на бета-лактами:

- ципрофлоксацин 200 мг кожні 8 год + метронідазол 500 мг кожні 8 год.

У пацієнтів із ризиком CA-MRSA або тих, хто не реагує на терапію першої лінії, додайте один із таких антибіотиків:

- ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальної дози, а потім 15-20 мг/кг кожні 12 год;
- лінезолід 600 мг кожні 12 год.

## Тривалість і місце проведення антибіотикотерапії

Сучасна практика передбачає тривалість антибіотикотерапії неенекротичних ІШМТ від 5 до 14 днів. Пацієнтів із тяжчими інфекціями, наприклад флегмоною, зазвичай госпіталізують і вони отримують парентеральну антибіотикотерапію, а потім таких хворих переводять на пероральну антибіотикотерапію при полегшенні симптомів (ступінчаста терапія).

У всіх випадках неенекротичних ІШМТ у глобальній клінічній настанові WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST рекомендовано призначати антибактеріальну терапію на 5 днів із можливістю продовження до 7-10 днів, якщо симптоми не минають. SIS вважає, що недостатньо доказів користі від продовження антимікробної терапії неенекротичної флегмони перорально або внутрішньовенно >5 днів.

Окремо в рекомендаціях SIS обговорюється роль супресивної (профілактичної) антимікробної терапії у пацієнтів із високим ризиком рецидиву ІШМТ. Рецидиви неенекротичних інфекцій, як-от бешиха та целюліт, є досить поширеним явищем із частотою до 50%. Деякі дослідження показали, що профілактична терапія з використанням еритроміцину або пеніциліну (впродовж 6 міс) знижує частоту рецидивів на 69% порівняно із плацебо чи відсутністю лікування. Проте методологічна якість досліджень була невисокою і статистичної значущості результатів не було досягнуто. Однак SIS зазначає, що тривала антимікробна терапія в деяких випадках може бути корисною для пацієнтів із високим ризиком рецидиву після початкової терапії. Цей ризик визначається лише частотою попередніх рецидивів в анамнезі.

Оптимальний режим антимікробної терапії ускладнених ІШМТ також є дискусійним. У рекомендаціях SIS зазначено, що стабільних пацієнтів із флегмоною, які не відповіли на амбулаторну пероральну терапію, можна безпечно продовжувати лікувати амбулаторно внутрішньовенними антибіотиками протягом 3 днів із переходом на пероральні препарати на додаткові 7 днів. Навіть при тяжких некротичних ІШМТ, як-от некротичний фасціїт, короткий курс антимікробної терапії (<7 днів), за даними досліджень, еквівалентний тривалішій терапії за клінічними результатами.

Список літератури знаходиться в редакції.

*Підготував* ***Ігор Петренко***

# Нові дані про роль бактеріальної інфекції в етіології захворювань нижніх дихальних шляхів

Л.І. Конопкіна

**Захворювання органів дихання – одна з найважливіших проблем охорони здоров'я як в Україні, так і в усьому світі. Події останніх років яскраво підтверджують їх актуальність і потребу постійного оновлення знань у галузі респіраторної медицини. У листопаді під егідою МОЗ України на базі Дніпровського державного медичного університету було проведено Всеукраїнську науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Респіраторні читання – 2022». У ній узяла участь завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Конопкіна, яка виступила з доповіддю «Бактеріальні інфекції в практиці пульмонолога: чи все ми пам'ятаємо та враховуємо».**

На сьогодні в Україні цілком змінено парадигму доступності для населення антибактеріальних препаратів: можливості купити в аптеці антибіотики без рецепта більше немає. Тому кожен лікар має чітко розуміти, коли та кому варто призначати антибактеріальну терапію.

У 2005 р. в European Respiratory Journal було оприлюднено європейський стандарт, який являє собою настанову з ведення та лікування дорослих пацієнтів з інфекціями нижніх дихальних шляхів – НДШ (Woodhead M. et al., 2005).

НДШ – це сукупність внутрішніх органів, функціонування котрих спрямоване на забезпечення життєвих функцій організму. До НДШ належать трахея, бронхи, термінальні бронхіоли й альвеоли.

З огляду на досвід щоденної практики інфекції НДШ можна розподілити на гострі та хронічні. Гострі інфекції НДШ – це вірусні, грибкові або бактеріальні ураження дихальних шляхів, термінальних бронхіол або альвеол. До них належать гострі трахеїт, бронхіт і бронхіоліт, а також пневмонія, туберкульоз легень. Хронічні інфекції НДШ являють собою інфекційні загострення хронічних хвороб – хронічне обструктивне захворювання легень і бронхоектазії.

Однією з найчастіших хвороб у загальнотерапевтичній практиці є гострий бронхіт (ГБ). Він характеризується запальним процесом у бронхах і проявляється кашлем із виділенням мокротиння або без нього. Зазвичай ГБ триває відносно короткий час – від 1 до 3 тиж. У реальній практиці багато хворих на ГБ отримують антибіотикотерапію, й часто постає питання, чи є ця тактика правильною.

У січні 2006 р. у журналі Thorax (BMJ) було оприлюднено статтю «Етіологічна роль вірусних і антибактеріальних агентів при інфекціях НДШ у дорослих на первинній ланці», котра містила результати проспективного контрольованого дослідження, в якому взяли участь 80 дорослих із гострими інфекціями НДШ. Протягом 12 міс проводилися дослідження мазків із горла, аспіратів із носа та мокротиння, а також полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) і ПЛР зі зворотною транскриптазою. Патогени було виявлено в 55 пацієнтів (69%) з інфекціями НДШ. Показовим стало те, що в 63% хворих виявлено віруси (в 33% – риновіруси й у 24% – віруси грипу). Лише у 26% хворих було виявлено бактерії (з них 19% – *Streptococcus pneumoniae*). Також 22,5% хворих мали множинні збудники (Creer D. et al., 2006).

Інша публікація стосувалася ролі атипових патогенів і схем призначення антибіотиків у разі ГБ і відобразила дані багатоцентрового дослідження в Кореї. У дослідженні брали участь 17 центрів первинної медико-соціальної допомоги та 5 університетських клінік. Усі пацієнти були дорослими (≥18 років) і мали гостре захворювання з кашлем і мокротинням (≤30 днів). У 435 пацієнтів було діагностовано ГБ, їм проводили ПЛР у реальному часі для визначення атипових бактерій. У 3 випадках було виявлено *Bordetella pertussis*, в 1 – *Mycoplasma pneumoniae*, ще в 3 – *Chlamydophila pneumoniae*, ще в 1 – *Legionella pneumophila* (Park S. et al., 2015).

Донедавна традиційно головним збудником ГБ вважалися віруси, чим багато авторів зазвичай обґрунтовували обмежену користь антибіотиків. Оскільки в деяких рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях антибіотики демонстрували лише мінімальну користь у лікуванні ГБ, це дало підстави вважати, нібито ГБ – переважно вірусне захворювання. Попередні дослідження зазвичай фіксувалися на вірусній етіології ГБ і не передбачали бактеріологічного аналізу мокротиння або в них застосовували лише серологічні тести, через що роль бактерій у разі ГБ могла бути недооціненою.

Проте в жовтні 2016 р. у журналі PLOS One було оприлюднено статтю «Мікроорганізми, що спричинили позалікарняний ГБ: роль бактеріальної інфекції» з результатами проспективного дослідження ГБ у 31 лікарні та клініці Кореї з липня 2011 р. по червень 2012 р. Із 811 зареєстрованих пацієнтів 291 (35,9%) мали адекватні зразки мокротиння, що було включено для аналізу етіологічного розподілу. При мультиплексній ПЛР віруси виявлено в 36,1% (найчастіше риновіруси – 25,8% та коронавіруси – 3,8%). Коінфекція більш ніж одним вірусом відзначалася в 16 (5,5%) хворих (поєднання риновірус + ентеровірус/аденовірус). Віруси ідентифікували переважно восени та взимку.

Водночас типові бактерії (165 штамів) було виділено в 43,3% хворих: найчастіше виділяли *Haemophilus influenzae* (n=39) та *Streptococcus pneumoniae* (n=30). Типові бактерії виявлено в 15,1% хворих (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila* та *Bordetella pertussis*). Коінфекція більш ніж 1 типовою бактерією відзначалася в 6,2% хворих. Змішані інфекції (принаймні 1 типова/атипова бактерія + принаймні 1 вірус) – у 18,9% хворих.

Висновок дослідників: близько 50% хворих на ГБ з адекватним для аналізу зразком мокротиння мають бактеріальну (типову чи атипову) інфекцію, а близько 20% хворих із вірусною інфекцією мають іще й бактеріальну інфекцію (Park J.Y. et al., 2016).

Отже, не варто недооцінювати роль бактерій у розвитку ГБ: істотна більшість хворих на ГБ із гнійними елементами мокротиння можуть потребувати антибіотикотерапії. Слід також підкреслити, що проведене дослідження є одним із найбільших проспективних багатоцентрових досліджень із вивчення мікробіології ГБ.

Іншим інфекційним захворюванням НДШ, яке часто трапляється в практиці лікарів, є гострий бронхіоліт. Це захворювання, за якого вражаються нижні гілки бронхів – бронхіоли. Воно характеризується розвитком гострого запального процесу, часто призводить до звуження просвіту й обструкції бронхіол. За статистикою, 90% хворих на гострий бронхіоліт – діти раннього віку, 10% – дорослі. В останніх найчастішим варіантом є облітерувальний бронхіоліт.

Причинами облітерувального бронхіоліту є захворювання сполучної тканини (особливо ревматоїдний артрит), інфекції (віруси, бактерії, мікоплазма, гриби), лікарські засоби (препарати золота, пеніциламін), вдихання токсичних речовин (тютюновий дим, пари хімічних речовин, пил органічного та неорганічного походження), стан після трансплантації легень, серця або кісткового мозку (синдром облітерувального бронхіоліту – можна діагностувати не раніше ніж через 3 міс після трансплантації).

Основними симптомами облітерувального бронхіоліту є кашель, прогресивна задишка, крепітація в нижніх відділах легень. Характерною рисою захворювання є його здатність прогресувати. Причиною смерті зазвичай стає тяжка дихальна недостатність.

Допоміжними обстеженнями при діагностиці облітерувального бронхіоліту є спірометрія, дослідження фактора переносу оксиду вуглецю – TLCO (зазвичай зменшений), рентгенографія органів грудної порожнини (в 1/3 випадків зміни не виявляються, інколи – ознаки емфіземи, рідко – бронхоектази), комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю (картина мозаїчної перфузії, бронхоектази, типовий симптом повітряної пастки на видиху). За стандартами, остаточний діагноз потребує проведення гістологічного дослідження зразка (біоптату) легень.

Лише незначною мірою бактерії можуть бути пов'язані з виникненням облітерувального бронхіоліту, але вони не беруть участь у прогресуванні патологічного стану.

До поширених інфекційних захворювань НДШ належить позагоспітальна пневмонія, у виникненні якої складно переоцінити роль бактеріальної інфекції. Згідно з європейським стандартом 2005 р. запідозрити в пацієнта пневмонію та відрізнити її від інших інфекцій НДШ можна за наявністю гострого кашлю за однією з таких ознак: нові вогнищеві зміни над легенями, задишка, тахіпное, лихоманка тривалістю понад 4 дні. За підозри на позагоспітальну пневмонію слід виконати рентгенографію органів грудної порожнини для підтвердження діагнозу. Отже, пневмонія – це клініко-рентгенологічний діагноз.

На сьогодні з-поміж численних мікроорганізмів (понад 100 видів) тільки деякі з підвищеною вірулентністю здатні при потраплянні в НДШ спричиняти запальний процес. Відомо, що мікробіологічна ідентифікація збудників можлива тільки в 40-60% випадків.

Основною причиною позагоспітальних пневмоній є *Streptococcus pneumoniae* (30-70% випадків). Друге місце посідають «атипові» мікроорганізми – *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae* (10-20% випадків). У 30-40% випадків причиною розвитку пневмонії є поєднання типових і атипових збудників. Третє місце посідають *Staphylococcus aureus, Legionella pneumophila* та грамнегативні бактерії (*Klebsiella pneumophila, Pseudomonas aeruginosa* тощо). *Legionella spp.* трапляється здебільшого в країнах із теплим кліматом (Середземномор'я). Роль анаеробів у розвитку позагоспітальної пневмонії незначна, але вона помітно зростає при аспіраційних пневмоніях (50%). Частка вірусних пневмоній становить не більш ніж 5-15% випадків.

У публікації 2014 р. «Бактеріальна й вірусна етіологія позагоспітальної пневмонії в госпіталізованих хворих, визначена молекулярними методами з клінічною оцінкою» (The Journal of Infection in Developing Countries) оприлюднено дані проспективного дослідження, що проводилося з лютого по грудень 2010 р. Було оцінено бактеріальну та вірусну етіологію захворювання в 55 пацієнтів, госпіталізованих із негоспітальною пневмонією. Клініко-лабораторне спостереження проводилося в дні 0, 7 і 14. Виконувалося дослідження зразків аспірації. Використовувалися мультиплексна ПЛР і стандартний бактеріологічний культуральний метод. Етіологічна частота виявлення в 50 хворих бактерій, вірусів і змішаної вірусно-бактеріальної комбінації методом ПЛР становила 62, 4, 32% відповідно та 60% у 55 хворих методом бактеріального посіву. *Streptococcus pneumoniae* в поєднанні з *Haemophilus influenzae* (36%) і риновірусом (16%) траплялися дуже часто, тоді як атипові збудники (тільки *Mycoplasma pneumoniae*) відзначалися рідко (6%). Найпоширенішим вірусним агентом був риновірус (20%). За результатами дослідження зроблено такі висновки: часто трапляється поєднання бактеріальних і вірусних агентів, яке нагадує лише бактеріальні інфекції; потрібні подальші дослідження клінічної значущості змішаних виявлень (Çağlayan Serin D. et al., 2014).

Нерідко виникає запитання: чи має лікар первинної ланки медичної допомоги проводити дослідження на можливу мікробіологічну етіологію інфекцій НДШ? Згідно з європейським стандартом 2005 р. мікробіологічні дослідження не рекомендуються в закладах первинної медичної допомоги.

Утім, певні нові дані вимагають переглянути цю рекомендацію. Зокрема, в публікації «Поширеність атипових патогенів у пацієнтів із кашлем і позагоспітальною пневмонією: метааналіз», що була оприлюднена у 2016 р. у рецензованому журналі Annals of Family Medicine, проаналізовано результати систематичного огляду MEDLINE для проспективних послідовних досліджень, які повідомляли про поширеність атипових бактеріальних патогенів (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila, Bordetella pertussis*). Було зроблено висновок, що ці збудники є відносно частими причинами захворювань НДШ, включаючи кашель, бронхіт і позагоспітальну пневмонію. Там, де були доступні дані епіднагляду, виявилася вища поширеність у дослідженнях, у яких усі пацієнти перевірялися на наявність цих патогенів. Цілком імовірно, що в сучасній клінічній практиці ці стани недооцінюються, недостатньо діагностуються та лікуються (Marchello C. et al., 2016).

*Підготував* ***Олександр Соловйов***

**Т. Кірьязова**, **О. Макаренко**, Європейський інститут політики громадського здоров'я; **Я. Лопатіна**, **А. Сломинська**, AHF Ukraine

# Причини пізнього виявлення ВІЛ-інфекції серед осіб, які звернулися до закладів охорони здоров'я

AHF UKRAINE

**За результатами моделювання з використанням програми Spectrum, оціночна кількість людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), в Україні на кінець 2021 року становила 209 тис. осіб (табл.). Результати перспективного прогнозування свідчать, що в разі досягнення рівня охоплення антиретровірусною терапією (АРТ) 90% ЛЖВ кількість нових випадків інфікування ВІЛ упродовж подальших 2 років знизиться вдвічі [1].**

Таблиця. **Оціночна кількість ЛЖВ в Україні**

| | Орієнтовна кількість ЛЖВ | Діагноз ВІЛ | АРТ | АРТ із супресією вірусу |
|---|---|---|---|---|
| 2021 | 209 816 | 150 005 | 130 239 | 123 700 |
| Ціль на 2022 рік | | 167 561 | 143 378 | 137 600* |

На рисунку 1 показано ВІЛ-каскад послуг в Україні та досягнення цілей «95-95-95», що полягають у тому, щоб 95% людей, які живуть з ВІЛ, знали про свій діагноз, 95% з них отримали лікування, а 95% з тих, хто отримують лікування, досягли невизначуваного рівня вірусного навантаження.

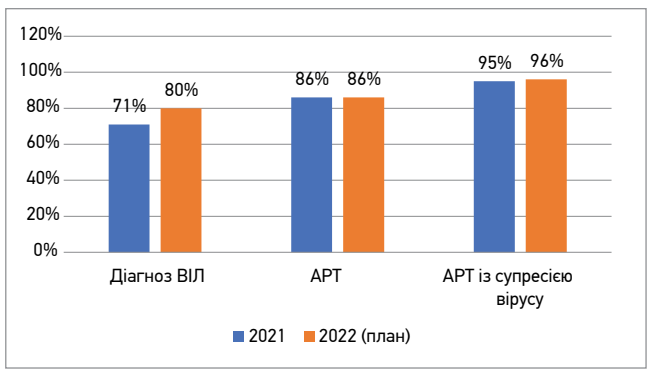



**Рис. 1. ВІЛ-каскад, плани Центру громадського здоров'я**

*Примітка: * розрахункова цифра, екстрапольована на всю сукупність.*

Проте слід зазначити, що в Україні активність епідемічного процесу ВІЛ-інфекції продовжує підтримуватися за рахунок прихованого компонента. В Україні майже половина оціночної кількості ЛЖВ не знає про свій ВІЛ-позитивний статус (за даними медичного обліку). Незважаючи на зусилля фахівців медичних закладів і ВІЛ-сервісних НУО, щороку близько третини ВІЛ-позитивних осіб залишаються поза медичним обліком. Окрім того, майже чверть ЛЖВ, які перебувають на обліку, кожного року залишається поза медичним наглядом із різних причин [2].

В Україні досі спостерігається ситуація щодо пізньої діагностики ВІЛ-інфекції, що є негативним фактором для досягнення успіхів у лікуванні ВІЛ-інфекції. Понад 50% осіб віком ≥15 років виявляються вперше на 3-4 клінічних стадіях ВІЛ-інфекції. 58,7% ЛЖВ на момент звернення по медичну допомогу мали рівень CD4 <350 кл/мкл, з них у 56,1% осіб діагностовано СНІД [2, 3].

Відомо, що своєчасне встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції дозволяє вчасно розпочати необхідне лікування та вжити інших заходів для зменшення ймовірності передачі ВІЛ близьким людям.

Пізня діагностика ВІЛ є найімовірнішою серед ЛЖВ старшого віку [4]. Пізнє тестування часто трапляється серед людей, у яких вже розвиваються та діагностовані симптоми ВІЛ-інфекції, і пов'язане з тим, що ці особи не вважаються ключовими групами населення. Це втрачена можливість для діагностики ВІЛ, яка свідчить про нагальну потребу підвищувати обізнаність лікарів щодо тестування на ВІЛ та клінічних ознак захворювання.

Невчасно діагностовані випадки ВІЛ-інфекції часто трапляються серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН), та їхнього соціального оточення; колишніх ЛВІН; чоловіків віком 35-55 років; ЛЖВ, яким установлено діагноз під час тестування в медичному закладі за ініціативи медичного працівника, а також жінок, котрим установлено діагноз ВІЛ під час вагітності [4, 5].

Згідно з національною стратегією [6], з метою раннього і максимально повного виявлення ЛЖВ необхідно забезпечити використання підходу надання послуги з тестування на ВІЛ (ПТВ) у закладах охорони здоров'я усіх рівнів та форм власності амбулаторного й стаціонарного профілів; пропонування ПТВ усім пацієнтам із симптомами і станами, які свідчать про ймовірність ВІЛ-інфекції, включаючи підозрювані та підтверджені випадки туберкульозу, особам із ризикованою поведінкою, іншим категоріям населення відповідно до вимог законодавства; отримання результату тестування пацієнтами; максимальні можливості для тестування на ВІЛ у місці надання послуг.

З метою виявлення прогалин у своєчасній діагностиці ВІЛ-інфекції необхідно провести дослідження щодо вивчення факторів, які впливають на доступ пацієнтів медичних закладів до своєчасної діагностики ВІЛ-інфекції.

**Мета дослідження** – з'ясувати ефективність тестування на ВІЛ-інфекцію при зверненні по медичну допомогу, а також виявити прогалини у своєчасній діагностиці ВІЛ-інфекції методом проведення глибинних інтерв'ю з ЛЖВ, яким уперше в житті було встановлено діагноз ВІЛ на III або IV стадіях ВІЛ-інфекції.

## МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Цільова група дослідження

Дослідження було проведено із застосуванням якісних методів – глибинних інтерв'ю з цільовою групою: ЛЖВ, яким уперше в житті було встановлено діагноз ВІЛ на III або IV стадіях протягом 2018-2020 років.

### Критерії включення

Всі учасники дослідження відповідали критеріям включення: вік пацієнтів ≥18 років; скеровані до участі надавачами ВІЛ-послуг; ЛЖВ; хворі, яким уперше в житті було встановлено діагноз ВІЛ-інфекції на III або IV стадіях протягом 2018-2020 років.

### Метод збору даних

Глибинні інтерв'ю з цільовою групою проводилися досвідченими інтерв'юерами, що пройшли тренінг у рамках цього дослідження через Zoom/Skype за спеціально розробленою для цього випробування настановою для проведення такого інтерв'ю. Всі інтерв'ю були записані на цифровий аудіопристрій (диктофон) для подальшого дослівного транскрибування і тематичного аналізу [7]. Крім того, збиралася базова соціально-демографічна інформація учасників дослідження. Випробування проводилося у 8 областях України: Київській, Кіровоградській, Дніпропетровській, Донецькій, Луганській, Одеській, Миколаївській і Херсонській. Загальний обсяг вибірки склав 22 особи. Якісні дані з глибинних інтерв'ю були транскрибовані з цифрових записів та нотаток у Microsoft Word. Після цього файли введено до програми якісного аналізу даних MAXQDA для кодування. Дослідники провели тематичний аналіз для створення системи кодів, що відповідає на дослідницькі запитання. Кодування сфокусували на виявленні факторів, що перешкоджають своєчасному скеруванню пацієнтів із наявними симптомами до тестування на ВІЛ-інфекцію, а також на інших темах, виявлених у процесі дослідження [7]. Після кодування всіх транскриптів тексти зі схожими кодами було відсортовано та створено категорії, які потім об'єднали в ширші загальні теми, що містили відповіді на поставлені дослідницькі запитання. Перед проходженням опитування кожен потенційний учасник проходив через процес надання інформованої згоди. Протокол та інструменти були розглянуті комітетом із питань етики (Institutional Review Board, IRB) БО «Український інститут політики громадського здоров'я».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період із серпня по грудень 2021 року участь у глибинних інтерв'ю взяли 22 ЛЖВ: 17 жінок і 5 чоловіків. Вік учасників складав від 18 до 63 років.

Результати дослідження показали, що близько половини учасників не мали статевого партнера і лише 9% були одруженими (рис. 2).

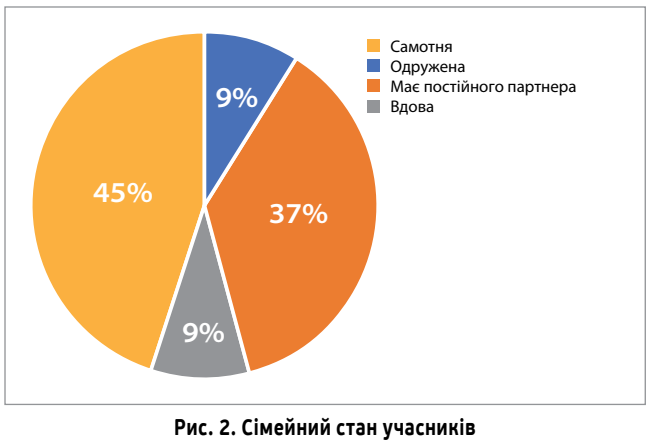



**Рис. 2. Сімейний стан учасників**

Привертає увагу, що половина учасників має вищу або незакінчену вищу освіту (рис. 3). Переважна більшість учасників (60%) зазначили, що працюють, 2 – наразі без роботи, 2 – тимчасово не працювали на період лікування, 1 людина перебувала на пенсії, 2 – на пенсії через інвалідність, 1 учасниця була студенткою.

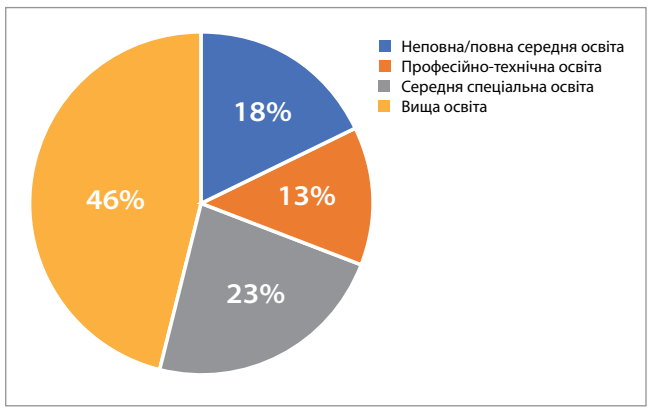



**Рис. 3. Освіта учасників**

Окрім останнього тестування на ВІЛ (під час установлення діагнозу), половина всіх учасників проходила тестування на гепатит С, 3 отримували допомогу психолога і соціального працівника, 4 – тільки допомогу соціального працівника, 1 учасник отримував замісну підтримувальну терапію та лікування гепатиту С.

Аналіз глибинних інтерв'ю показав, що інформованість більшості учасників дослідження з питань ВІЛ-інфекції, на їхню думку, була низькою або, за словами деяких учасників, дорівнювала нулю. Це стосується як загалом інформації про ВІЛ-інфекцію, характер цього захворювання і доступність лікування, так і всебічної інформації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію.

Головна причина, чому люди не звертали уваги на питання ВІЛ-інфекції: більшість учасників вважали, що є певні групи ризику, які мають вищий ризик інфікуватися ВІЛ, тому і **не асоціювали себе із цими групами.**

Практично всі учасники стверджували, що **вони ніколи не обговорювали тему ВІЛ-інфекції у своєму соціальному колі** та не чули, щоб будь-хто з їхніх знайомих колись згадував ці питання.

За словами учасників, практично ніхто з них не проходив тестування на ВІЛ-інфекцію раніше (до моменту встановлення діагнозу), за винятком жінок, яким робили цей тест у пренатальній клініці під час вагітності. Це стосувалося навіть тих респондентів, чиї найближчі родичі (наприклад, мати або сестра) мали ВІЛ-інфекцію та навіть померли від ВІЛ-асоційованої хвороби.

Учасники дослідження розповідали, що вони з ознаками погіршення здоров'я зверталися до медичних закладів і протягом місяців та навіть років проходили обстеження, отримували лікування. Деякі учасники визнавали, що тривалий час намагалися впоратися з погіршенням самопочуття самостійно.

Переважна більшість респондентів розпочинали свій «маршрут пацієнта» з відвідування **сімейного лікаря.** Проте майже ніхто, крім одного з учасників, не сказав, що сімейний лікар запропонував їм зробити тест на ВІЛ-інфекцію (хоча б на якомусь етапі лікування). Сімейні лікарі не робили тест на ВІЛ на місці, не скеровували пацієнтів до іншого фахівця / кабінету / закладу навіть за наявності симптомів, зазначених у наказі № 388 Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 11.05.2010 року, що є приводом для тестування на ВІЛ-інфекцію з ініціативи медичного працівника.

В кількох учасників шлях до встановлення діагнозу розпочинався не із сімейного лікаря; вони одразу **зверталися безпосередньо до профільних фахівців або у профільний заклад.** Це були фахівці, які мали бути ознайомлені з наказом МОЗ України № 388 «Про удосконалення діагностики ВІЛ-інфекції» від 11.05.2010 року, в якому надано перелік симптомів і станів, за котрих пацієнту рекомендоване тестування на ВІЛ-інфекцію. На жаль, практично ніхто з медичних працівників навіть у закладах дерматовенерологічного, гематологічного або неврологічного профілю (так само, як і медики первинної ланки) не дотримався рекомендацій і не скерував пацієнтів, які мали кандидоз, оперізувальний лишай, кондиломи, втрату маси тіла, анемію, затяжний кашель тощо, на аналіз щодо наявності ВІЛ-інфекції.

Деяким учасникам інтерв'ю пройти тестування на ВІЛ запропонували фахівці: стоматолог, ЛОР-лікар, гематолог, дерматолог. Виявляється, що більшість медичних фахівців у спеціалізованих відділеннях призначає тестування на ВІЛ тільки після невдалих спроб підібрати ефективне лікування розповсюдженіших діагнозів. Найпоширеніші причини, з яких медичні працівники не скеровують пацієнтів на тестування на ВІЛ-інфекцію, представлено на рисунку 4.

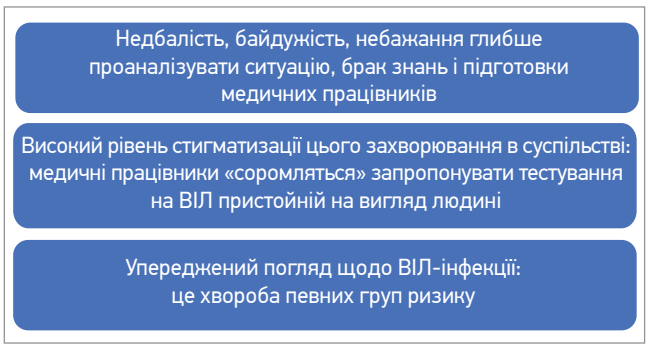



**Рис. 4. Причини, з яких медичні працівники не скеровують пацієнтів на тестування на ВІЛ-інфекцію**

Переважна більшість учасників визнала, що одразу після отримання повідомлення про діагноз ВІЛ-інфекції вони перебували в стані шоку і тому потребували моральної підтримки. Незважаючи на високий рівень пов'язаної з ВІЛ-інфекцією стигми, найчастіше пацієнти отримували таку підтримку від родичів, друзів, партнерів та/або медичних фахівців.

На запитання, чи була їм запропонована допомога психолога або соціального працівника, ми отримали різні відповіді. Дехто з респондентів розповів, що потребував допомоги психолога або що така допомога точно не була б зайвою, але ніхто послуг психолога не пропонував. Виявляється, що частіше учасники були більше зацікавлені в отриманні допомоги психолога, ніж соціального працівника. Крім того, не всі були задоволені наданою допомогою психолога або соціального працівника.

Деякі учасники визнали, що не отримали повноцінного консультування від медичних працівників. Часто траплялося, що лікарі в закладі, де була діагностована ВІЛ-інфекція, не надали інформації щодо ВІЛ-інфекції в необхідному обсязі. Учасники згадували, що інформацію про ВІЛ-інфекцію їм надали тільки фахівці, яких спеціально запросили: лікар-інфекціоніст із Центру СНІДу та/або соціальний працівник.

Найчастіше серед ВІЛ-асоційованих захворювань учасники розповідали про туберкульоз і токсоплазмоз; із цього приводу їм призначали довготривале лікування. У кількох учасників був діагностований гепатит С. Після звернення до закладів ВІЛ-профілю лікар-інфекціоніст зазвичай стає провідним лікарем для пацієнтів із ВІЛ-інфекцією.

Практично всі респонденти констатували покращення свого стану здоров'я і самопочуття, яке вони пов'язували із початком лікування ВІЛ-інфекції.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження довело недостатній і навіть низький рівень інформованості населення як з питань ВІЛ-інфекції загалом, так і стосовно доступності тестування на ВІЛ в їхньому населеному пункті.

2. Дотепер спостерігається розповсюдженість застарілих стереотипів і хибних уявлень щодо ВІЛ-інфекції як захворювання т. зв. груп ризику.

3. На додаток до низького рівня інформованості щодо ВІЛ-інфекції у суспільстві розповсюджений високий рівень стигматизації цього захворювання і проявів стигми щодо ЛЖВ. Це характерно для міської та сільської місцевості й дотепер відбувається в різних сферах, у т. ч. у закладах охорони здоров'я. Стигматизація захворювання й наявність міфів і стереотипів щодо ВІЛ-інфекції є одними із причин, чому лікарі не призначають, а населення не звертається по тестування на ВІЛ та інші соціально небезпечні захворювання.

4. У закладах охорони здоров'я, від первинної ланки до спеціалізованих медичних закладів, лікарі не призначають пацієнтам тестування на ВІЛ не тільки з метою профілактики, а і за наявності станів та симптомів, за яких рекомендовано назначати таке тестування з ініціативи медичного працівника.

5. Не тільки лікарі первинної ланки, а й навіть фахівці профільних закладів, які, згідно з Національною стратегією тестування на ВІЛ, повинні мати підвищену настороженість стосовно ВІЛ-інфекції і скеровувати пацієнтів на тестування на ВІЛ (дерматологи, неврологи, стоматологи тощо), не призначали тестування на ВІЛ-інфекцію пацієнтам із наявними симптомами ВІЛ-асоційованих захворювань, як-от грибкові ураження, папіломи, оперізувальний лишай, втрата маси тіла, слабкість, анемія тощо. Це свідчить про недостатню підготовку медичних працівників із питань ВІЛ-інфекції та про нагальну потребу підвищувати обізнаність лікарів щодо діагностики ВІЛ-інфекції, клінічних ознак захворювання.

6. У більшості учасників дослідження «маршрут пацієнта», тобто шлях учасників дослідження до отримання діагнозу ВІЛ-інфекції, тривав від 3 міс до 6 років і проходив багато етапів, на яких була втрачена можливість діагностувати ВІЛ-інфекцію.

7. «Маршрут пацієнта» в нашому дослідженні в переважної більшості учасників розпочинався зі звернення до сімейного лікаря з певними симптомами. Отже, включення консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію до пакета первинної медичної допомоги є важливим кроком для забезпечення вчасного виявлення захворювання.

8. Практично всі респонденти розповідали про стан шоку, депресії, розпачу після отримання діагнозу ВІЛ-інфекції. Всі вони, а часто і їхні близькі, потребували фахової допомоги психолога, але, як виявилося, більшість не мала до неї доступу. Дослідження також доводить значні проблеми в більшості учасників щодо розкриття ВІЛ-статусу близьким людям. Знову ж таки, пацієнти не отримали доступу до відповідної допомоги в закладах ВІЛ-профілю.

9. Лише 1 жінка з усіх учасників інтерв'ю розповіла, що її ВІЛ-негативному партнеру призначили доконтактну профілактику (ДКП). Це доводить, що доступ населення до інформації та безпосередньо послуги ДКП, а також обізнаність лікарів щодо сучасних методів профілактики ВІЛ-інфекції потребують покращення (рис. 5).

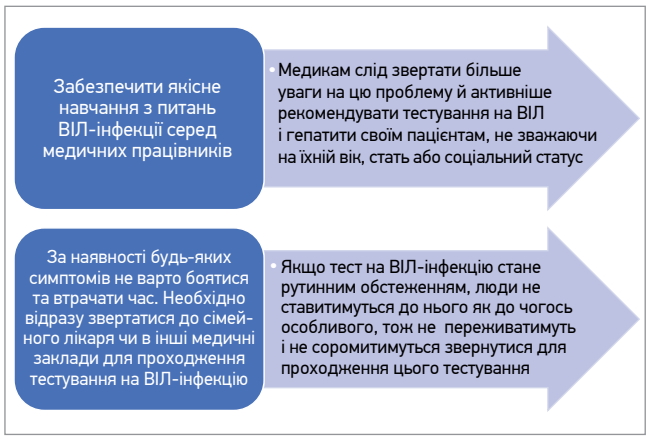



**Рис. 5. Меседжі, які учасники хотіли б донести до медичних працівників і до суспільства**

# Сучасні підходи до лікування пацієнтів із гострими респіраторними вірусними інфекціями

**Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), включаючи грип, належать до найпоширеніших захворювань у дитячій і дорослій популяціях. У середньому за рік дитина хворіє на ГРВІ від 4 до 10 разів, дорослий – від 2 до 4 разів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі в міжпандемічні періоди на грип хворіє в середньому близько 1 млрд осіб на рік, причому в 3-5 млн із них розвиваються тяжкі форми інфекції, а від 300 тис. до 500 тис. пацієнтів помирають. Незважаючи на те що збудниками респіраторних інфекцій є переважно віруси, лікарські засоби з прямою противірусною дією розроблені лише для вірусу грипу, на який припадає досить скромна частка в загальній структурі захворюваності на ГРВІ [1, 2]. Недостатність ефективних і безпечних методів етіотропної терапії ГРВІ призводить до зростання кількості різноманітних ускладнень й істотно збільшує тривалість хвороби.**

ГРВІ являють собою групу захворювань із подібними епідеміологічними та клінічними особливостями, але різною етіологією (вірусною, вірусно-бактеріальною, змішаною). Сьогодні відомі понад 300 збудників респіраторних інфекцій, серед яких найпоширенішими є віруси, що спричиняють понад 90% випадків ГРВІ.

Ключовою епідеміологічною проблемою ГРВІ є відсутність досконалих методів етіотропної противірусної терапії. У зв'язку із цим останніми роками триває зростання кількості ускладнень респіраторних інфекцій. Іншими несприятливими аспектами ведення пацієнтів із ГРВІ є високий потенціал вторинних бактеріальних ускладнень і водночас необґрунтоване застосування антибактеріальних препаратів. Саме тому питання дієвої профілактики, вчасної діагностики та належного лікування гострих респіраторних захворювань залишаються найактуальнішими в щоденній роботі лікарів загальної практики.

Діагностика ГРВІ та грипу потребує часу й коштів, але лікування цих захворювань потрібно розпочинати якомога раніше, не очікуючи на результати лабораторних досліджень. У разі підозри на грип із тяжким перебігом рекомендують якомога раніше розпочати противірусне лікування переважно за допомогою представників інгібіторів нейрамінідази (озельтамівір, занамівір). Така терапія є доцільною лише тоді, коли може бути розпочата в перші 48 год після появи симптомів хвороби. Що раніше розпочато лікування, то кращим є його терапевтичний ефект.

Оскільки резистентність вірусів грипу А до адамантанів іще з 2003 року глобально зросла, в основі етіотропної терапії грипу лежить призначення озельтамівіру та занамівіру. Втім, і до них останнім часом спостерігається збільшення стійкості вірусних штамів, що потребує пошуку лікарських засобів з універсальною противірусною активністю [3].

Привабливим варіантом терапії вважається застосування препаратів, виготовлених за технологією високих розведень антитіл, до яких належить Ергоферон. До його складу входять антитіла до інтерферону-γ, $CD4^+$ і гістаміну. Ергоферон у разі ГРВІ/грипу завдяки поєднанню противірусного, протизапального й антигістамінного ефектів є одночасно етіотропним, патогенетичним і симптоматичним засобом. Завдяки комплексній дії Ергоферон забезпечує зменшення набряку слизової оболонки дихальних шляхів, зниження тонусу гладенької мускулатури бронхів і вираженості алергічних реакцій. Його противірусна дія реалізується завдяки здатності стимулювати продукцію інтерферонів (вірус-індукована продукція), а також підсилювати функціональну активність $CD4^+$-рецепторів, що забезпечує пришвидшення реалізації власного імунного захисту.

Ефективність і безпеку Ергоферону було широко вивчено й доведено в багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях [4-8]. Зокрема, його перевагу над плацебо було продемонстровано в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю дорослих і дітей із ГРВІ верхніх дихальних шляхів і грипом [9-11]. Метою клінічного дослідження, проведеного В. Рафальським і співавт., було порівняння ефективності та безпеки Ергоферону з озельтамівіром у разі лікування сезонного грипу в дорослих пацієнтів [12].

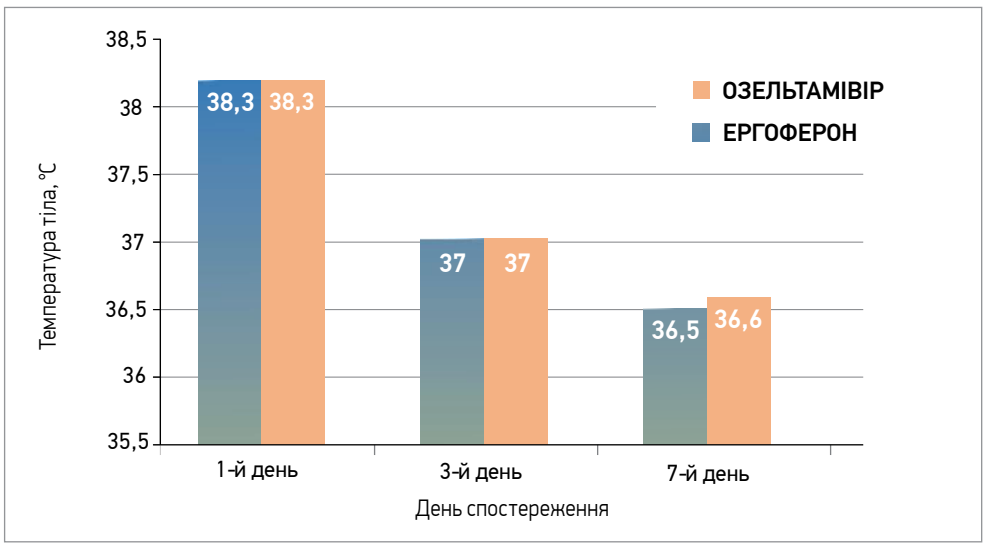



**Рис. 1. Динаміка температури тіла при грипі А чи В (Рафальський В. і співавт., 2016)**

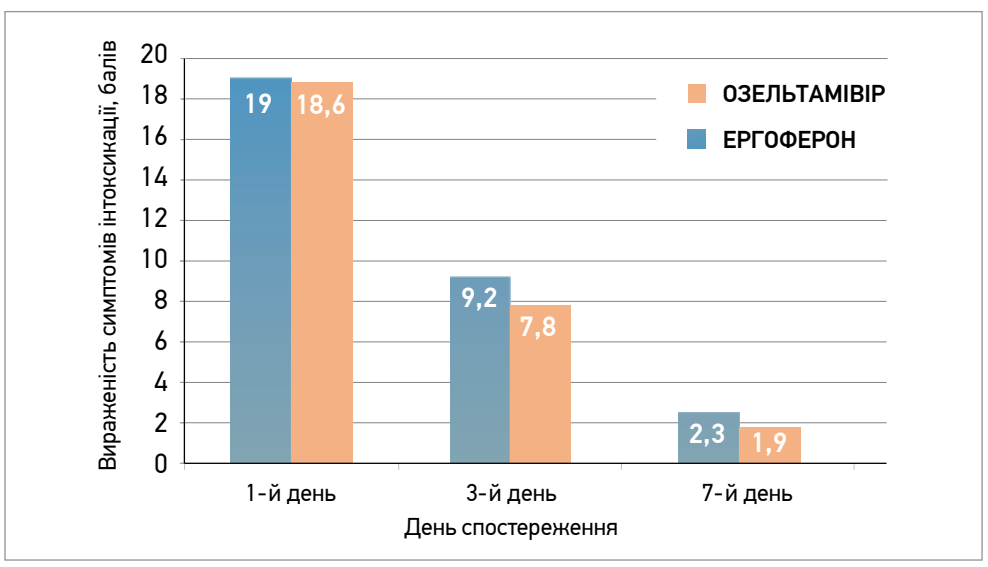



**Рис. 2. Динаміка вираженості симптомів інтоксикації в пацієнтів із грипом А чи В (Рафальський В. і співавт., 2016)**

У дослідженні взяли участь дорослі пацієнти віком від 18 до 65 років (n=161), які звернулися до медичної установи протягом 24 год від часу появи симптомів грипу, з аксилярною температурою тіла ≥37,8 °С на момент дослідження, одним або кількома неспецифічними симптомами грипу (головний біль, біль у м'язах, біль у суглобах, пітливість та/або озноб, нездужання чи втома), а також одним або кількома респіраторними симптомами (кашель, біль у горлі чи назальні симптоми). Інфікування вірусом грипу було підтверджено шляхом швидкого тестування антигена (тест QuickVue для виявлення вірусів грипу А та В; Quidel Corporation, м. Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Як первинний критерій ефективності визначали відсоток пацієнтів із температурою тіла ≤37,0 °С після 5 днів лікування.

Моніторинг учасників тривав 7 днів, із запланованим відвідуванням лікарського закладу в 1-шу, на 3-тю та 7-му добу. Під час кожного візиту вимірювали аксилярну температуру (двічі на день). Кожен симптом лікар оцінював за шкалою тяжкості (0 – жодних симптомів, 1 – легкі симптоми, 2 – помірні; 3 – тяжкі). Учасники були випадковим чином розподілені на лікування Ергофероном (1-ша група) й озельтамівіром (2-га група). Ергоферон застосовували за такою схемою: день 1 – прийом 5 таблеток у перші 2 год (по 1 таблетці що 30 хв), після чого ще 3 таблетки через однакові проміжки впродовж решти дня. Із 2-го по 5-й день приймали 1 таблетку тричі на добу. Озельтамівір (Таміфлю) призначали в дозі 75 мг перорально двічі на добу протягом 5 днів згідно з інструкцією.

У ході дослідження було дозволено такі супутні групи лікарських засобів: нестероїдні протизапальні препарати (тільки для пацієнтів із температурою тіла >38,5 °С), протинабрякові препарати, відхаркувальні для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, препарати проти кашлю, а також для лікування супутніх хронічних захворювань.

Оцінка середнього ступеня тяжкості неспецифічних симптомів, пов'язаних із грипом, на момент звернення становила 18,8±6,2 у 1-й групі та 18,6±6,2 у 2-й групі. Оцінка респіраторних симптомів значно не відрізнялася між групами: 6,1±3,7 у 1-й групі та 5,9±3,7 у 2-й групі.

Протягом 5 днів лікування відзначали таке:

- на 2-й день нормальна ранкова температура тіла (≤37,0 °С) була досягнута в 19% пацієнтів 1-ї групи та 10% пацієнтів 2-ї групи;
- на 3-й день температура тіла нормалізувалася в 46% пацієнтів 1-ї групи та 42% пацієнтів 2-ї групи (рис. 1);
- на 5-й день температура тіла нормалізувалась у 81% пацієнтів 1-ї групи та 71% пацієнтів 2-ї групи.

Після закінчення лікування (день 6) у всіх пацієнтів 1-ї групи було відзначено нормальну ранкову температуру тіла (порівняно з 92% пацієнтів у 2-й групі). Середня тривалість лихоманки становила 2,1±1,5 (2,1±1,4) дня в 1-й групі порівняно з 2,3±1,6 (2,3±1,6) дня в 2-й групі.

Припинення пов'язаних із грипом неспецифічних симптомів у 1-й групі відбулося через 2,7±2,2 дня, в 2-й групі – через 2,4±2,1 дня, поліпшення респіраторних симптомів – через 2,8±2,5 та 2,6±2,6 дня дослідження відповідно (рис. 2). Середній час (дні) до припинення неспецифічних симптомів, пов'язаних із грипом, а також середній бал якості життя (EQ5D) на 7-й день дослідження були зіставні між групами.

У 1-й групі не було зафіксовано погіршень перебігу або ускладнень грипу, які потребували б антибактеріальної терапії чи госпіталізації, тоді як 2 пацієнти з 2-ї групи мали ускладнення, що потребували призначення антибіотиків (на 4-й день стався 1 випадок пневмонії нижньої частки лівої легені та на 5-й день – 1 випадок гострого гайморииту).

Підсумовуючи результати дослідження, варто зазначити, що Ергоферон і озельтамівір були загалом однаково ефективні та безпечні при лікуванні дорослих осіб із сезонним вірусом грипу. Втім, із часом Ергоферон може мати більше переваг у зв'язку зі зростанням резистентності штамів вірусу грипу до специфічних противірусних препаратів. Окрім того, вартість 5-денного курсу терапії Ергофероном виявилася значно нижчою за таку 5-денного лікування озельтамівіром.

**Завдяки широкому спектру противірусної активності Ергоферон можна успішно використовувати для лікування не лише грипу, а й ГРВІ іншої етіології.** Ефективність Ергоферону в лікуванні ГРВІ в умовах амбулаторної практики було підтверджено результатами міжнародного багатоцентрового спостережного дослідження, в якому взяли участь 8411 пацієнтів (6005 дітей віком від 6 міс до 18 років і 2069 дорослих пацієнтів віком від 18 років) із діагнозом ГРВІ/грипу [13].

Мета дослідження полягала у вивченні ефективності застосування препарату Ергоферон в умовах амбулаторної практики й отриманні додаткових даних щодо ефективності та безпеки препарату в лікуванні грипу/ГРВІ в амбулаторних умовах, у тому числі при пізньому початку терапії (через 48 і 72 год від початку захворювання), а також у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом.

До дослідження включали пацієнтів із діагнозом грипу/ГРВІ, аксилярною температурою >37,4 °С, наявністю щонайменше одного симптому інтоксикації та/або катарального симптому тривалістю від 12 год до 3 діб на момент звернення до лікаря. Тривалість терапії Ергофероном визначалася безпосередньо лікарем. Досліджуваний препарат (таблетки для розсмоктування) призначався за схемою, описаною в інструкції: 1-й день лікування – в перші 2 год по 1 таблетці що 30 хв, потім іще 3 прийоми через рівні проміжки часу; починаючи з 2-ї доби й надалі – по 1 таблетці 3 рази на день до повного одужання.

Як первинну кінцеву точку обрали тривалість симптомів грипу/ГРВІ від початку лікування Ергофероном до їх розрішення: температура тіла ≤37 °С протягом 24 год (без подальшого підвищення протягом періоду спостереження), відсутність катаральних проявів і симптомів інтоксикації.

Вторинні критерії ефективності включали оцінку тривалості підвищеної температури тіла (>37 °С), симптомів інтоксикації, симптомів із боку носа та горла (закладеність носа, виділення з носа, біль у горлі та ін.), а також визначення частки пацієнтів, у яких перебіг захворювання погіршувався.

Пацієнтів розподілили на 2 групи: діти віком від 6 міс до 18 років і дорослі віком від 18 років. Для отримання додаткових даних щодо ефективності та бфзпеки застосування Ергоферону при лікуванні грипу/ГРВІ в пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом було виділено 2 підгрупи пацієнтів (дорослих і дітей) з алергією. Частка пацієнтів з алергією становила 8,4% (n=706), серед них 68,1% (n=481) дітей і 26,2% (n=185) дорослих.

Переважна більшість пацієнтів (95,0% дітей і 92,8% дорослих) звернулися по медичну допомогу та розпочали лікування в перші 3 дні захворювання. Найчастіше реєстрували звернення на 2-й день (52,9% дітей і 47,4% дорослих); рідше – в 1-й день (23,3 та 24,3% відповідно) та на 3-й день (18,9 та 21,2% відповідно). Початок лікування в пізніші терміни (4-й день і пізніше) відзначено в 3,6% дітей і 5,6% дорослих.

Усі пацієнти, які брали участь у програмі, отримували Ергоферон. Середня тривалість прийому препарату становила 5,48±1,32 дня й не відрізнялася в дітей і дорослих. У 49,1% хворих на ГРВІ (n=4129) Ергоферон призначали у вигляді монотерапії, в 50,9% (n=4282) – у комбінації з іншими засобами (переважно відхаркувальні та протикашльові препарати, аналгетики, антипіретики, антигістамінні засоби, антибіотики).

Тривалість захворювання від початку лікування Ергофероном до розрішення всіх симптомів (нормалізація температури тіла ≤37 °С протягом 24 год без подальшого підвищення протягом періоду спостереження, відсутність інтоксикаційного та катарального синдромів) у середньому становила 4,84±1,53 дня. У пацієнтів, які почали лікування в 1-й день захворювання, тривалість усіх симптомів становила 4,70±1,58 дня, а в разі початку лікування на 2-й, 3-й, 4-й день і пізніше – 4,79±1,44; 5,03±1,58 та 5,09±1,74 дня відповідно.

Попри значущість раннього початку лікування, різниця в тривалості всіх симптомів захворювання в пацієнтів, які почали лікування в 1-шу та 4-ту добу, становила всього 0,39 дня (9,4 год). У пацієнтів з алергією терміни до розв'язання симптомів дещо подовжувалися.

Тривалість лихоманки становила середньому 1,99±0,87 дня. При цьому у 29,25% пацієнтів лихоманка усувалася через 1 день від початку лікування Ергофероном, у 78,38% – через 2 дні, більш ніж у 95% пацієнтів – через 3 дні. **Ергоферон сприяє нормалізації температури тіла вже після 1-го дня лікування у 29% пацієнтів, після другого – у 78%.** У пацієнтів з алергією тривалість лихоманки була значно більша: 2,11±0,43 дня в дітей та 2,3±0,07 дня в дорослих.

Тривалість симптомів інтоксикації становила 2,33±1,0 дня. Через 1 день від початку лікування Ергофероном симптоми інтоксикації припинялися в 16,6% пацієнтів, через 2 дні – в 65,7%, через 3 дні – в 90,1%, через 4 дні – в 97,1%. Симптоми з боку носа та горла тривали в середньому 2,9±1,23 дня. У 41% пацієнтів вираженість катаральних симптомів знизилася через 2 дні. **Незалежно від термінів початку терапії Ергоферон уже через 2 дні усуває симптоми інтоксикації в 65% пацієнтів, катаральні – у 41%.**

**Терміни усунення основних синдромів грипу та ГРВІ (гарячкового, інтоксикаційного, катарального) на тлі терапії Ергофероном у середньому не перевищували 3 днів. Статистичний аналіз показав відсутність відмінностей ефективності терапії в різних вікових групах.**

Ергоферон виявився ефективним навіть за пізнього призначення (після 48 год від початку захворювання). У разі раннього початку терапії (в перші 24 год захворювання) терміни лікування скорочуються максимум на 9 год порівняно з пізнім призначенням препарату.

**Прийом Ергоферону значно скорочував кількість, а в половині випадків (49%) давав змогу повністю виключити застосування засобів для симптоматичної терапії ГРВІ та грипу,** що робить терапію безпечнішою й економічно вигіднішою.

Препарат добре переносився пацієнтами, а рідкісні небажані явища, що виникали в процесі лікування, не мали причинно-наслідкового зв'язку з його прийомом.

У більшості випадків (68,1%) ефективність терапії Ергофероном оцінювалася лікарями як висока, в 30,8% – як задовільна. Загалом 98,9% лікарів визнали терапію Ергофероном ефективною.

**Середня тривалість розрішення всіх симптомів захворювання на тлі лікування Ергофероном становила в середньому 4,84±1,53 дня, в пацієнтів із грипом – 4,73±0,06 дня. Порівняно з результатами подібних досліджень терапія Ергофероном виявилася досить ефективною.**

Загалом середні терміни одужання пацієнтів у разі ГРВІ та грипу в популяції не перевищують 7 днів і скорочуються на тлі застосування противірусної терапії [13].

За даними Кокрейнівського огляду T. Jefferson (2014), застосування у хворих на грип озельтамівіру (n=9623) сприяло скороченню термінів захворювання із 7 до 6,3 дня (на 16,8 год), занамівіру (n=14 628) – із 6,6 до 6,0 дня в дорослих пацієнтів. У дітей із грипом застосування занамівіру не забезпечувало значного скорочення термінів лікування.

**Отже, Ергоферон здатен істотно скорочувати тривалість симптомів грипу та ГРВІ, не поступаючись іншим противірусним засобам. Зокрема, в пацієнтів із грипом А чи В Ергоферон й озельтамівір забезпечували зіставний вплив на температуру тіла та вираженість симптомів інтоксикації. Утім, на відміну від специфічних противірусних засобів, ефективність терапії Ергофероном не залежить від етіології ГРВІ, що дає можливість розпочинати лікування, не очікуючи результатів тестування на виявлення вірусу. Поряд із потужною противірусною дією важливими перевагами Ергоферону є протизапальний та антигістамінний ефекти.**

Список літератури знаходиться в редакції.

*Підготував* ***В'ячеслав Килимчук***

# НОВИНИ МОЗ

## В Україні запрацював електронний реєстр відповідальних за введення в обіг медичних виробів

Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 21 грудня 2022 року № 2311 затверджено в новій редакції порядок ведення реєстру осіб, відповідальних за введення медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, і медичних виробів для діагностики *in vitro* в обіг. Порядок передбачає функціонування реєстру в електронному форматі як публічного електронного реєстру.

Цифрове рішення створює інформаційний простір для обміну даними та взаємодії між усіма учасниками процесу, котрі відповідають за введення медичних виробів в обіг – від подачі повідомлення на реєстрацію, здійснення ринкового нагляду тощо.

Відомості до реєстру вноситиме реєстратор на підставі повідомлення від створювачів про введення медичних виробів, медичних виробів для діагностики та активних медичних виробів, які імплантують в обіг. Реєстр міститиме:

- відомості про особу, відповідальну за введення виробів в обіг (ідентифікатор);
- вироби та їхні назви, а також інформацію щодо типу, виду, марки, моделі, коду за каталогом;
- опис виробів (характеристика та призначення);
- декларацію про відповідність та, в разі наявності, сертифікат відповідності;
- код і назву виробів відповідно до Національного класифікатора.

У публічному доступі реєстр відображатиметься на офіційному вебсайті Держлікслужби із забезпеченням можливості зручного пошуку інформації в реєстрі відповідно до заданих параметрів. Так само передбачена можливість обміну даними за допомогою інтерфейсу прикладного програмування (API) через єдину платформу Мінцифри.

Дані, внесені до реєстру, зберігаються у структурованому вигляді. Доступ до реєстру надається лише через офіційний вебсайт Держлікслужби (розділ «Ринковий нагляд», підрозділ «Реєстр осіб, відповідальних за введення медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro* в обіг»).

Оброблення та захист даних, що містяться в реєстрі, забезпечується відповідно до Законів України «Про захист персональних даних», «Про інформацію», «Про захист інформації в інформаційно-комунікаційних системах».

«Упровадження такого електронного реєстру – черговий етап цифровізації в сфері охорони здоров'я. Це передусім покращення якості та зручності для введення в обіг медичних виробів та їх подальшого обігу як для представників експортерів медичних виробів, так і для держави, яка завдяки використанню цифрових інструментів зробить процес простішим та прозорішим для ринку медичних виробів», – коментує заступниця міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

## Запущено пілотний проєкт мобільних бригад вакцинації проти COVID-19 у восьми областях України

Пандемія COVID-19 триває, а отже, триває й вакцинальна кампанія, покликана знизити рівень госпіталізацій, серйозних ускладнень і смерті внаслідок тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Є багато людей, у тому числі з груп ризику, які все ще не отримали повного курсу вакцинації. Деякі з них – через складнощі з тим, аби дістатись до центрів вакцинації. Це, наприклад, літні люди, які мешкають у віддалених селах громад. Саме на них орієнтовані мобільні бригади з вакцинації, які створені та працюють нині в пілотних громадах восьми областей України за підтримки громадської спілки «Коаліція за вакцинацію» в рамках проєкту USAID «Розбудова стійкої системи громадського здоров'я». Це громади в Київській, Одеській, Чернігівській, Чернівецькій, Вінницькій, Тернопільській, Житомирській та Івано-Франківській областях. Дізнатися про графіки виїздів мобільних бригад у своїй громаді можна за посиланням: https://cutt.ly/T9mjopj

Медичні працівники, які входять до складу бригад, пройшли відповідне навчання з використання протиковідних вакцин й отримали необхідне обладнання для належного та безпечного транспортування й зберігання вакцин. Відповідно до затвердженого графіка, бригади виїжджають у села та селища обраних громад, вакцинують усіх охочих проти COVID-19 і, якщо є така потреба й можливість, надають додаткові медичні послуги: вимірюють артеріальний тиск, тестують на ВІЛ і гепатити, консультують тощо.

Так, лише в перший день своєї роботи в селах Кошари та Понятівка Роздільнянського району Одеської області мобільна бригада вакцинувала понад 30 місцевих мешканців, переважно пенсіонерів. Усі пацієнти мали можливість обрати вакцину для щеплення та були інформовані щодо отримання наступних доз, відповідно до чинних рекомендацій МОЗ України. За перші два тижні роботи бригад у п'яти областях медикам вдалося щепити проти COVID-19 349 осіб, з них 175 – люди віком ≥60 років.

Проєкт «Розбудова стійкої системи громадського здоров'я» фінансується американським народом через Агентство США з міжнародного розвитку (USAID – US Agency for International Development) і виконується організацією Pact у партнерстві зі Швейцарським інститутом тропічної медицини та громадського здоров'я (Swiss Tropical and Public Health Institute), Оверсіз Стратіджик Консалтінг (OSC), Європейським інститутом політики громадського здоров'я за участю Шкіл громадського здоров'я Університету Темпл, Університету Дрексель та Федерації охорони здоров'я Філадельфії (Temple/Drexel/HFP), а також громадської спілки «Коаліція за вакцинацію» на підтримку МОЗ України та Центру громадського здоров'я України.

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

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!

*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://peredplata.ukrposhta.ua**
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

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

**«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**
**ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»**
**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. 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 – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»**
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на півріччя –320,58 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 – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»**
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»**
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»**
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»**
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»**
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

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

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

**Л.В. Забродська**, к.м.н., ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», президент ГО «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк»

# Складнощі діагностики спадкового ангіоневротичного набряку в разі клінічного поліморфізму його проявів

Л.В. Забродська

**Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетично-детерміноване захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування. Клінічна картина САН характеризується періодичними епізодами набряку підшкірної або підслизової клітковини з будь-якою локалізацією (найчастіше кінцівок), а також нападами інтенсивного болю в животі. В основі захворювання лежить мутація гена SERPING1 (serine protease inhibitor), який кодує інгібітор С1-естерази (C1-INH). Недостатність білка C1-INH призводить до вивільнення надмірної кількості прозапального медіатора брадикініну, отже, й до суттєвого збільшення проникності судин із розвитком епізодів ангіоневротичного набряку. Клінічна картина САН часто нагадує таку при алергічних реакціях, тим самим дезорієнтуючи лікарів тоді, коли застосування антигістамінних препаратів (АГП), глюкокортикоїдів та адреналіну не має жодного ефекту. Аналогічно гострий біль у животі – ще один характерний симптом САН – може імітувати гостру хірургічну патологію та спричиняти непотрібні оперативні втручання. Через низьку специфічність симптомів і недостатню обізнаність щодо цієї патології діагностика захворювання може затримуватися на десятки років. Разом із тим сьогодні є надійні та доступні діагностичні тести, які надають можливість з високою імовірністю підтвердити або виключити це захворювання, а також вчасно розпочати лікування.**

САН уражає ≈1 особу на кожні 50 тис. популяції планети і з однаковою частотою зустрічається в чоловіків та жінок, хоча вираженість загострень є більшою серед жіночого населення. САН розподіляється на два типи: I тип, що спостерігається в ≈85% хворих, характеризується низьким рівнем C1-INH, а II типу (15% випадків) притаманна дисфункція цього білка. Обидва типи САН викликані мутацією гена SERPING1.

Розпочавшись у дитинстві, в підлітковому віці (найчастіший вік дебюту САН) або в дорослого пацієнта, періодичні набряки супроводжуватимуть його все подальше життя.

Частота набряків може змінюватися від кількох разів на тиждень до декількох разів на рік. Так само можуть змінюватися їхня інтенсивність та локалізація, а за високої частоти в пацієнта може виникати відчуття, що набряк не закінчується, а перетікає з однієї частини тіла до іншої.

Причиною виникнення набряку є підвищення рівня брадикініну, зумовлене порушеннями в калікреїн-кініновій системі. САН належить до первинних імунодефіцитів, а отже, ведення пацієнтів із діагностованим САН здійснюють імунологи. Частота і тривалість нападів залежать від рівня C1-інгібітора і частково – від віку початку розвитку симптомів; в ≈⅓ випадків симптоми САН маніфестують у віці до 5 років. У такому разі зазвичай спостерігається тяжчий перебіг захворювання. В більшості випадків перші прояви САН розвиваються у віці до 20 років і дуже рідко – у віці >40 років.

Тригерами загострень можуть бути стрес, травма, втома, інфекційні процеси, гормональні розлади, застосування медикаментів (інгібітори АПФ, бета-блокатори, естрогени тощо), однак у багатьох випадках визначити тригер неможливо.

Клінічно в хворих із САН спостерігаються непередбачувані набряки шкіри та слизових оболонок, які найчастіше уражають живіт і кінцівки, обличчя, гортань, статеві органи. Значно рідше зустрічаються «невидимі» набряки черевної порожнини або інших слизових.

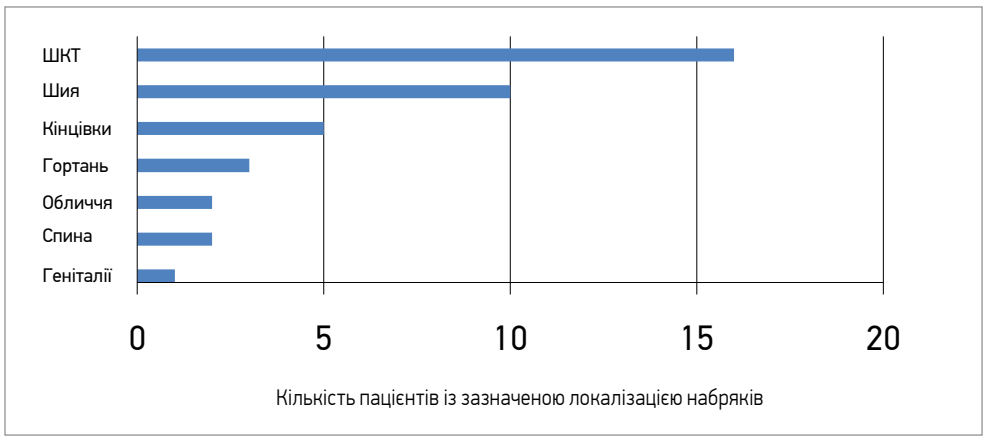



**Рис. 1. Частота локалізації набряків у 27 українських пацієнтів із САН протягом 3 міс (за даними паперового щоденника)**

За даними опитування 27 українських пацієнтів із САН, ≈45% усіх набряків – це набряки черевної порожнини (за 3 міс набряк ШКТ спостерігали 16 пацієнтів (рис. 1).

Наші спостереження зіставні з даними польських колег, які показали таку частоту локалізації набряків: живіт – 45%, 20% – руки, 15% – обличчя, 12,5% – гортань, 5% – ноги, 2,5% – геніталії при реєстрації набряків протягом року в 40 пацієнтів із САН I та II типів (рис. 2).

Перед розвитком ангіоедеми хворий може відчувати продромальні симптоми, як-от сильна втома, біль у суглобах і м'язах, нудота, гастроінтестинальні розлади, головний біль, грипоподібні симптоми, відчуття оніміння/поколювання в ділянці майбутнього формування набряку. Багато пацієнтів із САН перебувають у депресії та відчувають тривогу, що, своєю чергою, погіршує перебіг захворювання.

Однією з найважливіших проблем, асоційованих із САН, є напади набряку гортані. Хоча епізоди набряку гортані становлять лише ≈1% від усіх нападів, близько половини пацієнтів із САН протягом життя щонайменше 1 раз мали епізод набряку цієї локалізації. Оскільки епізоди набряку гортані несуть реальну загрозу життю пацієнта, вони потребують негайного лікування. Тоді як гострі алергічні реакції або анафілаксія мають тенденцію до досягнення піку клінічних проявів протягом декількох хвилин після впливу алергену, набряк гортані в пацієнтів із САН розвивається в середньому протягом декількох годин (хоча інколи може розвиватися протягом коротшого часового проміжку), впродовж яких і необхідно ввести препарат для патогномонічної терапії (наприклад, уже доступний в Україні C1-інгібітор або свіжозаморожену плазму в разі відсутності C1-інгібітора).

Слід зазначити, що впродовж останніх років діагностика САН в Україні стала доступнішою. Сьогодні в низці приватних лабораторій проводять визначення концентрації й активності C1-INH, а також концентрації C4 компонента комплементу в сироватці/плазмі крові, що потрібно для встановлення діагнозу САН. Окрім того, ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології» було розпочато проєкт «Поширеність САН в Україні», в рамках якого проводяться обстеження осіб із підозрою на САН, лабораторний скринінг батьків, дітей і родичів пацієнтів із САН. Як наслідок, кількість діагностованих випадків САН в Україні за останні 2 роки зросла майже вдвічі. Проте частота виявлення нових випадків САН в Україні все ще залишається вкрай низькою: станом на 2022 рік лише 80 осіб в Україні мають підтверджений діагноз, хоча орієнтовно кількість таких пацієнтів має становити не менше ніж 800.

Лікарю необхідно вміти відрізняти ангіоневротичний набряк при САН від набряків іншої етіології (анафілаксія, алергічна реакція, інфекційні ураження шкіри тощо), що особливо стосується набряку гортані й абдомінального набряку.

В разі набряку гортані внаслідок анафілактичної реакції в анамнезі є алергія, а сам набряк супроводжують інші клінічні ознаки анафілаксії (зниження тиску, бронхообструктивний синдром, риніт, кон'юнктивіт). При алергічному ангіонабряку клінічні прояви розвиваються швидко (відсутнє повільне прогресування набряку протягом 3-4 год, як при САН).

Алергічний ангіонабряк, оскільки є гістамінозалежним, часто супроводжується зудом, еритемою, уртикарією.

Інфекційні та автоімунні захворювання, якщо і проявляються ангіонабряком, мають відповідну супутню клінічну картину. Для бешихи і флегмони є характерним напруження шкіри, біль, лихоманка. У випадку системного червоного вовчака й інших колагенозів пацієнт може мати обтяжений анамнез системного захворювання зміни відповідних лабораторних показників. Гострий контактний дерматит пов'язаний із впливом на шкіру подразнювального агента, характеризується інтенсивним зудом. Ідіопатичний набряк калитки в дітей має невідому етіологію, втім, набряк обмежується виняткова ділянкою калитки. Синдром Мелькерсона – Розенталя: рецидивуючий набряк обличчя (і тільки обличчя), рецидивуючий периферичний парез *N. facialis* і тріщини на язиці; при САН клінічні прояви різноманітні.

Алгоритм обстеження пацієнта з ангіоневротичним набряком:

- молекулярна алергодіагностика;
- бактеріальні посіви, особливо за наявності лихоманки і болю в горлі;
- визначення концентрації тиреоїдних гормонів;
- визначення концентрації та функції інгібітора C1-естерази і C3 та C4 компонентів комплементу;

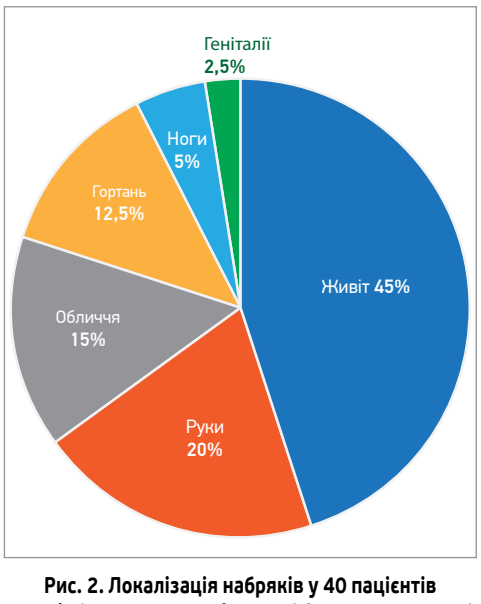



**Рис. 2. Локалізація набряків у 40 пацієнтів за 1 рік (за даними професора Обтулович, Польща)**

• дослідження калу на яйця гельмінтів і паразитів;

• загальний аналіз крові з формулою, визначенням ШОЕ, АНА (особливо якщо в пацієнта є артрит або інші ознаки дифузних захворювань сполучної тканини).

Рецидивуючі набряки, що свідчать про високу імовірність САН, мають типові характеристики: асиметричність, відсутність свербежу, дефігурація набряклої частини тіла (найчастіше спотворення обличчя), висока щільність набряку, відсутність кропив'янки, чіткого зв'язку з алергеном, сімейна історія схожого захворювання, набряки повільно проходять (набряки підшкірної клітковини регресують упродовж 2-5 днів, у разі локалізації набряку в черевній порожнині характерні абдомінальні симптоми, які регресують впродовж 12-24 год), відсутня або сумнівна відповідь на АГП й кортикостероїди, наявність періодичних безпричинних нападів абдомінального болю з дитячого віку.

У випадку абдомінальної локалізації набряк дуже болісний, розпираючий зсередини. У зв'язку з накопиченням великої кількості рідини у черевній порожнині живіт може збільшуватися в декілька разів, що загрожує розвитком гіповолемічного шоку. Пацієнти спостерігають виражений біль у ділянці серця, за грудиною, в черевній порожнині, внизу живота (залежно від локалізації набряку). Набряки черевної порожнини належать до тяжких через значний вплив на якість життя пацієнтів. Через сильний розпираючий біль пацієнти не йдуть на роботу чи на навчання, ледь пересуваються квартирою та часто не можуть зробити навіть кількох кроків.

Інтенсивний біль у животі, який розвивається в ≈93% пацієнтів із САН, може імітувати гостру хірургічну патологію та навіть стати причиною проведення оперативних втручань; близько 25% хворих до моменту встановлення діагнозу САН переносять оперативні втручання, пов'язані із сильним абдомінальним болем. Окрім вираженого абдомінального болю, напад може зумовити нудоту, блювання, діарею. Тривалість болю зазвичай становить від 2 до 4 днів. При таких нападах клінічно важко диференціювати САН із гострою хірургічною патологією, адже патогномонічні зміни органів ШКТ при цьому захворюванні відсутні. Утім, деякі автори описують такі зміни в черевній порожнині під час абдомінального нападу САН: наявність вільної рідини та потовщення стінок кишечнику за даними УЗД та КТ. Також слід звернути увагу на відсутність істотних відхилень у стандартних лабораторних аналізах під час нападу САН і, що дуже важливо, сімейний анамнез подібних рецидивуючих клінічних симптомів із появою періодичних набряків іншої локалізації.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Представлений клінічний випадок чоловіка віком 40 років (військовослужбовець) відрізняється нетиповими проявами САН. Через те що «видимі» набряки шкіри (кінцівок, обличчя і навіть гортані) в хворого виникали вкрай рідко (1-2 набряки на рік, після фізичної роботи, перевтоми, на тлі ГРВІ чи гострого тонзиліту), щодо них пацієнт не звертався по медичну допомогу, а інколи звертався до лікаря через періодичні болі в животі ріжучого характеру, інтенсивні, що часто супроводжувалися блюванням і нудотою, метеоризмом, деформацією стінки черевної порожнини та турбували його з пубертатного віку (13 років). Такі болі непокоїли пацієнта досить часто (2-4 р/міс) і дуже заважали нести військову службу. Пацієнт неодноразово мусив звертатися по допомогу до гастроентеролога, адже прийом знеболювальних, АГП, спазмолітичних препаратів не був ефективним. Під час детальнішого обстеження спостерігався позитивний тест на *Helicobacter pylori*, на основі якого було встановлено діагноз еритематозної гастродуоденопатії. Згодом була проведена відповідна ерадикаційна терапія. Частота загострень дещо знизилася, втім, це мало вплинуло на перебіг та інтенсивність больового синдрому.

Таблиця. **Результати аналізу, що підтвердили САН I типу**

| Назва дослідження | Пацієнт (батько) | Донька | Син | Референтні значення |
|---|---|---|---|---|
| Фактор комплементу С4 | <0,08 г/л | <0,08 г/л | 0,19 г/л | 0,12-0,36 г/л |
| Інгібітор С1-естерази (концентрація) | 0,07 г/л | 0,06 г/л | 0,26 г/л | 0,16-0,33 г/л |
| Інгібітор С1-естерази (активність) | 24% | 31% | 115% | 70-130% |
| Коментарі | Всі показники знижені | Всі показники знижені | Всі показники в нормі | |

Під час фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) щодо подальшого нападу гострого болю в животі, шлунку було виявлено набряк слизової, зменшення перистальтики та значну кількість рідини у шлунку – 500 мл (за норми натще – 50-100 мл), що згодом наштовхнуло лікаря-гастроентеролога на думку провести спрямовану діагностику САН.

Отримані результати підтвердили САН I типу (табл.).

Порівнюючи локалізацію і частоту набряків у цього пацієнта протягом року зі статистичними даними, можемо відмітити суттєву різницю. У хворого превалюють (виникають майже на 50% частіше) набряки черевної порожнини (85%), які супроводжують тяжкий перебіг САН. Набряки рук, ніг та обличчя мають місце значно рідше – в 5% випадків кожної із цих локалізацій, тому встановити діагноз було надто складно.

Дуже важливе спостереження провели наші польські колеги в 40 пацієнтів із САН під час абдомінального нападу. Пацієнтам проводили ультразвукову діагностику (УЗД) органів черевної порожнини та малого таза протягом перших 6 год після від початку нападу та повторювали ці дослідження під час ремісії.

Крім того, за наявності гострих абдомінальних симптомів вони виконували комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини та малого таза (23 випадки). Отримані результати УЗД та КТ свідчать про транзиторну наявність значної кількості вільної рідини в черевній порожнині та набряк кишечнику під час прогресування абдомінальних симптомів і спонтанне зникнення набряку після покращення стану пацієнтів.

Схожу картину набряку ШКТ ми спостерігали і при виконанні УЗД, ФГДС під час розвитку больового синдрому, блювання: «Шлунок містить натще до 500 мл секреторної рідини. Слизова оболонка шлунка і дванадцятипалої кишки вогнищево-гіперемована. Перистальтика зменшена. Складки виражені».

Слід зазначити, що антихелікобактерна терапія сприяла певному покращенню самопочуття пацієнта і зменшення частоти та інтенсивності нападів. Це збігається з дослідженням 65 хворих із САН угорського центру Земмельвейського університету. Науковці продемонстрували, що успішна ерадикація *Helicobacter pylori* супроводжується значним зменшенням кількості нападів у пацієнтів із САН. Отже, скринінг хворих із САН на інфекцію *Helicobacter pylori* є виправданим, оскільки ерадикація *Helicobacter pylori* може спричинити помітне зменшення тяжкості перебігу захворювання.

Напади абдомінального болю в нашого пацієнта здебільшого були високої інтенсивності та змушували проводити в ліжку декілька днів. Описана тяжкість проявів симптомів корелює з дослідженням німецького Центру із САН, де ретроспективно спостерігали загалом 33 671 абдомінальний напад у 153 пацієнтів із САН. Під час аналізу симптомів, перебігу, частоти нападів та ускладнень було виявлено, що співвідношення легких, середніх, тяжких нападів становило 1:1,4:5,6. Отже, більшість абдомінальних нападів при САН мають тяжкий перебіг, призводять до тимчасової втрати працездатності та суттєво знижують якість життя. Розуміння того, що набряки ШКТ у більшості випадків тяжкі, може допомогти в ранньому розпізнаванні нападу та покращити клінічне лікування.

Після встановлення діагнозу САН були обстежені діти пацієнта; в старшої доньки (17 років) підтверджено діагноз спадкового ангіонабряку I типу, хоча її турбують періодично тільки болі ШКТ, які родина пов'язувала з періодичними болями перед менструацією; набряків шкіри ще не було.

Саме з набряків черевної порожнини може розпочинатися захворювання в дітей, супроводжуючись болями протягом декількох днів. Імітуючи клініку гострого живота, пацієнти можуть потрапити на операційний стіл із діагнозом апендициту, непрохідності кишечнику та іншими захворюваннями, що потребують невідкладної хірургічної допомоги. Також часто встановлюють помилкові діагнози таких гастроентерологічних захворювань, як непереносимість глютену, лактозна недостатність, гельмінтози, хелікобактерна інфекція, що призводить до подальшого тривалого й неефективного лікування.

Пацієнти можуть роками приймати непотрібні їм лікарські засоби майже без жодного ефекту (частіше знеболювальні, спазмолітичні, АГП та глюкокортикоїди).

Багато років консультуючи, підтримуючи, опікуючись пацієнтами із САН, доводилося часто мати справу з, так би мовити, байдужістю пацієнта до свого стану, своєї хвороби, яка робить людину замкненою у своєму середовищі, часто – без належного розуміння та підтримки з боку родини й оточення. Серед хворих є багато самотніх людей, які пережили смерть найближчих родичів (батька, матері, брата, сестри або навіть власної дитини).

Тривалий час у світі не існувало ефективних препаратів для лікування САН. І єдиною можливістю допомогти пацієнтам було застосування свіжозамороженої плазми, однак такий підхід асоціюється з ризком вірусної контамінації та посиленням тяжкості нападу. Першим препаратом, схваленим Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) для лікування САН, став інгібітор С1-естерази плазмового походження для внутрішньовенного введення. Сьогодні цей препарат доступний і для українських пацієнтів із САН, що у випадку вчасної діагностики може суттєво змінити якість життя та долю таких людей. Препарат дозволяє хворим жити без постійного очікування нового нападу, надає можливість вільно планувати своє переміщення або знаходитися (за потреби) в довготривалій ізоляції, що в часи війни з кожним днем стає актуальнішим.

## ВИСНОВКИ

• Через різну локалізацію набряку під час нападу САН є значні труднощі в диференційній діагностиці цього захворювання.

• Рецидивуючі набряки різної локалізації, що не реагують на АГП та глюкокортикоїди, можуть бути проявом САН і приводом для обстеження стану системи комплементу (рівень С4, рівень й функція С1-інгібітора).

• Абдомінальні напади САН відрізняє від інших гострих станів наявність вільної рідини в черевній порожнині та потовщення стінок кишечнику на тлі відсутності виражених змін у стандартних лабораторних аналізах.

• В Україні існує та розвивається система діагностики і забезпечення лікуванням пацієнтів із САН.

• САН за етіологією є первинним імунодефіцитом з ураженням системи комплементу. Тому у випадку підозри на САН проконсультуйте пацієнта в імунолога.

## Література


1. Richard G. Gower WAO Journal 2011; 4: S9-S21.
2. Maurer M. et al. Allergy. 2018: doi:10.1111/all.1338.
3. Хавнюков О.О., Гашинова К.Ю., Євстігнєєв І.В., Дитятковська Є.М., Єгудіна Є.Д., Кравченко О.І., Хмель О.С. Імунодефіцитні стани у клінічній практиці: Навчальний посібник для практичних занять та самостійної роботи. – Дніпро: 2019 р. ISBN.
4. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень, Катеренчук І.П., 2019 р.
5. Abdominal and pelvic imaging in the diagnosis of acute abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency Piotr Obtułowicz 1, Marcin Stobiecki 2 3, Wojciech Dyga 2 3, Aldona Juchacz 4, Tadeusz Popiela 1 5, Krystyna Obtułowicz 2 32022 Aug; 39 (4): 749-756.doi: 10.5114/ada.2021.108438. Epub 2021 Aug 1.
6. Helicobacter pylori infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. Beata Visy, George Fust, Anette Bygum. PMID:17493006DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00501.x.
7. Bork K., Staubach P., Eckardt A.J., Hardt J. Симптоми, перебіг та ускладнення абдомінальних нападів при спадковому ангіоневротичному набряку внаслідок дефіциту інгібітора С1. Am J Gastroenterol. 2006 рік; 101:619-627.


За підтримки ТОВ «Такеда Україна».
VV-MEDMAT-80023

німесулід

# Німесил®

# НІМЕСУЛІД №1 В УКРАЇНІ[1]

# ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ[2]*

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група:** неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 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 діб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого 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.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А Х17 «Німесулід» за січень 2021 - серпень 2022, за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-01-2022-V1-press. Дату затвердження 14.10.2022.

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 звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®,** затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI