



Доктор медичних наук
Олександра Зборовська



«Лютневі зустрічі з офтальмології-2024»: сучасні наукові підходи до діагностики та лікування офтальмологічних захворювань

Читайте в рубриці
Офтальмологія
на сторінці 11



Настанови Американської гастроентерологічної асоціації та Американської колегії гастроентерології щодо лікування хронічного ідіопатичного закрепу

Читайте на сторінці 30

Доктор медичних наук, професор
Вікторія Сергієнко



Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром

Читайте на сторінці 40

Доктор медичних наук, професор
Олена Радченко



Життя в дослідженні нових ліків

Читайте на сторінці 60

Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистиллят суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ
СИНУСІТІ ЗНАЧНЕ
ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ
ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В
АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²

1 капсула

2 показання
(bronхіт та синусит)*



Більше інформації
на сайті



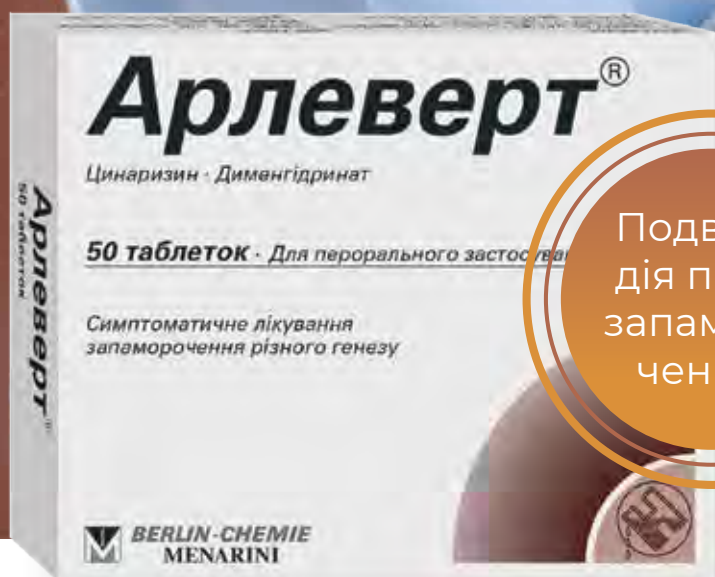
Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Фармакотерапевтична група. Код АТХ R05C. Відхарувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Склад Респеро Миртол: 1 капсула містить 120 мг дистилляту суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. Склад Респеро Миртол форте: 1 капсула містить 300 мг дистилляту суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. Показання. У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит), у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. Побічні реакції. Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більшість з наступних побічних реакцій: нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються подібні випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчакної і сечокам'яної хвороби. Виробник. С. Поль-Боскамп GmbH & Co. KG, Kfz/G-Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Klerer Strasse 11, 25551 Хоенлокстедт, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Хоенлокстедт, Germany. РП №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись нову інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГіФ» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Безручківська, 29, тел.: (044)494-33-88; факс: (044) 494-33-89.

Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при догортривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. Побічні реакції. Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більшість з наступних побічних реакцій: нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються подібні випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчакної і сечокам'яної хвороби. Виробник. С. Поль-Боскамп GmbH & Co. KG, Kfz/G-Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Klerer Strasse 11, 25551 Хоенлокстедт, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Хоенлокстедт, Germany. РП №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись нову інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГіФ» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Безручківська, 29, тел.: (044)494-33-88; факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте) РП 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinootologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багаторівневого дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірної олії щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). UA-RES-02-2023-V1-Print. Затверджено 22/02/2023



Чи можливо досягти полегшення
вже протягом **ОДНОГО ТИЖНЯ**
ЛІКУВАННЯ **ОДИМ ПРЕПАРАТОМ**
ПРИ **ЗАПАМОРОЧЕННІ**
РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ?



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,3}

Цинаризин · Дименгідринат
АРЛЕВЕРТ® продемонстрував більш швидке зменшення сим-
томів запаморочення порівняно з бетагістину дигідрохлоридом,
цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним
або периферичним запамороченням.^{1,2}

Скорочена інструкція АРЛЕВЕРТ®.

1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які діють на нервову систему. Код АТХ N07C A52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-яку допоміжну речовину. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату не повинна перевищувати 4 тижнів. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ. Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022. РП №UA/14331/01/01

1. А. В. Шольц та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2019;39 (11):1045–1056.

2. А. Гон та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2011;31(6):371–83.

3. Інструкція для медичного застосування Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022.

UA_ARL-14-2023_V1_print останнє оновлення 21.08.2023.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Вестибулярні наслідки легкої черепно-мозкової травми і вибухової дії

Запаморочення є поширеним та іноді стійким симптомом після струсу мозку чи легкої черепно-мозкової травми (лЧМТ). Терміном «запаморочення» часто описують декілька симптомів, як-от головокружіння (вертиго; ілюзія руху), порушення рівноваги (нестійкість, нестабільність) і, власне, запаморочення (пресинкопальний стан). Запаморочення після струсу мозку є клінічним викликом, оскільки існує багато причин цього розладу, а його ведення залежить від етіології [1-3]. Однією з таких причин є пошкодження периферичної вестибулярної системи (внутрішнього вуха). У разі травм, отриманих під час війни, лЧМТ часто пов'язана з вибуховою дією, яка може пошкоджувати внутрішнє вухо. Лікарям важливо розуміти вестибулярні наслідки вибухової лЧМТ, оскільки ЧМТ є дуже характерною для сучасних війн [4].

У багатьох пацієнтів із вибуховою лЧМТ причини запаморочення і нестійкості незрозумілі, тому що у відповідних дослідженнях обстеження обмежували лише орієнтованими на симптоми опитувальниками [5]. Недолік цього методу полягає в тому, що запаморочення і нестійкість можуть спричинятися й невестибулярними розладами; значна частка хворих із цими скаргами має нормальну вестибулярну функцію. Хоча втрата вестибулярної функції може призвести до постуральної нестабільності, остання передбачає динамічну взаємодію між кількома системами організму, включно із сенсорною, центральною нервовою та кістково-м'язовою системами. Відтак, порушення рівноваги не є чутливим клінічним показником вестибулярної дисфункції [6].

Визначення ЧМТ

Поняття «травма головного мозку» часто використовують як синонім «травми голови» (попри те, що не всі травми голови призводять до ЧМТ), а термін «струс» – як синонім лЧМТ. Щоб уніфікувати термінологію, Міністерство оборони США спільно з робочими групами експертів визначили ЧМТ як «спричинене травмою структурне ушкодження та/або фізіологічне порушення функції мозку в результаті дії зовнішньої сили, на що вказує поява або погіршення принаймні однієї з таких клінічних ознак одразу після події:

- будь-який період втрати або зниження рівня свідомості;
 - будь-яка втрата пам'яті щодо подій безпосередньо перед або після травми;
 - будь-яка зміна психічного стану під час травми (сплутаність свідомості, дезорієнтація, сповільнене мислення тощо);
 - тимчасові або стійкі неврологічні розлади (слабкість, втрата рівноваги, порушення зору, праксис, парез/плегія, втрата чутливості, афазія тощо);
 - внутрішньочерепне патологічне вогнище за даними візуалізаційних досліджень» [3].
- Своєю чергою, ознаками лЧМТ є:
- втрата свідомості, що триває від 0 до 30 хв;
 - зміна свідомості/психічного стану, що триває до 24 год;
 - посттравматична амнезія, що триває від 0 до 1 дня;
 - нормальна структурна картина візуалізаційних досліджень (якщо є можливість їх провести);
 - оцінка за шкалою коми Глазго від 13 до 15 балів [3].

Особливості патогенезу вестибулярних порушень внаслідок вибухової дії

Легка ЧМТ в учасників бойових дій часто пов'язана із вибуховою дією, яка також може призводити до травми внутрішнього вуха (тобто пошкодження периферичного вестибулярного апарату). Вибух спричиняється детонацією вибухової речовини, яка викликає різкий стрибок позитивного тиску (ударну хвилю), за яким слідує негативний тиск. Первинні вибухові ушкодження в результаті впливу ударної хвилі вражають органи, наповнені повітрям і рідиною, як-от легені та сенсорні структури середнього та внутрішнього вуха. Вторинні вибухові ушкодження можуть виникнути в результаті ураження уламками снаряду чи бомби, а третинні – через зіткнення з іншими предметами. Загалом тяжкість вибухової травми зменшується зі збільшенням відстані потерпілого від вибуху.

Отологічні ушкодження внаслідок вибухової дії включають перфорації барабанної перетинки, втрату слуху, шум у вухах і оталгію. Наслідки вибуху для системи слуху добре встановлені [7]; про вплив вибуху на вестибулярні органи відомо менше. Внаслідок вибухової

дії можуть виникнути запаморочення та порушення рівноваги [8, 9]; пошкодження вестибулярних сенсорних органів у постраждалих від вибуху продемонстровані в гістологічних дослідженнях [10]. Вестибулярні сенсорні органи (півколові канали й отолітові органи) розташовані у внутрішньому вусі та мають сенсорний епітелій, подібний за структурою і функціями до епітелію равлика. Чутливий епітелій півколових каналів (гребені) захищений кістковим лабіринтом, однак макули отолітових органів розташовані в присінку і є вразливішими до різких змін тиску [11].

Існують докази того, що більшість пацієнтів із лЧМТ, пов'язаною з вибуховою дією, відчувають сильне запаморочення протягом 72 год після травми [12]. Гостре запаморочення зазвичай зникає протягом 4-30 днів [12], однак може тривати 6 міс і довше [13-15]. Збереження запаморочення через 6 міс після травми є несприятливим прогностичним показником і може бути найстійкішим симптомом, що негативно впливає на клінічний результат і перебіг захворювання [16, 17]. Симптоми запаморочення з часом можуть зникати у багатьох пацієнтів із ЧМТ [18], проте імовірність погіршення запаморочення через 3 міс після травми є вищою, ніж інших симптомів [19].

Центральна вестибулярна дисфункція

У пацієнтів із вестибулярними симптомами після лЧМТ дифузійно-тензорна томографія часто виявляє аномалії білої речовини і дифузне пошкодження аксонів [20, 21], а також аномалії мозочка [22], що свідчить про ураження центральної нервової системи (ЦНС). Для скринінгу розладів ЦНС, які не залежать від роботи периферичної вестибулярної системи, можна використовувати оцінку окуломоторної функції. Її порушення (сакадична дисметрія; ністагм, викликаний переміщенням погляду; сакадичне стеження) можуть вказувати на порушення шляхів ЦНС, які включають півкулі, мозочок і стовбур.

Більшість досліджень [23-25] свідчать, що зміни моторики очей спостерігаються у ≤8% осіб із запамороченням після струсу мозку; однак повідомлялося про вищу поширеність очних рухових аномалій у перші 4 дні після травми [18]. Аномальні знахідки відрізнялися в різних дослідженнях, проте зазвичай включали ністагм, викликаний переміщенням погляду, нездатність пригнічення фіксації та розрив плавного стеження очима за об'єктом. Подібні результати були отримані й у дослідженнях запаморочення, пов'язаного з вибуховою дією [8, 9, 13, 26].

Периферична вестибулярна дисфункція

Дисфункція півколових каналів і порушення вестибулоокулярного рефлексу. Було задокументовано, що удар по голові може призвести до гіпофункції периферичного вестибулярного апарату (або односторонньої слабкості під час калоричної проби) [27]; отже, пошкодження периферичного вестибулярного апарату, імовірніше, спричиняється травмою голови, а не головного мозку. У дослідженнях за участю пацієнтів із лЧМТ, пов'язаною з вибуховою дією, частота відхилень калоричної проби коливалася від 0 до 40% [8, 9, 13, 26].

Дисфункція отолітових органів. У пацієнтів із лЧМТ, пов'язаною з вибуховою дією, запаморочення і зміни шийних вестибулярно-викликаних міогенних потенціалів (свідчать про дисфункцію отолітових органів) спостерігали в 25-52% випадків [27-29]. Приблизно в третини таких пацієнтів відзначається однобічне порушення без залучення горизонтальних каналів.

Доброякісне пароксизмальне позиційне вертиго (ДППВ). Внаслідок ЧМТ отоконії (кристали карбонату кальцію в отолітових органах, які забезпечують чутливість до сили тяжіння) можуть від'єднуватися від маточки (одного з отолітових органів) і мігрувати у півколовий канал, викликаючи ДППВ [30, 31]. ДППВ характеризується періодичними нетривалими епізодами запаморочення (відчуття обертання), пов'язаними зі зміною положення голови (наприклад, погляд вгору або перевертання в ліжку). Імовірною причиною ДППВ є каналітиаз або вільно плаваючі отоконіальні уламки в рідині півколового каналу (ендолімфі), що спричиняє відтік ендолімфи та активацію вестибулярних сенсорних клітин з наступним розвитком ністагму і запаморочення [32]. Дослідження свідчать, що серед осіб із запамороченням після лЧМТ в 5-57% випадків було діагностовано саме ДППВ [18, 32-36]. Діагностувати ДППВ відносно легко за допомогою тесту Дікса – Холлпайка та маневру Мак-Клюра – Паніні для локалізації ураженого півколового каналу [37]. Подібно до ідіопатичного ДППВ, посттравматичне ДППВ найчастіше виникає в задньому півколовому каналі [38].

Порушення балансу і ходи є частим симптомом після травми голови. За допомогою тесту сенсорної організації було встановлено, що серед пацієнтів із запамороченням, пов'язаним із лЧМТ та/або вибуховою дією, 27-52% мали постуральну нестабільність [18, 32-36]. Остання може тривало зберігатися після зникнення інших неврологічних симптомів [9, 38]. На думку деяких авторів, постуральна нестабільність вказує на мультисенсорну або центральну причину нестійкості [39]. Головною небезпекою цього порушення є підвищений ризик падінь і, відповідно, переломів [21, 40, 41].

Лікування

Нефармакологічне лікування пацієнтів із запамороченням та порушенням рівноваги, пов'язаними з вестибулярною дисфункцією, – це т. зв. вестибулярна реабілітація (ВР), яка зазвичай включає вправи на стабільність погляду, тренування ходи та рівноваги, а також загальне оздоровлення [42, 43].

ВР також рекомендована пацієнтам із запамороченням, пов'язаним із лЧМТ та вибуховою дією [44], хоча її ефективність сумнівна [45]. Більшість таких хворих страждають від цілої низки симптомів, які можуть включати фізичні, емоційні та когнітивні порушення. Ці супутні розлади негативно впливають на ефективність ВР. Підвищити дієвість реабілітації можуть когнітивно-поведінкова терапія та управління тривогою [45], фізіотерапія шийного відділу хребта [46] та вправи з використанням віртуальної реальності [47]. Слід зазначити, що в пацієнтів із розладами отолітних органів традиційна ВР малоефективна, тож варто використовувати інші методи, як-от слуховий зворотний зв'язок [48].

Щодо фармакотерапії, препаратом вибору для лікування запаморочення будь-якого генезу (центрального, периферичного, змішаного) є фіксована низькодозова комбінація цинаризину та дименгідрилату (Арлеверт®) [49, 50]. У великих дослідженнях повідомлялось про застосування поза показаннями (off label) бетагістину (має єдине схвалене показання – хвороба Мен'єра) та N-ацетилцистеїну [51, 53]. Через відсутність доказів та/або проблеми з безпекою не рекомендовано використовувати гомеопатичні препарати, метоклопрамід, прометазин, бензодіазепіни, а також мануальну терапію [50].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олександр Гладкий**





Сіофор® XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

**Розширення ваших
можливостей в лікуванні
цукрового діабету 2 типу¹**

▶ Один раз на добу¹

▶ 24-годинна дія¹

▶ Пролонговане
вивільнення¹



СІОФОР® XR 1000, СІОФОР® XR 500¹

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

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

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

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

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

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

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

на добу під час вживання їжі ввечері.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

UA_SioXR_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 27.02.2024

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Н. Саката, медична школа Університету Тохоку, м. Сендай, Японія

Протизапальні ефекти метформіну: нові молекулярні мішені

Метформін – протидіабетичний препарат першої лінії, який пригнічує глюконеогенез у печінці і в такий спосіб знижує рівні глюкози в крові. Крім того, він знижує ризик кардіоваскулярних подій, чинить нефропротекторний ефект і здатен подовжувати тривалість життя. Завдяки цим властивостям метформін нині розглядають як мультифункціональний препарат і дедалі частіше застосовують для лікування та профілактики різноманітних захворювань.

Цукровий діабет (ЦД) супроводжується низкою патологічних процесів, як-от інсулінорезистентність (ІР), ретинопатія, хронічна хвороба нирок, пошкодження судин із подальшим розвитком кардіоваскулярних захворювань. Нещодавні дослідження свідчать, що запалення є критично важливим для прогресування діабету; із хронічним запаленням тісно пов'язана ІР. Водночас було продемонстровано, що метформін чинить протизапальні ефекти шляхом взаємодії з різними молекулярними мішенями.

Цитокини

Цитокини є важливими молекулами в запальній відповіді й розглядаються як ґрунтовні терапевтичні мішені за різних захворювань. Антицитокинова терапія належить до інноваційного лікування злоскісних новоутворень, серцевої недостатності, ревматоїдного артриту (РА), лімфогістіоцитозу.

Одним з основних запальних цитокинів є фактор некрозу пухлини (TNF). У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* встановлено, що метформін пригнічує опосередковане ліпополісахаридом (ЛПС) продукування TNF, що, зокрема, пояснює його нефропротекторну дію. Оскільки інгібітори TNF, як-от інфліксимаб, етанерцепт чи адалимумаб, є високоефективними за РА й інших аутоімунних захворювань, анти-TNF активність метформіну може бути корисною в таких пацієнтів. Також відомо, що TNF пов'язаний з ІР при ЦД 2 типу, тож зниження рівня цього цитокину може бути додатковим протидіабетичним механізмом дії метформіну.

Інтерлейкін-6 (IL-6) – цитокин, який виробляється стромальними й запальними клітинами та стимулює лімфоцити. Метформін пригнічує експресію IL-6 у макрофагах й ендотеліальних клітинах в умовах запального процесу, а також зменшує IL-6-індуковану запальну відповідь.

Трансформувальний фактор росту бета (TGFβ) є цитокином, котрий регулює імунну відповідь і загоєння. Встановлено, що метформін інгібує експресію TGFβ й TGFβ-опосередковану проліферацію та міграцію клітин. Ці механізми можуть пояснювати кардіо- та вазопротекторні властивості метформіну, тому що TGFβ бере участь у фіброзі різних тканин, включно із судинами.

Ядерний фактор каппа В

Ядерний фактор каппа В (NF-κB) – головний транскрипційний чинник, котрий може активуватися різними стимулами й регулює інші запальні медіатори: TNF, IL-1β, IL-6 та ін. Активація NF-κB притаманна

хронічним запальним захворюванням, як-от виразковий коліт, розсіяний склероз, атеросклероз. У численних дослідженнях доведено, що метформін впливає на сигнальний шлях NF-κB, зменшуючи запалення.

Білок HMGB1

HMGB1 (high mobility group box 1) є багатофункціональним білком внутрішньо- та позаклітинного простору, локалізується переважно в ядрі. У позаклітинний простір HMGB1 пасивно дифундує в пошкоджених клітинах та активно секретується лейкоцитами. Вивільнений HMGB1, власне, є асоційованим із пошкодженням молекулярним патерном (DAMP) та функціонує як цитокин і хемокін, індуючи запальні відповіді. Крім того, HMGB1 є лігандом Toll-подібного рецептора 4 (TLR4). Нещодавні дослідження свідчать, що метформін пригнічує HMGB1-індуковане запалення потріпним шляхом: знижує експресію, зменшує вивільнення макрофагами та безпосередньо зв'язується з позаклітинним HMGB1.

Toll-подібний рецептор 4

TLR4 є одним з патерн-розпізнавальних рецепторів, експресованих запальними клітинами, як-от макрофаги та нейтрофіли. Активація TLR4 викликає запальну відповідь, особливо проти вірусної, бактеріальної чи грибової інфекції. TLR4 розпізнають ЛПС (компонент грамнегативних бактерій) і деякі DAMP: кальцій-зв'язувальний протеїн S100 (S100A4), білок теплового шоку HSPB5 та, серед інших, HMGB1. TLR4 індують активацію або транскрипцію вищезгаданих молекулярних мішеней метформіну, зокрема NF-κB, TNF, IL-6 та TGFβ. Метформін зв'язується з HMGB1 – лігандом TLR4, отже, діє як прямий інгібітор сигнального шляху TLR4.

Каспази

Каспази – ферменти родини цистеїнової протеази, задіяні в регуляції клітинного циклу, диференціації клітин, апоптозу та запалення. Багато факторів, як-от патогени, DAMP і цитокини, активують каспази з подальшим розвитком запалення та смертю клітин. Встановлено, що метформін інгібує активність каспази-3 та каспази-8 на моделі ЛПС-індуваного запалення та каспази-3 у лімфоцитах. Крім того, комп'ютерне моделювання засвідчило, що метформін, імовірно, безпосередньо зв'язується з каспазою-3. При цьому метформін регулює апоптоз двома шляхами: залежним і незалежним від каспаз.

NRF2

Окислювальний стрес тісно пов'язаний із запаленням, розвитком і прогресуванням кардіоваскулярних захворювань, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), злоскісних пухлин і нейродегенеративної патології. Фактор транскрипції NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) регулює антиоксидантні гени і виконує протизапальну функцію. На моделі НАЖХП метформін підвищував рівні NRF2 та експресію відповідного гена *NFE2L2* у печінці.

АМПК

Енергетично чутлива аденозинмонофосфат-активована протейніназа (АМПК) є найвивченішою мішенню метформіну. Останній активує АМПК шляхом прямого зв'язування, а також опосередковано завдяки збільшенню співвідношення АМФ/АТФ. АМПК впливає на загальні та специфічні клітинні функції: енергетичний метаболізм, гліколіз і глюконеогенез, синтез білків, холестерину, тригліцеридів і жирних кислот, запалення й автофагію тощо. Вважають, що антинеопластична дія метформіну забезпечується переважно завдяки активації АМПК, що порушує енергетичний баланс у пухлинних клітинах.

Отже, метформін має мультитаргетні протизапальні ефекти, які можуть бути корисними за різноманітних захворювань (табл.). Одним із протидіабетичних механізмів метформіну є пригнічення глюконеогенезу в печінці, і саме її вважають головним цільовим органом. Через це в багатьох дослідженнях для вивчення протизапальних властивостей метформіну використовували модель гепатиту. Також оцінювали здатність метформіну пригнічувати запалення в нирках, судинах, скелетних м'язах. Добре відомо, що в пацієнтів із діабетом пошкоджуються судини внаслідок хронічного запалення. Протидія цьому процесу, імовірно, є механізмом кардіопротекторних ефектів метформіну, продемонстрованих у клінічних дослідженнях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Адаптовано за: Sakata N. The anti-inflammatory effect of metformin: The molecular targets. *Genes Cells*. 2024 Feb 4. doi: 10.1111/gtc.13098. Online ahead of print.

Підготував **Олексій Терещенко**

ВІД РЕДАКЦІЇ

Метформін був синтезований понад 100 років тому, для лікування діабету його почали використовувати з 1957 р. Попри впровадження нових гіпоглікемічних агентів метформін дотепер залишається протидіабетичним препаратом № 1 у світі. Науковий інтерес до вивчення його властивостей дедалі зростає: приміром, у базі PubMed лише за 2023 р. міститься понад 2600 пов'язаних публікацій. Поза схваленими показаннями метформін використовують при ожирінні, у профілактиці й лікуванні синдрому полікістозних яєчників, при гестаційному діабеті, для профілактики діабету та сповільнення старіння. Нові молекулярні мішені метформіну розширюють перспективи застосування препарату за кардіоваскулярних, хронічних запальних, нейродегенеративних захворювань тощо.

В Україні лікарі та пацієнти вже багато років обирають якісний і доступний метформін європейського виробництва, представлений лінійкою препаратів Сіофор® від компанії «Берлін-Хемі» (Німеччина). Різні дозування (500, 850 та 1000 мг), а також наявність пролонгованої форми Сіофор® XR 1000 дають можливість підібрати оптимальне лікування залежно від індивідуальних характеристик, потреб і цілей кожного пацієнта. Сіофор® можна застосовувати в монотерапії або разом з іншими гіпоглікемічними препаратами (наприклад, глімепіридом), а також з інсуліном.

Молекула	Пов'язані патологічні процеси та захворювання	Джерела
TNF	Інсулінорезистентність, новоутворення, метаболічний синдром, жирова хвороба печінки	Tsoyi et al., 2011; Horiuchi & Sakata et al., 2017
IL-6	Порушення імунітету, старіння, астма, демієлінізуювальні хвороби, ревматичні хвороби, хвороби печінки, новоутворення, депресія	Tsoyi et al., 2011; Kim et al., 2014; Xiong et al., 2021
TGFβ	Фіброз судин, новоутворення, інфекції, хвороби серця, ожиріння, деменція, atopічні хвороби, аутоімунні хвороби, кератоконус	Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2017
NF-κB	Хронічні запальні захворювання, ожиріння, старіння, артеріосклероз, новоутворення, залежність від психоактивних речовин	Isoda et al., 2006; Chiang et al., 2017; Alzokaky et al., 2023
HMGB1	Пошкодження клітин, артеріосклероз, ішемія, системні запальні захворювання	Tsoyi et al., 2011; Huang et al., 2018; Horiuchi & Sakata et al., 2017
TLR4	Пошкодження клітин, інфекції, новоутворення, нейродегенеративні захворювання	Isoda et al., 2006; Chiang et al., 2017; Horiuchi & Sakata et al., 2017
Каспаза-3	Апоптоз, міграція клітин, диференціація гемопоетичних стовбурових клітин	Yuan et al., 2012; Mxinwa et al., 2022; Alzokaky et al., 2023
Каспаза-8	Апоптоз, міграція клітин	Yuan et al., 2012
NRF2	Кардіоваскулярні захворювання, нейродегенеративні захворювання, новоутворення, атеросклероз	Dwivedi et al., 2023
АМПК	Енергетичний метаболізм, ріст клітин, адаптація до фізичних навантажень, обмін ліпідів і жирних кислот, хронічні запальні захворювання, новоутворення	Zhou et al., 2011; Kalender et al., 2010; Zhang et al., 2012

Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистилат суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ
СИНУСІТІ ЗНАЧНЕ
ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ
ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В
АНТИБІОТИКАХ VS ПЛАСЕВО²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)^{1*}



Більше інформації
на сайті



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Фармакотерапевтична група. Код АТХR05C. Відхаркувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. **Склад Респеро Миртолу:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртолу Форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання.** У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів; тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртолу рекомендовано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендовано приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 2 капсули 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендоване при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даний препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу): при клінічній картині гострого запалення дітям рекомендовано приймати по 1 капсулі 4-5 разів на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном; при хронічному процесі приймати по 1 капсулі 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендоване при довготривалій терапії; для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртолу Форте рекомендовано

приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендоване при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу Форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даний препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати больові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчокам'яної і сечокам'яної хвороби. **Виробник.** Г. Польш-Боскамп ГмбХ & Ко. КТ/Г. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG. Кілер Штрассе 11, 25551 Хохенлокштедт, Німеччина/ Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. РП №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinotologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 - до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірної олії щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). UA-RES-02-2023-V1-Print. Затверджено 22/02/2023



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Ефективність ефірних олій у лікуванні гострої застуди

Застуда та інші інфекції дихальних шляхів – актуальна проблема охорони здоров'я через високий рівень захворюваності, що перевищує такий інших інфекційних патологій. З метою підвищення кваліфікації лікарів загальної практики та обміну досвідом з актуальних питань лікування інфекційних захворювань у лютому була проведена науково-практична конференція «Академія сімейного лікаря. Для кого небезпечні сезонні інфекції? Загроза сезонних інфекцій. Погляд пульмонолога, інфекціоніста, алерголога, ендокринолога, кардіолога, педіатра» за участю провідних вітчизняних спеціалістів-практиків.



С.М. Пухлік

У рамках заходу експерт Міністерства охорони здоров'я України з оториноларингології, член Європейської асоціації алергологів, імунологів та імунореабілітологів, завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлік мав слово з доповіддю «Сучасні підходи до лікування гострої застуди».

– Застуда є однією з найпоширеніших хвороб людини. За визначенням Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), застуда – це нетяжка самообмежувальна інфекція верхніх дихальних шляхів, яка характеризується закладеністю та виділеннями з носа, чханням, боєм у горлі, кашлем. Застуду можуть провокувати всі відомі на сьогодні респіраторні віруси (риновіруси, коронавіруси, віруси парогрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус тощо), а також віруси, які не належать до респіраторних, як-от ентеровіруси, і бактерії (Eccles R. et al., 2023).

Розвиток пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) привернув увагу всього світу винятково до вірусу SARS-CoV-2, але станом на зараз цей вірус спричиняє переважно легкі симптоми гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).

Залежно від етіологічного чинника ГРВІ може мати різний перебіг і симптоматику. Загалом клінічна картина ГРВІ – наслідок не безпосередньої дії самого вірусу, а імунної відповіді на цю дію; зазвичай включає закладеність носа, кашель, біль у горлі та посилену втомлюваність, які чинять потужний несприятливий вплив на загальне самопочуття (Smith A. et al., 2023).

Що стосується патогенетичного підґрунтя ГРВІ на біохімічному рівні, то біль у горлі виникає унаслідок вивільнення брадикініну в ділянці глотки (Proud D. et al., 1988), а головні та м'язові болі й лихоманка – унаслідок вивільнення цитокінів, які сприяють руйнуванню білків організму.

Крім того, брадикінін і гістамін провокують закладеність носа шляхом вазодилатації, надмірного виділення слизу та прозапальних медіаторів, а також сенсibiliзують і стимулюють чутливі нервові закінчення, індукуючи кашель, який зазвичай розпочинається через 48 год після виникнення інших симптомів та триває значно довше за ці симптоми.

Оскільки симптоматика зумовлена не самим етіологічним чинником, а стандартною імунною відповіддю організму, може бути складно розрізнити застуду, грип і нетяжкі форми COVID-19 на основі винятково клінічної картини.

Частими симптомами застуди є чхання, нежить, закладеність носа, біль у горлі, нетяжкий кашель, біль у всьому тілі. Лихоманка зустрічається рідко. Задишка, візінг відсутні.

Препарати для лікування застуди можна розподілити на три категорії: засоби, які застосовуються здоровими особами для підтримки функції імунної системи; протівірусні засоби, котрі необхідно вживати відразу при появі симптомів; засоби, що використовуються для суб'єктивного покращення стану (Eccles R., 2023).

Відповідно до Позиційного документа з рекомендаціями для найкращої практики (липень 2023 р.), у якому представлені узагальнені рекомендації експертів із Німеччини, Іспанії, Італії, Великої Британії, лікування нетяжких ГРВІ є винятково симптоматичним і має прискорювати одужання та полегшувати симптоматику.

Описано, що ароматичні складники натуральних рослинних екстрактів (наприклад, евкалипта, м'яти, сосни тощо) чинять багатогранний модульовальний вплив на кашлеві рецептори та назальні TRP-канали; це дозволяє зазначеним речовинам одночасно впливати на спектр симптомів ГРВІ.

Для ароматичних речовин рослинного походження описані також антипіретичні, анагетичні, протизапальні й антибактеріальні властивості.

Важливо, що в дослідженнях зафіксовано сприятливий вплив ефірних олій на такі суб'єктивні кінцеві точки, як відчуття вільного дихання та якість сну, оскільки симптоматичне полегшення (за оцінкою самого пацієнта) є ознакою покращення загального самопочуття, зниження стресу та поліпшення якості життя.

Слід зауважити, що комбінації різних ефірних олій ефективніше усувають кашель, ніж окремі складники (Packman E. W., London S. J., 1980). Так, суміш ефірних олій евкалипта, апельсина, мирта, лимона (ELOM-080) мала достовірну перевагу над плацебо в зменшенні кашлю та розладів сну (Gillissen A. et al., 2013). У Європі цей препарат представлений під торговою назвою GeloMyrtol, в Україні – Респеро Миртол / Респеро Миртол форте.

У цьому дослідженні 413 пацієнтів із гострим бронхітом було рандомізовано до груп лікування або плацебо; стан хворих оцінювався через 7, 10 та 14 днів терапії. Через 1 тиждень лікування в осіб групи застосування суміші ефірних олій кашель зменшився на 62,1%; натомість в учасників групи плацебо – лише на 49,8%. На тлі лікування ELOM-080 час до зменшення інтенсивності кашлю удвічі був достовірно меншим, окрім того, спостерігалися менша частота утрудненого відкашлювання, менша імовірність порушень сну унаслідок сильного кашлю в нічний час і нижча загальна оцінка тяжкості перебігу бронхіту. Лікування ELOM-080 добре переносилося.

Препарат Респеро Миртол випускається у формі м'яких желатинових капсул витягнутої форми природного жовтуватого кольору, які є кишковорозчинними. Активна речовина – дистильований бленд чотирьох ректифікованих ефірних олій (ELOM-080). Дозування – 120 та 300 мг. Препарат швидко всмоктується в тонкому кишечнику. Пікова концентрація – через 2,5 год. Виводиться через слизову оболонку бронхів. Респеро Миртол рекомендований EPOS (2012, 2020) та національним протоколом із ведення пацієнтів із гострим риносинуситом.

У 16 центрах Німеччини проведено багаточентрове подвійне сліпе рандомізоване (з подвійною імітацією) клінічне дослідження, метою якого було оцінити більшу ефективність Миртолу (300 мг) та/або іншої ефірної олії порівняно із плацебо, ґрунтуючись на оцінці симптомів до і після лікування, необхідності застосування антибактеріальних засобів, а також потреби в подальшому лікуванні. До випробування залучили 331 амбулаторного пацієнта віком >18 років із діагнозом гострого синуситу. Тяжкість синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів. Для залучення до дослідження оцінка мала становити 10 із 25 максимально можливих балів. 330 хворих включили до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ, всі хворі, котрі отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу), а також 291 пацієнта – до статистичного аналізу (популяція для аналізу ефективності (EAP) – всі хворі, які закінчили дослідження відповідно до протоколу дослідження). Результати випробування продемонстрували, що препарат Респеро Миртол є ефективним у лікуванні неускладненого гострого синуситу в комбінації з протизастійними засобами. Суттєво більше зниження модифікованої оцінки симптомів синуситу спостерігалось через 6±2 днів (-10,3 порівняно з -9,0 бала) для препарату Респеро Миртол у дозі 300 мг і плацебо відповідно (p<0,02). Менша кількість хворих потребувала подальшого лікування антибіотиками через 6±2 днів порівняно із плацебо (7,3 порівняно із 12,6%). Кількість та природа небажаних явищ довели хорошу переносимість препарату Респеро Миртол (Federspil P. et al., 2000).

Ці результати підтверджено також за результатами метааналізу, в якому проаналізували дані 34 публікацій,

після чого було зроблено висновок, що суміш ефірних олій евкалипта, апельсина, мирта та лимона є ефективним і безпечним способом лікування не лише бронхіту й синуситу, а й середнього отиту. Основним механізмом дії цього засобу автори вважають потужний вплив на мукоциліарний кліренс (Fürst R. et al., 2019).

Було проведено дослідження, присвячене оцінці фармакологічних ефектів дистилату ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта, лимона, стандартизованих на первинних культурах епітелію верхніх дихальних шляхів людини, зокрема щодо транспорту електролітів, частоти скорочень вій, гідратації поверхневої рідини дихальних шляхів, швидкості транспорту слизу. Для цього добре диференційовані синоназальні культури клітин людини на межі повітря та рідини обробляли на апікальній або базолатеральній поверхні різними концентраціями дистилату ректифікованих ефірних олій. Дослідження показало, що базолатеральне застоювання дистилату стандартизованих ректифікованих ефірних олій суттєво стимулює як відтік хлоридів, так і частоту биття війок. Усі значення для препарату в концентрації 0,5%, внесеного базолатерально, були значно вищими порівняно із плацебо. Для препарату в концентрації 0,1%, внесеного базолатерально, тільки значення для часових точок від 15 хв були значно вищими порівняно із плацебо (Lai Y., Dilidaer D. et al., 2014).

ELOM-080 (Респеро Миртол) – стандартизована очищена суміш ефірних олій, яка має потужну доказову базу та внесена до низки європейських і міжнародних настанов із лікування респіраторних захворювань, як-от EPOS (2020) та DEGAM (2018). Відповідно до наявних даних, цій суміші олій притаманна багатобактеріальна дія: протизапальна, антибактеріальна, протівірусна, секретомоторна та муколітична.

Завдяки цим ефектам Респеро Миртол зменшує вираженість 5 основних симптомів гострого вірусного риносинуситу – провідного синдрому всіх ГРВІ, а саме нежитю, постназального стікання, закладеності носа, головного болю та відчуття болю / тиску в ділянці обличчя (Pfaag O. et al., 2022). Важливо, що суміш ефірних олій евкалипта, апельсина, мирта, лимона допомагає полегшити симптоми та протидіяти патогену на всіх стадіях застуди.

Препарат Респеро Миртол рекомендовано використовувати одразу за появи перших симптомів застуди. Ефекти препарату: забезпечує вільне дихання та ясність голови, зменшує набряк слизових оболонок, чинить протизапальну дію, усуває закладеність носа, біль у горлі, протидіє поширенню хвороби до нижніх дихальних шляхів, має антибактеріальний ефект, прискорює виведення хвороботворних мікроорганізмів, полегшує сухий кашель, переводячи його у вологий, розріджує мокротиння, полегшує і зменшує вологий кашель.

Висновки

• ГРВІ, грип і COVID-19 залишаються найпоширенішими інфекційними захворюваннями на планеті, які щороку уражають значну частку світової популяції.

• Оскільки абсолютна більшість гострих респіраторних захворювань має вірусну природу та може бути зумовлена впливом будь-якого з >200 респіраторних і нереспіраторних вірусів, антибіотикотерапія та протівірусні препарати в цій ситуації неефективні.

• Натомість на перший план виходить симптоматичне та патогенетичне лікування, вагомою складовою якого є засоби на основі ефірних олій, наприклад, комбінація ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта, лимона (ELOM-080 – Респеро Миртол).

Підготував **Олександр Соловійов**

ПРЕСРЕЛІЗ

Програма «Доступні ліки»: які пріоритети розвитку в 2024 році?

Держава постійно працює над розширенням доступності програми реімбурсації «Доступні ліки», щоб якнайбільше пацієнтів мали змогу отримати необхідні ліки безоплатно або із частковою доплатою. Вартість лікарських засобів за програмою відшкодовує Національна служба здоров'я України.

На цьому акцентував увагу міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко під час пресбрифінгу «Як змінився доступ українців до ліків під час війни?», що відбувся за підтримки проекту USAID «Безпечні, доступні та ефективні ліки для українців» (SAFEMed).

За словами очільника Міністерства охорони здоров'я України, програма включає понад 500 торгових найменувань медичних препаратів і засобів. Загалом на програму реімбурсації у 2024 році держава виділила 5,2 млрд грн, що на 500 млн грн більше порівняно з минулим роком.

«Основним пріоритетом на цей рік буде збільшення доступності ліків, аби люди, котрі мають хронічні захворювання, безперервно приймали ліки та мали доступ до них. Для цього минулого року ми максимально спростили умови для відкриття аптек у сільській місцевості та прифронтових областях. Це, зокрема, дозволило запустити перші мобільні аптечні пункти. Вони вже функціонують на Харківщині та Черкащині. Також на Донеччині та в окремих прикордонних районах Сумщини стартував пілотний проєкт «Укрпошта. Аптека», завдяки якому українці можуть отримувати ліки поштою, заздалегідь замовивши їх через контакт-центр. Доставка безоплатна. Згодом планується долучення інших прифронтових областей. Дуже важливо, що таким чином можна отримати і препарати за програмою «Доступні ліки». Це дозволить пацієнтам зекономити свої кошти», – наголосив міністр.

Очільниця Національної служби здоров'я України Наталія Гусак додала, що в 2023 році до переліку програми реімбурсації уперше додалися знеболювальні засоби для паліативних пацієнтів, імуносупресивні препарати та тест-смужки для визначення рівня глюкози в крові за діабету 1 типу.

Загалом за 5 років роботи програмою «Доступні ліки» під адмініструванням Національної служби здоров'я України вже скористалися майже 4,5 млн пацієнтів, із них понад 2,2 млн – у 2023 році. Найбільше хворих отримали ліки за такими напрямками: серцево-судинні захворювання; профілактика інфарктів та інсультів; цукровий діабет 2 типу; хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів; діабет (інсулінозалежний).

Наймасштабнішим викликом Наталія Гусак назвала підвищення доступності ліків для українців у сільській місцевості.

«Середня відстань для українця до аптеки в селі становить 7 км. Є випадки, коли пацієнту треба долати відстань у 17-25 км до найближчої аптеки, аби погасити виписаний рецепт на «Доступні ліки», через що багато людей цього не роблять. Наприклад, у селах Київщини погашено лише 26% рецептів, тоді як показник у Києві становить 101%. Зараз ми працюємо над тим, щоб подолати ці виклики в співпраці з органами місцевого самоврядування», – розповіла голова НСЗУ.

Протягом багатьох років USAID підтримує Україну на шляху створення системи охорони здоров'я, яка є прозорою, орієнтованою на пацієнтів і здатною протистояти викликам. Із моменту запровадження програми реімбурсації у 2017 році USAID тісно співпрацює з Міністерством охорони здоров'я України, Національною службою здоров'я України та іншими зацікавленими сторонами.

«USAID надав технічну та юридичну підтримку для успішного переходу програми реімбурсації від Міністерства охорони здоров'я України до Національної служби здоров'я України ще в 2019 році, тісно співпрацюючи з новоствореною службою, щоб забезпечити її повну готовність до самостійного управління програмою. Сьогодні програма «Доступні ліки» продовжує демонструвати надзвичайну стійкість, адаптивність і зрілість», – зазначила виконувач обов'язків директора Офісу охорони здоров'я USAID Ukraine Тара О'Дей.

Результати дослідження, проведеного проєктом USAID «Безпечні, доступні та ефективні ліки для українців» (SAFEMed), показали, що 80% пацієнтів користуються програмою «Доступні ліки» вже понад рік, а 78% опитаних відчували зменшення витрат на лікування під час використання програми. Ті, хто має досвід використання більше 2 років, серед найпозитивніших змін виокремлювали електронні рецепти, розширений список лікарських засобів, зручність отримання лікування, необхідного на тривалий час.

Технічна радниця проєкту SAFEMed Анна Безрук зазначила, що дослідження проводилося серед пацієнтів, лікарів і фармацевтів у 20 областях України. Детальніше ознайомитися з його результатами можна за посиланням <https://bit.ly/42SNCHf>.

«77% опитаних лікарів вважають, що програма покращила доступ пацієнтів до ліків. Лікарі зазначали, що тепер пацієнти можуть проходити безперервний курс лікування і контролювати свої хронічні хвороби, а також те, що програма збільшує мотивацію людей отримувати лікування, оскільки вони знають, що зможуть одержувати медпрепарати на постійній основі», – зауважила Анна Безрук.

Серед рекомендацій щодо покращення програми «Доступні ліки», які наводили учасники опитування, Анна Безрук виокремила необхідність розглянути можливість розширення списку наявних ліків, щоби включити захворювання, які на цей момент не охоплені програмою, зокрема, опитані наводили як приклади онкологічні захворювання та основні антибіотики.

Опитані в межах дослідження лікарі також зазначили про необхідність залучення лікарів до процесу відбору ліків для програми та забезпечення складніших комбінацій ліків, які відповідають потребам лікування пацієнтів.

ЗМІСТ



«Лютневі зустрічі з офтальмології-2024»:
сучасні наукові підходи до діагностики та лікування офтальмологічних захворювань
О.В. Зборовська, Л.Ф. Тройченко, М.А. Карлійчук та ін..... 11, 15

Лікування запалення при хворобі сухого ока відповідно до рекомендацій європейської групи експертів (2022)
О.П. Вітовська..... 12-14

Вплив різних положень тіла на внутрішньоочний тиск за відкритокутової глаукоми..... 16-17

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Вестибулярні наслідки легкої черепно-мозкової травми і вибухової дії..... 3

Діагностика і лікування потиличної невралгії та цервікогенного головного болю
М.А. Тріщинська 46

Останні тенденції сучасної епілептіології – повернення на межу неврології та психіатрії?
А.Є. Дубенко..... 47

Синдром підвищеної тривоги як фактор порушення поведінки та самопочуття дитини під час воєнного стану
Т.В. Марушко 48-49

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Протизапальні ефекти метформіну: нові молекулярні мішені
Н. Саката..... 5

Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром
В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, В.Б. Сегін..... 40-41, 45

Вітамін D і ризик цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із предіабетом..... 43-44

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Програма «Доступні ліки»: які пріоритети розвитку в 2024 році? 8

Новини світової медицини..... 25

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Ефективність ефірних олій у лікуванні гострої застуди
С.М. Пухлік..... 7

Актуальні вірусні інфекції: можливості та перспективи лікування
С.О. Крамарьов..... 20-21

Оптимізація лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій: етіотропна, патогенетична та симптоматична терапія..... 28-29

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Досвід застосування комплексних препаратів у хворих із гострим вірусним і поствірусним риносинуситом
Ю.В. Деєва, С.В. Довгич 18-19

Цинабсин у лікуванні пацієнтів із гострим та хронічним риносинуситом 24-25

ЗМІСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Настанови Американської гастроентерологічної асоціації та Американської колегії гастроентерології щодо лікування хронічного ідіопатичного закрету.....30-31, 35

Унікальні властивості дріжджового пробіотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: описовий огляд

S. Goralan, S. Ganapathy, M. Mitra та ін.32-34

Основні напрями використання ітоприду гідрохлориду в лікуванні патології шлунково-кишкового тракту

Г.В. Осьодло, О.О. Федорова.....36-37

РЕВМАТОЛОГІЯ

Глюкокортикостероїди при ревматоїдному артриті: баланс користі та шкоди шляхом використання терапевтичного вікна можливостей

M. Doumen, S. Pazmino, D. Bertrand та ін.....53-55

Можливості контролю серцево-судинних ризиків при подагрі та гіперурикемії. Роль уратзнижувальної терапії

Є.Д. Єгудіна.....59

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Сучасні можливості корекції мітохондріальної дисфункції: у фокусі – біорегуляційні енерготропи

Т.Л. Можина.....26

Роль повідон-йоду в підтриманні здоров'я ротової порожнини: крізь факти до практичного застосування

Т.Л. Можина.....38-39

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Ведення пацієнтів із гострим болем у спині

І.Ю. Головач.....50

КАРДІОЛОГІЯ

Розувастатин і розувастатин/ezetиміб у лікуванні гіперхолестеринемії.....63

Кардіологія • Дайджест.....64

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Життя в дослідженні нових ліків

До 100-річчя з дня народження лауреата Нобелівської премії Джеймса Блєка

О.М. Радченко.....60-61

КОМПЛЕКСНІ ГОМЕОПАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

УБІХІНОН КОМПЗИТУМ
Клітинне дихання
Відновлює заблоковані ферментні системи

ГЛЮКСАЛЬ КОМПЗИТУМ
Діє на GOT*
Активує роботу ферментів клітинного дихання, що відновлюють синтез АТФ**

КОЕНЗИМ КОМПЗИТУМ
Цикл Кребса
Активує і регулює ферментні системи циклу Кребса

- у комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань будь-якого походження та локалізації;
- реконвалесценції після інфекційних захворювань;
- фізичному та психічному виснаженні;
- порушенні засвоєння вітамінів.

- для стимуляції захисних механізмів від впливу токсинів, відновлення заблокованих ферментних систем та при порушенні їх функціонування;
- дегенеративні захворювання (клітинні фази).

- в складі комплексної терапії гострих вірусних інфекцій, хронічних інфекційних і запальних захворювань;
- підтримуюча терапія при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

Убіхінон комплекситум. 2,2 мл розчину для ін'єкції, РЛ, МОЗ України № ІА/001801/01 від 21.03.2018 р. Склад діючі речовини: 2,2 мл розчину містить: Acidum ascorbylicum D10-22 мг, Acidum ascorbylicum D8-22 мг, Acidum ascorbylicum D6-22 мг, Hydrochlorothionum D8-22 мг, Magnesium fluorescolum D10-22 мг, Manganum phosphoricum D8-22 мг, Natrium D10-22 мг, Naphthochinolum D10-22 мг, Natrium diethylmaleatolum D8-22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6-22 мг, Nicotinamidum D6-22 мг, рН-регуляторіум D10-22 мг, Podophyllum peltatum D4-22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6-22 мг, Sulfur D8-22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6-22 мг, Tichonolium D10-22 мг, Ubiadinolum D10-22 мг, Ubiolium D6-22 мг, доповнені речовини: вода для ін'єкції, Цитрат речовини. Молярна вага: реакції гіперчувствливості, свербіж шкіри, набряк.

Коензім комплекситум. 2,2 мл розчину для ін'єкції, РЛ, МОЗ України № ІА/069901/01 від 08.08.2017 р. Склад діючі речовини: 2,2 мл розчину містить: Acidum alpha-ketoglutaricum D8-22 мг, Acidum ascorbylicum D6-22 мг, Acidum oxaloaceticum D8-22 мг, Acidum succinicum D8-22 мг, Acidum succinicum D6-22 мг, Acidum succinicum D4-22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10-22 мг, Barium ocellaceticum D10-22 мг, Beta vulgaris rubes D4-22 мг, Celastrolactam D8-22 мг, Coenzym A D8-22 мг, Coenzym D6-22 мг, Hepar sulfatis D10-22 мг, Magnesium oroticum dihydrodium D6-22 мг, Manganum phosphoricum D6-22 мг, Natrium diethylmaleatolum D6-22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6-22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6-22 мг, Nicotinamidum D6-22 мг, Pantothenicum D6-22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6-22 мг, Sulfur D10-22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6-22 мг, доповнені речовини: непропорційно вода для ін'єкції, Глюконат речовини, 8-глюконові випаровувальні аерозольні реакції, високомолекулярні полісахариди, вода для ін'єкції, Глюконат речовини, Реакції гіперчувствливості, реакції у місці введення.

Глюксаль комплекситум. 2,2 мл розчину для ін'єкції, РЛ, МОЗ України № ІА/7275/01/01 від 17.01.2018 р. Склад: Glyoxal D10-22 мг, Метилуран D10-22 мг, доповнені речовини: непропорційно вода для ін'єкції, Глюконат речовини, Реакції гіперчувствливості, реакції у місці введення.

Виробник: «Біонорікс Хайльмільтер Хельс ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Малет затверджено Закономом ТОВ «ІНРАНСЬКА АКАДЕМІЯ ВОЛОГІНІОЇ МЕДИЦИНИ» 22.02.2024 р.

Галузь Експозитум 2024

Львівський Медичний Форум

21-23 травня

Палац Мистецтв (вул.Коперника, 17)

28 МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ГалМед»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерство охорони здоров'я України;
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА;
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: MEDTECHNOLOGY, ussiob

Інформаційні партнери: Health-ua.com, SIDA, MEDMED, Олександрія, АІІС, Ч, МОНІТОР

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: Гал-ЕКСПО АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

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

Редакційна колегія

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

О.Я. Бабак, д.м.н., професор

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

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

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

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

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

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор

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

В.В. Корпачев, д.м.н., професор

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

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[®]
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фітсова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова

Дизайн/верстка:

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

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: **zu@health-ua.com**; **www.health-ua.com**
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку: березень 2024 р.
Замовлення № 1165520 Тираж **28 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш 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 поштово-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, UA63351005000026004629765000

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 – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



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

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!



www.health-ua.com





«Лютневі зустрічі з офтальмології-2024»: сучасні наукові підходи до діагностики та лікування офтальмологічних захворювань

1-2 лютого в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024» – захід, який традиційно щороку збирає українських офтальмологів і є чудовою нагодою для лікарів із різних міст України обмінятися науковим та практичним досвідом. Конференція стала вагомим внеском у розвиток вітчизняної офтальмології, дозволила визначити нові шляхи у вирішенні складних завдань у цій сфері. Під час конференції було представлено нові наукові підходи в діагностиці та лікуванні офтальмологічних захворювань, зокрема розглянуто проблему діагностики й лікування вірусних увеїтів, початкових стадій кератоконусу, меланоми кон'юнктиви, міопії, крім того, обговорено прояви демодекозної інфекції в офтальмологічній практиці, судинні захворювання зорового нерва, розглянуто фармакотерапію непроліферативної діабетичної ретинопатії (ДР).



Робота секції «Запальні захворювання очей – нестандартні випадки» розпочалася з доповіді «Вірусні увеїти», яку представила завідувачка відділу запальних захворювань очей ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса), старший дослідник, доктор медичних наук **Олександра Володимирівна Зборовська**.

Вірусні увеїти можуть бути спричинені вірусами групи герпесу (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*), цитомегаловірусом (ЦМВ), *Rubella virus*, рідкісними вірусами; також можлива асоціація з ВІЛ-інфекцією та будь-якою імуносупресією. При герпетичному увеїті (ГУ), зумовленому вірусом вітряної віспи, захворювання в 100% випадків однобічне, тоді як увеїт, спричинений вірусом простого герпесу (ВПГ), є однобічним у 82% випадків, а у 18% – двобічним. Атрофію райдужної оболонки спостерігають частіше за увеїту, зумовленого ВПГ. За локалізацією, типом і перебігом суттєвих відмінностей немає, але в разі увеїту, спричиненого ВПГ, частіше спостерігають рецидивувальний перебіг. При увеїті, викликаному вірусом вітряної віспи, відмічають випадки активації *Herpes zoster* в анамнезі.

Патогномонічним симптомом при ГУ є секторальна атрофія райдужної оболонки. У ≈80% випадків виявляють підвищення внутрішньоочного тиску.

В лікуванні ГУ слід знайти золоту середину, аби не нашкодити. Зазвичай у таких пацієнтів застосовують значну кількість протизапальних крапель, у т. ч. тих, що містять стероїди (останні не варто призначати із самого початку лікування). Противірусні препарати чинять токсичний вплив на епітелій рогівки та кон'юнктиву, тому є актуальним застосування слезозамінників, які мають протизапальний вплив. Наприклад, виявлено значне зниження маркерів запалення (інтерлейкіни Іβ, 6, 8) на поверхні ока після застосування крапель, що містять трегалозу, протягом 2 міс (по 1 краплі 3 р/добу) [1].

Доповідка звернула увагу на те, що вірусні увеїти майже завжди є маркером імуносупресії. Захворювання очей за ВІЛ-інфекції / СНІДу розвиваються при поступовому зниженні рівня CD4+. 70-75% пацієнтів мають ураження очей, задній увеїт розвивається в ≈80% випадків. Загалом до появи та розвитку антиретровірусної терапії 100% хворих на ВІЛ-інфекцію помірало сліпими. За ВІЛ-інфекції / СНІДу розвиваються синдром сухого ока, кератит (часто грибковий), іридоцикліт. У хворих, які отримують антиретровірусну терапію, можуть виявляти імуносупресований передній увеїт, який є ознакою дуже хорошої відповіді на антиретровірусну терапію, крім того, не потребує лікування.

Серед уражень заднього відділу ока в разі ВІЛ-інфекції / СНІДу виокремлюють ВІЛ-ретинопатію, ВІЛ-асоційовані ретинохоріодити (вірусні, бактеріальні, паразитарні, грибкові). ВІЛ-ретинопатія розвивається в 50-70% випадків, пов'язана з порушенням в'язкості крові та прямим цитотоксичним впливом вірусу на ендотелій, що зумовлює мікрооклюзії артерій і порушення аксоплазматичного транспорту.

ЦМВ-ретиніт – «класика» вірусного ураження, маркер імуносупресії; розвивається при зниженні рівня

CD4+ до <50 клітин/мл. Спостерігають відцентрове розповсюдження від первинного локусу. Наразі звертають увагу на зміну патоморфології ЦМВ-ретиніту, який частіше розвивається в центральних ділянках сітківки. Крім того, останнім часом спостерігають мікс ЦМВ-ретиніту з іншою етіологією (туберкульоз, токсоплазмоз). Також доповідка нагадала про термін «імунологічне вікно»: від моменту інфікування ВІЛ-інфекцією і розвитку первинних симптомів до розвитку класичної картини минає певний час, який може сягати 10 років. Саме протягом цього періоду специфічний аналіз на ВІЛ-інфекцію негативний, але в людини наявні класичні симптоми ВІЛ-асоційованих інфекцій. Так, відомі випадки підтвердження позитивного аналізу на ВІЛ-інфекцію лише через декілька років після дебюту ЦМВ-ретиніту.

Спікерка також зупинилася на проблемі вродженої ЦМВ-інфекції (основна група ризику – серонегативні жінки), яка проявляється затримкою внутрішньоутробного розвитку (50%), гепатоспленомегалією та жовтяницею (67%), порушеннями з боку крові (переважно тромбоцитопенією), ураженнями шкіри (71%), центральної нервової системи, нейрослухового апарату, затримкою психомоторного розвитку. Також встановлено, що ЦМВ-інфекція є причиною «хвороби трансплантата»; це основна вірусна інфекція після трансплантації [2].

Гострий некроз сітківки також є маркером імуносупресії. Раніше цей стан розглядали як суто аутоімунний; наразі його вважають поєднанням суперагресивної аутоімунної відповіді та інфікування ВПГ. Прогресувальний некроз зовнішніх шарів сітківки схожий на гострий некроз сітківки, але при прогресувальному некрозі майже відсутні ознаки запалення, тому особам з імуносупресією (вродженою або набутою, тим паче пацієнтам із ВІЛ-інфекцією, навіть якщо вони отримують антиретровірусну терапію) обов'язково необхідно проводити огляд на широкую зіницю, адже в хворого може активуватися запальний процес на периферії, при цьому гострота зору буде 100%, крім того, він не матиме жодних скарг.

Олександра Володимирівна нагадала, що специфічне лікування існує лише для інфекції, зумовленої ЦМВ і вірусами герпесу, але воно триває досить довго. Так, системна анти-ЦМВ-терапія стартує із 21 дня і може тривати до пів року (та навіть більше), тому таким пацієнтам важливо призначати протизапальну підтримувальну терапію, яка не матиме тяжких наслідків, крім того, чинитиме нейропротекторну дію. Так, сьогодні в офтальмології використовують нутрицевтики, зокрема ресвератрол, які чинять вазо-, ретино- та нейропротекторну дію.

На завершення спікерка нагадала, що важливим фактором у профілактиці вірусного увеїту є підтримка імунітету.



Співробітниця відділу патології рогівки ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», лікар вищої категорії, кандидат медичних наук **Людмила Федорівна Тройченко** представила до уваги слухачів доповідь, присвячену діагностиці та лікуванню початкових стадій кератоконусу.

Кератоконус – дегенеративне захворювання рогівки, що характеризується структурними змінами рогівки, які зумовлюють прогресувальне витончення і випинання її центральної та/або периферичної ділянки, що супроводжується розвитком іррегулярного астигматизму й суттєвим зниженням зору. Клінічно проявляється в пубертатному віці, прогресує упродовж 10-20 років (зазвичай до 40-45 років); ≈10-20% із кератоконусом потребують пересадки рогівки [3].

Етіологія захворювання остаточно не з'ясована. Більшість учених схиляються до спадково-метаболическої гіпотези виникнення кератоконусу, за якої проявляється ферментопатія. Вона може розвинути внаслідок генетичної схильності, опромінення рогівки ультрафіолетовими променями, радіаційного випромінювання, носіння неправильно підібраних контактних лінз, наявності в організмі аутоімунних процесів тощо [4]. Серед факторів ризику – позитивний сімейний анамнез, ненормоване зорове навантаження зі звичкою терти очі, зайняття важким спортом / фізичні навантаження в пацієнтів з астигматизмом, зниження зору після інфекційних захворювань або стресових ситуацій.

Критерії прогресування кератоконусу встановлюють у випадках, коли одна чи декілька з таких змін відбуваються протягом <1 року:

- збільшення астигматизму >1,0 D;
- значні зміни орієнтації осей заломлення;
- збільшення на ≥1,0 D оптичної сили найкрутішого меридіану рогівки K2 та Kmax;
- зменшення товщини рогівки;
- неможливість корекції зору окулярами та лінзами, непереносимість старих окулярів;
- зниження коригованої гостроти зору на 1 лінію.

Сучасне лікування початкового прогресувального кератоконусу проводиться залежно від стадії захворювання. Основна мета лікування – стабілізація патологічного процесу та забезпечення достатньої гостроти зору для соціальної реабілітації хворих.

У лікуванні при початкових стадіях кератоконусу використовують окулярну корекцію, контактні лінзи, крослінкінг колагену рогівки, сегментні кільцеві імплантати. Доповідка детально описала методику крослінкінгу, показаннями до проведення якої є прогресувальний кератоконус 2-3 стадії за товщини рогівки не менше 400 нм. Унаслідок утворення множинних додаткових зв'язків між волокнами колагену рогівки остання значно збільшує свою механічну міцність та жорсткість. Так, біомеханічні дослідження показали, що жорсткість рогівки після процедури збільшується на 350-380%. Після проведення крослінкінгу процес ущільнення рогівки розпочинається одразу та розвивається протягом >2 років. Увесь цей час за рахунок щоразу більшої щільності рогівки дещо змінюється також і її конфігурація. За рахунок сплюснення рогівки стає можливим носіння м'якіших контактних лінз. Результат процедури тримається до 10 років.

Моніторинг хворих із кератоконусом проводять кожні 6 міс у віці до 30 років, а також 1 р/рік у разі стабільного стану в пацієнтів віком >40 років.

У секції «Офтальмоонкологія» старший науковий співробітник відділу офтальмоонкології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», лікар-офтальмолог вищої категорії, доктор медичних наук **Ірина Олексіївна Сафронькова** представила доповідь стосовно меланоми кон'юнктиви (МК).

Поширеність злоякісних меланоцитарних пухлин (МП) кон'юнктиви не є високою – 0,02-0,04 випадку на 100 тис. населення. МП становлять ≈2% усіх злоякісних новоутворень ока та 5% усіх меланом ока. Частіше (58-88%) хворіють чоловіки середнього віку. Пухлини переважно локалізуються в межах очної щілини, 88% з них – у ділянці лімба.

Продовження на стор. 15.



О.П. Вітовська, д.м.н., професор кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, заслужений лікар України, голова правління ГО «Всеукраїнський альянс офтальмологів»

Лікування запалення при хворобі сухого ока відповідно до рекомендацій європейської групи експертів (2022)

Хвороба сухого ока (ХСО) є поширеним хронічним захворюванням ока. Відповідно до класичного визначення Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (DEWS II), ХСО – це багатофакторна хвороба поверхні ока (ПО), що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки (СП) і супроводжується симптомами з боку ока, етіологічну роль у розвитку якої відіграють нестабільність та гіперосмолярність СП, запалення й uszkodження ПО, а також нейросенсорні розлади (Craig J.P. et al., 2017).



О.П. Вітовська

Вступ

ХСО негативно впливає на зорову функцію, знижує загальну комфортність життя, перешкоджає щоденній активності пацієнтів, погіршує якість життя загалом (Farrand K.F. et al., 2017). Типовими симптомами ХСО є подразнення ока, відчуття печіння, піску чи стороннього тіла в очах, фотофобія, коливання гостроти зору, почервоніння ока, інтермітувальний гострий біль, періодично – розмитість зору. Вищезазначені симптоми зазвичай провокує або посилює т. зв. висушувальний стрес, тобто перебування в умовах високої температури, низької вологості, кондиціонування повітря, а також види діяльності, які супроводжуються зниженою частотою кліпання (керування автомобілем, користування комп'ютером, читання, перегляд телевізійних програм) (Chester T. et al., 2023).

Відповідно до наявних даних, поширеність ХСО становить від 5 до 50%, оскільки в різних дослідженнях і медичних закладах застосовуються різноманітні критерії визначення та методи діагностики ХСО (Rouen P.A., White M.L., 2018). Поширеність та захворюваність на ХСО продовжують зростати щороку (Farrand K.F. et al., 2017; Rouen P.A., White M.L., 2018). Навіть у дослідженні відносно здорового молодого контингенту українців (а саме студентів) ХСО було виявлено в 51,04% обстежених (Панченко М.В., Бездітко П.А., 2021).

Діагностику ХСО розпочинають з аналізу індексу захворювань ПО (Ocular Surface Disease Index, OSDI) (табл.). Для оцінки за OSDI пацієнту слід надати відповіді на 15 запитань, після чого результати узагальнюються і за спеціальною таблицею визначається ступінь ураження ПО.

Подальша діагностика передбачає застосування біомікроскопії, фарбування очної поверхні, визначення часу розриву СП та товщини ліпідного шару слюзи. Все більше в щоденній практиці з метою діагностики ХСО використовують сучасні аналізатори очної поверхні, які дозволяють швидко і безконтактно провести діагностику, отримати якісну візуалізацію та об'єктивно спостерігати за перебігом хвороби.

ХСО є мультифакторним захворюванням з кількома патологічними процесами, що призводять до uszkodження очної поверхні. Останнім часом дедалі більше уваги приділяється виявленню факторів ризику та вивченню їхньої ролі в патогенезі хвороби. До останніх належать жіноча стать, коморбідні стани (цукровий діабет, аутоімунні хвороби, в тому числі ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, склеродермія, поліміозит), літній вік, офтальмохірургічні втручання в анамнезі, вживання певних медикаментів. Нещодавні дослідження також продемонстрували, що високий психологічний стрес, недостатня кількість сну,

значний обсяг часу, проведеного за екраном / монітором, носіння маски та контактних лінз спричиняють зростання поширеності ХСО (Shujaat S. et al., 2017; Pandey S.K., Sharma V., 2021).

За сучасними даними літератури, важливою ланкою патогенезу ХСО є ланцюжок запальних реакцій. Це відповідь на uszkodження ПО, яке викликає гіперосмолярність унаслідок випаровування слюзи або зменшення її продукції (рис. 1) (Yamaguchi T., 2018). Запалення ПО провокує центральну та/або периферійну сенсibiliзацію, що зумовлює гіперчутливість і персистенцію симптомів ХСО (Chester T. et al., 2023). Запальні реакції можуть посилювати одна одну, формуючи хибне коло.

Саме тому лікування ХСО передбачає не лише подолання симптомів за допомогою слюзозамінників (СЗ), а й своєчасне виявлення ознак запалення та їх терапію.

Відомо, що топічні кортикостероїди (КС) розривають хибне коло запалення в разі ХСО, забезпечуючи клінічну ефективність під час короткочасного застосування. Однак ХСО – захворювання, яке потребує тривалого лікування. А тривале використання кортикостероїдів призводить до виникнення такої патології, як стероїдна глаукома, катаракта тощо.

Можливо, це є однією з причин, чому нерідко протизапальна терапія відтерміновується. А традиційні перестороги щодо імуносупресивної протизапальної терапії ведуть до того, що вона призначається лише на термінальних стадіях хвороби, коли консервативне лікування вже є мало-ефективним. Замість такої вичікувальної тактики пацієнти із ХСО потребують належної проактивної діагностики з подальшим лікуванням дієвими методами, тобто із застосуванням комбінації СЗ, циклоспирину А (ЦСА) та КС.

Група європейських експертів із ХСО у 2022 р. видала рекомендації щодо виявлення проявів та лікування запалення за ХСО, важливе місце в яких присвячено застосуванню ЦСА (Messmer E.M. et al., 2022). Ці рекомендації стосуються визначення тяжкості ХСО, особливостей його діагностики та лікування.

Таблиця. Оцінка індексу захворювань ПО (OSDI; Schiffman R.M. et al., 2000)

Чи мали ви такі симптоми протягом останнього тижня?	Весь час	Більшість часу	Приблизно половину часу	Іноді	Ніколи
1. Підвищена чутливість до світла	4	3	2	1	0
2. Відчуття піску в очах	4	3	2	1	0
3. Біль або дискомфорт в очах	4	3	2	1	0
4. Розмитий зір	4	3	2	1	0
5. Поганий зір	4	3	2	1	0

Кількість балів: _____ (показник А)

Чи перешкоджали проблеми з очами таким вашим видам діяльності протягом останнього тижня?	Весь час	Більшість часу	Приблизно половину часу	Іноді	Ніколи	Не було такої діяльності
6. Читання	4	3	2	1	0	
7. Керування автомобілем у нічний час	4	3	2	1	0	
8. Робота з комп'ютером або банкоматом	4	3	2	1	0	
9. Перегляд телевізора	4	3	2	1	0	

Кількість балів: _____ (показник В)

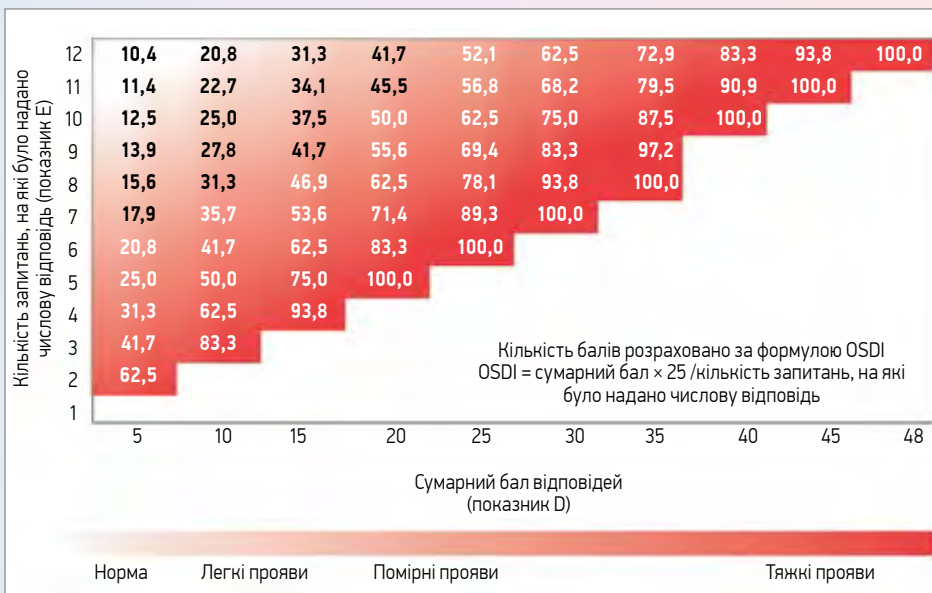
Чи відчували ви дискомфорт в очах у таких ситуаціях протягом останнього тижня?	Весь час	Більшість часу	Приблизно половину часу	Іноді	Ніколи	Не було такої ситуації
10. Вітряна погода	4	3	2	1	0	
11. Низька вологість	4	3	2	1	0	
12. Кондиціоновані приміщення	4	3	2	1	0	

Кількість балів: _____ (показник С)

Підсумуйте кількість балів, отриману у вищезазначених запитаннях: А + В + С = _____ (показник D)

Підрахуйте кількість запитань, на які було надано числову відповідь (не враховуйте відповіді «не було такої діяльності / ситуації») _____ (показник E)

На вертикальній осі позначте кількість запитань, на які було надано числову відповідь (показник E). На горизонтальній осі позначте сумарний бал відповідей (показник D). У відповідному квадраті ви отримаєте бал оцінки стану поверхні ваших очей. Порівняйте відповідний відтінок червоного з контрольною смугою нижче, аби встановити, якому ступеню тяжкості ХСО відповідають скарги пацієнта: норма, легкі/помірні/тяжкі прояви.



Рекомендації

Рекомендації щодо визначення тяжкості та прогресування захворювання

1. Експерти дійшли одностайної думки, що тяжкість ХСО потрібно оцінювати за вираженістю симптомів. При встановленні ступеня тяжкості ХСО слід урахувати ступінь профарбовування рогівки та кон'юнктиви (рис. 2), рівень продукції слізної рідини, час розриву СП, а також наявність патології мейбомієвих залоз.

2. Фарбування рогівки та кон'юнктиви, а також низький рівень слюзопродукції

О.П. Вітовська, д.м.н., професор кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, заслужений лікар України, голова правління ГО «Всеукраїнський альянс офтальмологів»

Лікування запалення при хворобі сухого ока відповідно до рекомендацій європейської групи експертів (2022)

Продовження. Початок на стор. 12.












Ступінь	Опис	Схема	Клінічна картина
0	Відсутнє		
I	Мінімальне		
II	Незначне		
III	Помірне		
IV	Виразене		
V	Значне	> ступінь IV	

Рис. 2. Ступені профарбовування ПО (Rodriguez-Garcia A. et al., 2021)

Основним показником ефективності ЦСА є зменшення вираженості симптомів, включаючи зменшення нечіткості зору, фарбування ПО та збільшення часу розриву СП.

17 Незначна частка пацієнтів може потребувати відміни лікування ЦСА через побічні явища. Для полегшення дискомфорту від застосування ЦСА можна застосувати додаткові заходи, наприклад СЗ і топічні КС. Також важливо інформувати хворого про можливий дискомфорт під час такого лікування та рекомендувати зберігати препарат у холодильнику, щоб краплі були прохолодними під час закрапування.

18 Навчання пацієнтів має вирішальне значення для оптимізації прихильності пацієнтів до терапії ЦСА. Так, до або під час лікування ЦСА слід обговорити із хворим затримку між початком терапії та помітною відповіддю на лікування; можливі побічні явища, зокрема відчуття печіння під час закрапування ЦСА, яке із часом має зменшитися відповідно до покращення стану ПО; можливу потребу в застосуванні КС на початку лікування та під час можливих загострень; потребу в продовженні використання СЗ; повну / майже повну відсутність системного впливу ЦСА.

Коментар. Основними причинами недостатньої прихильності до лікування ЦСА є непереносимість лікування (особливо печіння та біль при закрапуванні), відсутність негайного настання ефекту, хронічний перебіг ХСО й асоційована з ним необхідність тривалого лікування; неналежні вказівки лікаря; фізичні обмеження; забудькуватість; фінансові міркування. Для подолання цих причин необхідно інформувати хворих про можливі побічні явища (біль та печіння /

поколювання під час закрапування), а також пояснювати, що ці симптоми зазвичай минають і покращуються відповідно до поліпшення стану ПО.

Обговорення

Застосування неглюкокортикоїдних імуномодуляторів, зокрема ЦСА, при ХСО дозволяє зменшити кількість КС і уникнути асоційованих із ними побічних ефектів.

Дослідження показали, що більшість пацієнтів і лікарів (60-80%) загалом задоволені застосуванням топічного ЦСА за ХСО, хоча є деяка незадоволеність швидкістю настання ефекту. Це може мати несприятливі наслідки для прихильності пацієнтів до терапії, оскільки ефективність ЦСА залежить від дотримання запропонованого режиму лікування. Відсутність прихильності до терапії може несприятливо вплинути на якість життя, якість зору, продуктивність професійної діяльності, тому для сприяння дотриманню режиму застосування ЦСА необхідно роз'яснювати хворому особливості дії препарату та минулий характер неприємних локальних відчуттів.

При полегшенні початкових симптомів ХСО пацієнти можуть самовільно припинити лікування, оскільки вважають, що їхній стан добре контролюється. Таких ситуацій необхідно уникати, оскільки ХСО є хронічним захворюванням, яке потребує тривалого лікування. Для зменшення дискомфорту хворий може потребувати подальшого застосування СЗ, а на початку лікування та під час можливих загострень – КС.

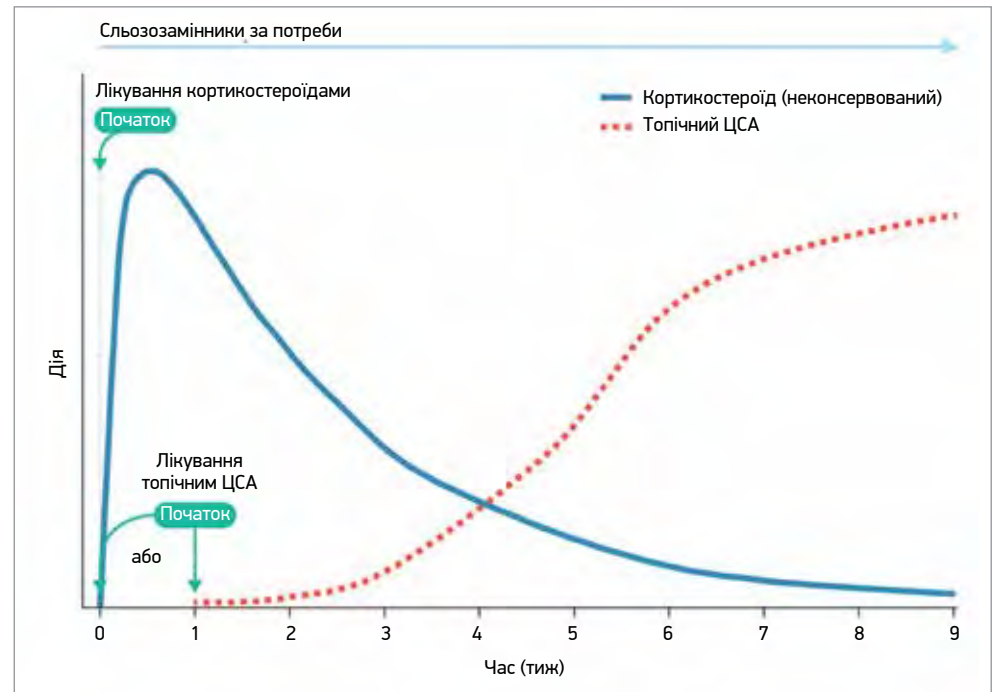


Рис. 3. Бридж-терапія топічним ЦСА та КС (Pleyer U. et al., 2020)

Примітка: лікування топічним ЦСА можна розпочинати або одночасно із КС, або пізніше (наприклад, через 1 тиждень).

Ключові рекомендації та практичні аспекти ведення пацієнтів із ХСО

♦ Для лікування ХСО потрібно використовувати поетапний підхід зі збільшенням інтенсивності лікування в разі посилення тяжкості захворювання.

♦ Важливими маркерами запалення є ступінь профарбовування рогівки, вираженість гіперемії кон'юнктиви та зниження слюзопродукції. Лікування ЦСА потрібно розпочинати в разі значного фарбування рогівки та/або кон'юнктиви, проте відсутність сильного фарбування рогівки не має перешкоджати призначенню очних крапель ЦСА для пригнічення запалення при ХСО, якщо є інші фактори ризику.

♦ Для пацієнтів із клінічними факторами ризику розвитку ХСО тяжкого ступеня потрібно розглянути ранній початок застосування топічного ЦСА.

♦ Ефективність лікування можна оцінити вже за 1-3 міс від початку лікування, однак навіть у пацієнтів із раною відповіддю на терапію потрібно продовжувати лікування, не припиняючи його передчасно.

♦ Щоб сприяти прихильності до терапії, пацієнтів потрібно інформувати про потенційне подразнення, пов'язане із ЦСА, оскільки переваги лікування є більшими за короткостроковий дискомфорт. Навчання пацієнтів має вирішальне значення для оптимізації прихильності до терапії ЦСА.

♦ Із топічним ЦСА потрібно використовувати СЗ регулярно протягом дня та за 15-20 хв до та/або після застосування ЦСА.

Вибір оптимального препарату ЦСА

Обираючи оптимальний препарат ЦСА, лікарю слід спиратися на якість доказової бази, рівень і клас рекомендацій. Наступним важливим критерієм є забезпечення пацієнту отримання повноцінної добової терапевтичної дози. Вважається, що менша кратність прийому ліків на добу збільшує шанси отримання повноцінної добової дози при довготривалому лікуванні (протягом 1 міс і більше), і навпаки, чим більшою

є кратність закрапувань, тим частіше пацієнти пропускають прийом препарату. Станом на сьогодні використовуються два основні режими терапії ЦСА: 1) застосування емульсії 1 мг/мл по 1 краплі в уражене око (очі) 1 р/добу та 2) застосування емульсії 0,5 мг/мл по 1 краплі в уражене око (очі) 2 р/добу з інтервалом 12 год.

Як і при будь-якому лікуванні, у разі терапії ЦСА пацієнту необхідно ретельно виконувати рекомендації лікаря. Щоб покращити мотивацію хворих виконувати ці рекомендації при довготривалому медикаментозному лікуванні, слід використовувати дві стратегії: віддавати перевагу фіксованим комбінаціям, наприклад ЦСА із СЗ, та обирати ліки з найменшою кратністю прийому – 1 р/добу і рідше.

Висновок

ХСО є хронічним запальним захворюванням, якому притаманні періодичні ремісії та загострення, тому лише симптоматичні терапевтичні заходи недостатньо. Доцільним є застосування патогенетичної протизапальної терапії ЦСА в поєднанні із СЗ і КС (на початку лікування та при можливих загостреннях).

Поради практичному лікарю

Лікарі повинні чітко знати критерії діагностики та диференційної діагностики ХСО і проактивно виявляти таких пацієнтів. Для діагностики тяжкості ХСО застосовують опитувальники, зокрема OSDI, біомікроскопію, фарбування рогівки та кон'юнктиви, час розриву СП.

Лікування ХСО має ґрунтуватися на сучасній стратегії використання ЦСА в поєднанні із СЗ і КС.

Препарат циклоспорину слід обирати з огляду на доказову базу щодо ефективності та безпеки. Крім того, препарат має забезпечувати достатню добову дозу з урахуванням зручності кратності режиму закрапування, оскільки терапія може бути довготривалою. Для покращення прихильності до лікування необхідно обирати препарат, який закрапується 1 р/добу.

Вплив різних положень тіла на внутрішньоочний тиск за відкритокутовою глаукомою

Високий внутрішньоочний тиск (ВОТ) є беззаперечним фактором ризику виникнення та прогресування глаукоми, а зниження ВОТ залишається єдиним ефективним методом лікування цього захворювання. У багатьох пацієнтів глаукома прогресує, попри те що вони мають добре контрольований ВОТ під час планових візитів. У таких випадках значущим фактором погіршення можуть бути коливання ВОТ.

Численні дослідження показали, що коливання ВОТ протягом доби, а також короткочасні коливання, зумовлені, приміром, фізичними навантаженнями, сприяють прогресуванню глаукоми. Різноманітні повсякденні дії, як-от тертя очей, злегка нахилена голова (звичайне положення, коли людина не спить), біг, зміна положення тіла під час сну, носіння окулярів для плавання тощо, можуть спричинити тимчасове підвищення ВОТ.

Також у хворих на глаукому велике значення мають пікові рівні ВОТ вночі. Попередні дослідження показали, що при переході з положення лежачи на спині в положення лежачи на боці ВОТ зростає в оці, розташованому нижче. Крім того, внаслідок певних звичок пацієнти можуть проводити тривалий час у позах, які сприяють підвищенню ВОТ, і це теж здатне вплинути на прогноз глаукоми.

У дослідженні Q. Sang і співавт. (2023) уперше докладно вивчили зміни ВОТ у різних положеннях за глаукомою. До участі залучали чоловіків і жінок віком від 18 до 80 років із підтвердженою первинною

або ювенільною відкритокутовою глаукомою, яким протягом останніх 3 міс не проводили офтальмохірургічних втручань. ВОТ вимірювали за допомогою тонометра Icare (Icare Finland Oy) в таких положеннях тіла: лежачи на спині (П1), лежачи на лівому боці (П2), лежачи на правому боці (П3), сидячи після швидкого підняття голови із нахиленого положення (П4), сидячи рівно (П5), сидячи з нахилом голови під різними кутами (П6), а також у положенні стоячи (П7) та під час ходьби (П8) (рис. 1). Загалом виконували 6 вимірювань (кожне протягом 30 с) і розраховували середній показник.

У дослідженні взяли участь 74 пацієнти (148 очей). На момент включення середній ВОТ становив $20,86 \pm 6,59$ мм рт. ст., кількість застосовуваних протиглаукомних препаратів – $3,26 \pm 1,26$.

Під час вимірювання ВОТ у вищезазначених положеннях тіла отримали такі показники:

- П1 – $23,05 \pm 8,12$ мм рт. ст.;
- П2 – $24,63 \pm 7,88$ мм рт. ст.;
- П3 – $25,29 \pm 8,62$ мм рт. ст.;

- П4 – $21,41 \pm 6,86$ мм рт. ст.;
- П5 – $20,86 \pm 6,59$ мм рт. ст.;
- П6 – $22,65 \pm 8,52$ мм рт. ст.;
- П7 – $19,82 \pm 6,59$ мм рт. ст.;
- П8 – $19,20 \pm 6,45$ мм рт. ст. (рис. 2).

Порівняно з положенням сидячи з поглядом прямо (як звичайно вимірюють ВОТ у клініці), положення лежачи на спині, лежачи на лівому або правому боці та сидячи з нахилою головою асоціювалися зі значно вищим ВОТ ($p < 0,001$). На противагу цьому в положенні стоячи та під час ходьби було отримано значно нижчий ВОТ ($p = 0,008$ та $< 0,001$ відповідно). Крім того, ВОТ був вищим у положенні лежачи на лівому чи правому боці, ніж у положенні лежачи на спині ($p = 0,008$ та $0,001$ відповідно). Найнижчий ВОТ спостерігали під час ходьби, і він був значно нижчим порівняно з показником у положенні стоячи ($p < 0,001$). Зрештою, у положенні П6 існувала негативна кореляція між висотою розташування очей і зміною ВОТ ($r = 0,037$, $p < 0,001$), тобто коли голова була нахилена донизу, ВОТ підвищувався, і навпаки. Суттєвих відмінностей коливань ВОТ у різних вікових групах, на які розподілили пацієнтів (18-35, 36-53 і 54-71 рік), не було.

Практичні рекомендації

Для пацієнтів із глаукомою

- У період неспання слід менше сидіти чи лежати, натомість більше часу перебувати у вертикальному положенні.
- Спати краще на спині, бажано використовувати високу подушку.
- У разі тривалого перебування в сидячому положенні варто влаштуватися таким чином, щоб голова не була нахиленою. Приміром, під час роботи за комп'ютером не зайвим буде користуватися окремим монітором (замість екрана ноутбука), який слід підняти трохи вище, ніж зазвичай. Для читання можна використовувати підставку для книги і т. ін.
- Рекомендовані аеробні фізичні навантаження у вертикальному положенні – ходьба, біг.

Для лікарів-офтальмологів та оптометристів

- Щоб отримати релевантні результати, вимірювання ВОТ краще проводити не в класичному положенні, коли пацієнт сидить і дивиться прямо перед собою, а зі злегка нахилою головою (положення, в якому людина зазвичай перебуває під час неспання).
- У разі 24-годинного амбулаторного моніторингу ВОТ слід пояснити пацієнту, щоб він здійснював вимірювання саме в тих положеннях, у яких він природно перебуває в той чи той час доби. Приміром, вночі це слід робити, не встаючи з ліжка (зазвичай пацієнти сідають на край ліжка для вимірювання ВОТ).

Чому положення тіла впливає на ВОТ?

У попередніх дослідженнях було встановлено, що будь-яка зміна положення тіла супроводжується перерозподілом рідин.

Оскільки очі розташовані далеко від центру тіла, під час вставання з положення лежачи вони піддаються особливо різким коливанням тиску.

Водяниста волога надходить у водянисті вени через передню камеру, а потім повертається в системний кровообіг і, зрештою, до серця. Як порівняти з положеннями стоячи або сидячи прямо, в різних позах лежачи, а також у положенні з нахилою головою вертикальна відстань між очима та серцем є меншою. Своєю чергою, зменшення гравітаційної потенціальної енергії, необхідної для дренажу водянистої вологи від очей до серця, спричиняє підвищення ВОТ.

У положенні лежачи на боці око, розташоване нижче, має здолати більшу гравітацію для відтоку водянистої вологи, і це є головною причиною вищого ВОТ порівняно з положенням на спині. Дослідження в астронавтів до та після перебування на Міжнародній космічній станції (МКС) показало, що в умовах невагомості ВОТ зростає на $1,3$ мм рт. ст., а під час дії негативного тиску на нижню частину тіла (створюється в спеціальній камері на МКС для профілактики певних порушень здоров'я) ВОТ зменшувався навіть нижче рівня до польоту. Це свідчить про значний вплив гравітації на ВОТ.

У регуляції ВОТ бере участь автономна нервова система. У положеннях із нахилою головою посилені симпатична стимуляція сприяє секреції норадреналіну, збільшує передсердну провідність, підвищує частоту серцевих скорочень і, зрештою, ВОТ.

Відомо, що як у здорових осіб, так і в пацієнтів із глаукомою ВОТ підвищується через 3 хв після надягання тугої краватки. Приблизно те саме відбувається в положенні з нахилою донизу головою: тиск у яремних венах, які розташовані більш поверхнево, ніж сонні артерії, зростає, що супроводжується застоєм і збільшенням об'єму крові в судинній оболонці ока, а також зростанням епісклерального венозного тиску, що зрештою призводить до підвищення ВОТ.

Отже, в проведеному дослідженні спостерігали чіткий патерн зміни ВОТ залежно від положення тіла. Загалом що вищим є положення, то нижчим є ВОТ. На підставі отриманих результатів можна сформулювати низку практичних рекомендацій.

Як ще зменшити шкідливі коливання ВОТ?

Численні попередні дослідження свідчать, що навіть за добре контрольованої глаукоми значні стрибки ВОТ внаслідок зміни положення тіла здатні призводити до погіршення поля зору. Утім, нормальна людина не може постійно перебувати

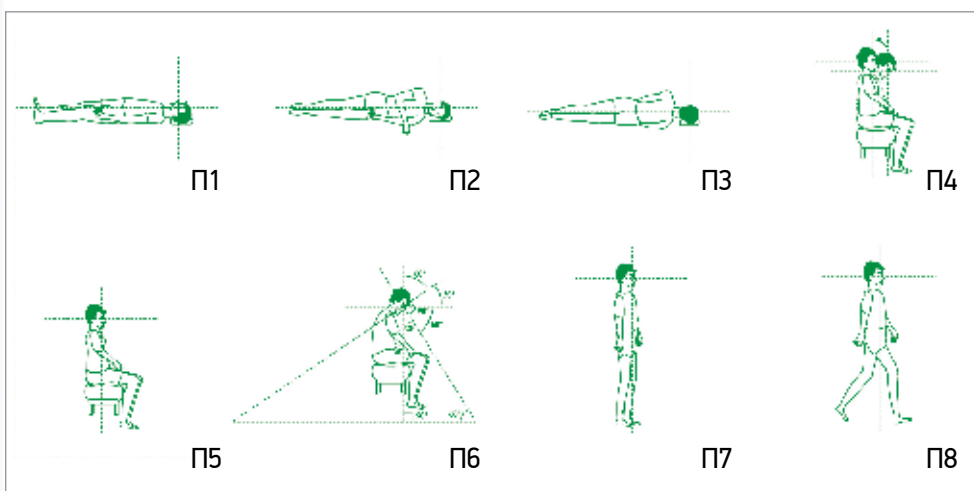


Рис. 1. Вимірювання ВОТ у різних положеннях тіла

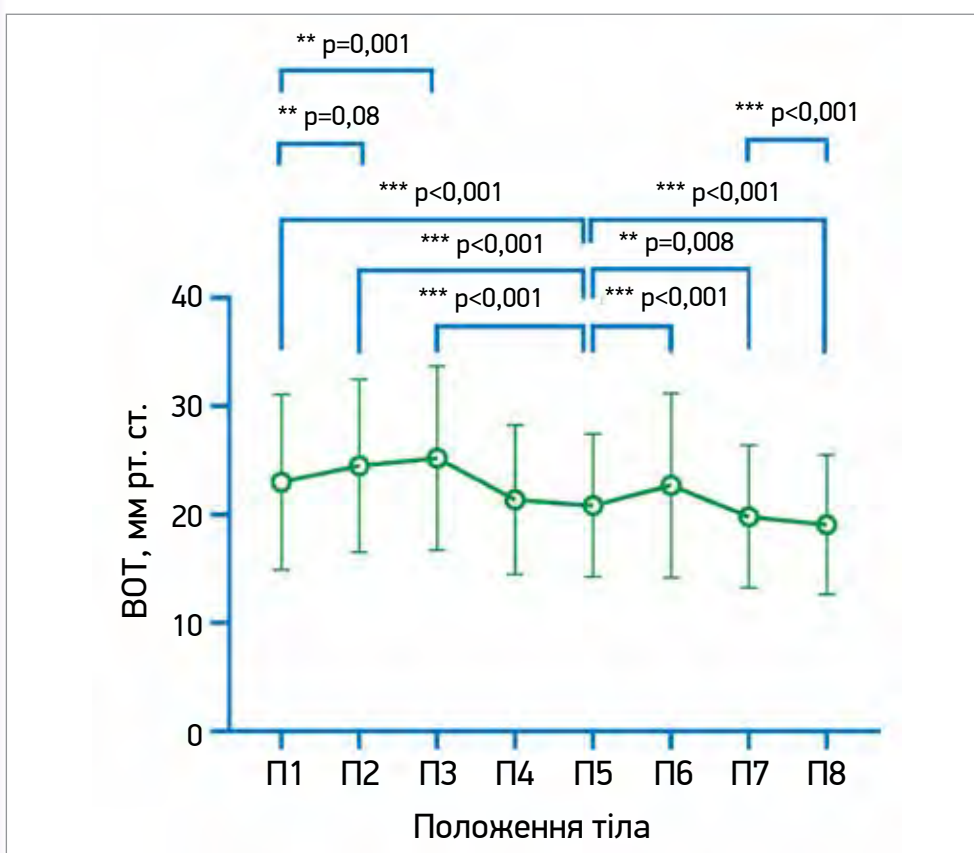


Рис. 2. Зміни ВОТ у різних положеннях тіла

в оптимальному для ВОР положенні – сидіти чи стояти ідеально прямо або ж весь час кудись іти. Багато професій (зокрема, пов'язані з роботою на комп'ютері) передбачають перебування в положенні з нахиленою донизу головою. А якщо до цього додати роботу чи дозвілля в смартфоні та нічний сон – звісно, якщо спати лежачи, – зрозуміло, що коливання ВОР є неминучими. Щоб зменшити їхній шкідливий вплив, у схеми топічного лікування глаукоми доцільно включати краплі, які не лише ефективно знижують ВОР, а й мінімізують його флуктуації. До таких ліків, зокрема, належать аналоги простагландинів – антиглаукомні препарати першого вибору для більшості пацієнтів, а також деякі комбіновані засоби, як-от фіксована комбінація дорзоламід/тимололу.

У дослідженні Y. Nomura і співавт. (2010) вивчали вплив травопросту на ВОР, який вимірювали в клініці та за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу в пацієнтів із глаукомою. Результати показали, що препарат значно знижував клінічний, а також середній, максимальний і мінімальний добовий ВОР. Крім того, травопрост практично вирівнював 24-годинну криву ВОР, тобто нівелював коливання тиску.

Зниження ВОР під впливом травопросту є надзвичайно стабільним, на що вказують дані дослідження T. Naito і співавт. (2016). У цьому випробуванні за участю пацієнтів із нормотензивною глаукомою ВОР вимірювали тричі на добу – о 9:00, 13:00 та 17:00 – на момент включення та після 4, 8 й 12 тижнів лікування. В усіх часових точках зниження ВОР було співставним, а також статистично і клінічно значимим ($-3,4$ мм рт. ст., або $-20,3\%$ порівняно з вихідним показником; $p < 0,0001$).

Примітно, що в пацієнтів із відкритокутовою глаукомою травопрост у монотерапії забезпечував таку саму ВОР-знижувальну ефективність, як і поєднане застосування іншого аналога простагландину латанопросту з тимололом (Franks W.A. et al., 2006).

У дослідженні A. Martinez & M. Sanchez (2010) оцінювали ефективність фіксованої комбінації дорзоламід/тимололу щодо зменшення флуктуацій ВОР у пацієнтів із глаукомою, які мали недостатнє зниження ВОР ($< 15\%$) на тлі лікування аналогом простагландинів. ВОР вимірювали 7 разів протягом стандартних 12-годинних інтервалів між застосуванням препарату. Було встановлено, що дорзоламід/тимолол значно зменшував флуктуації ВОР з початкових $8,6 \pm 3,2$ до $4,3 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Як порівняти з іншою фіксованою комбінацією бримонідин/тимолол, 24-годинна ефективність дорзоламід/тимололу є значно кращою. Про це свідчать результати дослідження A.-G. Konstas і співавт. (2011). Після 2 міс лікування в пацієнтів групи дорзоламід/тимололу зафіксували нижчий середній добовий ВОР ($-0,7$ мм рт. ст., $p < 0,001$) і нижчий ВОР при вимірюванні у різних часових точках доби (від $-0,9$ до $-1,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

Заслугує на увагу також дослідження A.-G. Konstas і співавт. (2017) з вивчення ефективності потрійної антиглаукомної терапії із застосуванням травопросту та фіксованої комбінації дорзоламід/тимололу. Пацієнтів із відкритокутовою

глаукомою, які не відповідали на монотерапію латанопростом, рандомізували на лікування травопростом у монотерапії або в комбінації з дорзоламідом/тимололом.

Порівняно з латанопростом травопрост у монотерапії значно знижував середній, піковий ВОР і його 24-годинні коливання ($p < 0,05$). Потрійна терапія ще ефективніше контролювала всі параметри ВОР, крім добової флуктуації, вже нівельованої травопростом.

Таким чином, травопрост і фіксована комбінація дорзоламід/тимололу є сучасними протиглаукомними препаратами, які ефективно знижують ВОР та мінімізують його коливання, що дозволяє сповільнити прогресування захворювання і довше зберегти зір.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**



ДОВІДКА «ЗУ»

Травопрост і дорзоламід/тимолол є активними речовинами протиглаукомних препаратів **Травінол** і **Дорзітім** від вітчизняного експерта з офтальмології – АТ «Київський вітамінний завод». Кожен із цих препаратів ефективно знижує ВОР і його коливання, але за рахунок різних механізмів. **Травінол** збільшує відтік внутрішньоочної рідини трабекулярною сіткою й увеосклеральним шляхом, а **Дорзітім** зменшує секрецію внутрішньоочної рідини завдяки потужній блокаді карбоангідрази II (дорзоламід) і неселективному інгібуванню β -адренергічних рецепторів (тимолол).

Перевагою **Травінолу** є його здатність покращувати кровопостачання диска зорового нерва за рахунок посилення припливу крові. Своєю чергою, **Дорзітім** знижує ВОР без розвитку побічних ефектів, характерних для міотичних засобів (нічної сліпоти, спазму акомодатції, звуження зіниці). Комбінована терапія **Травінолом** і **Дорзітімом** дає змогу домогтися вираженішого зменшення ВОР, аніж монотерапія кожним засобом окремо. Обидва препарати мають зручний режим застосування: **Травінол** закапується в кон'юнктивальний мішок 1 р/добу (максимальний ефект розвивається при введенні препарату ввечері), **Дорзітім** – вранці та ввечері. Висока якість **Травінолу** й **Дорзітіму**, зручний режим прийому, відмінний профіль безпеки, економічна доступність роблять ці препарати оптимальними засобами для моно- та комбінованої терапії глаукоми.

Ефективне ВОР зниження



ДОРЗОЛАМІД + ТИМОЛОЛ



ТРАВОПРОСТ

Інформація про лікарські засоби, призначені для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Термін застосування також вказано в інструкції до фармацевтичного засобу з ліцензії.
ТРАВІНОЛ – РН МОЗ України № UA/12678/01/01 від 02.08.2019.
ДОРЗІТІМ – РН МОЗ України № UA/12677/01/01 від 04.09.2017.
Виробник, АТ «Київський вітамінний завод», Місце знаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Катеринська, 32.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!
vitamin.com.ua

Ю.В. Дєєва, д.м.н., професор, завідувачка кафедри оториноларингології,
С.В. Довгич, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Досвід застосування комплексних препаратів у хворих із гострим вірусним і поствірусним риносинуситом

Риносинусит (РС) незмінно потрапляє до десятки найпоширеніших діагнозів в амбулаторній лікарській практиці та посідає 5-те місце серед захворювань, щодо яких призначається антибактеріальна терапія [1]. Симптоми гострих РС маніфестують тоді, коли уражаються слизові оболонки приносних пазух і порожнини носа. Оскільки слизова оболонка носа та приносних пазух – єдине ціле, гострий запальний процес уражатиме ці слизові оболонки, а ізольоване запалення слизової оболонки порожнини носа чи будь-якої з приносних пазух може визначитися при хронічних захворюваннях [2]. Це обґрунтовує доцільність використання терміна «РС».

Частота гострих вірусних РС (ГВРС) або застуди становить від 2 до 5 епізодів/рік в 1 людини [3]. Діагноз гострого поствірусного риносинуситу (ГПВРС) встановлюється за наявності клінічної симптоматики в пацієнта протягом ≥ 10 днів або в разі погіршення стану через 5 днів від початку захворювання [4]. Ця патологія зустрічається рідше – ≈ 3 випадків на 100 жителів/рік [3]. З огляду на те що гострі РС зазвичай мають вірусну етіологію, для них характерні такі самі сезонні тенденції, як і для всіх видів ГРВІ [5]. Інфекції верхніх дихальних шляхів, у т. ч. РС, є чи не найчастішою причиною звернень до педіатрів і сімейних лікарів протягом осінньо-зимового періоду [7]. Актуальність проблеми полягає у тому, що ця патологія виходить за межі отоларингології: інфекції верхніх дихальних шляхів – група найрозповсюдженіших захворювань, з якими мають справу в своїй практиці лікарі різних спеціальностей – сімейні лікарі, терапевти, пульмонологи, алергологи, інфекціоністи [6]. У США $\frac{1}{2}$ звернень до лікарів загальної практики обумовлена запальними процесами дихальної системи; в кожного третього із цих пацієнтів діагностується гострий РС [8].

Діагностика та лікування РС пов'язані зі значними фінансовими витратами в системі охорони здоров'я. Так, у США лише **прямі витрати на лікування та діагностику гострого РС перевищують 11 млрд дол./рік, окремо при цьому вираховуються матеріальні збитки від тимчасової втрати працездатності через захворювання [4].** Згідно з наведеними вченими розрахунковими даними, в Україні гострий РС щороку реєструють у 6 млн осіб (водночас допускається, що частка хворих не звертається по медичну допомогу, тому ці дані не враховані статистично) [6].

Початковим етапом розвитку захворювання зазвичай є контакт із вірусним агентом. Фактори, що підвищують імовірність розвитку РС, – несприятливі умови навколишнього середовища, зниження загального та місцевого імунітету, алергічні захворювання, поява антибіотикорезистентності. Отже, РС – типовий прояв ГРВІ (як і фарингіт, ларингіт, трахеїт або бронхіт).

За класифікацією EPOS 2012, 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) виокремлюють такі форми: вірусну, поствірусну, бактеріальну.

Бактеріальна форма гострого РС спостерігається в 0,5-2,0% від усіх РС, тоді як ГВРС і ГПВРС становлять 90-98%.

Отже, ГВРС – гостра респіраторна вірусна інфекція, що уражає верхні дихальні шляхи та приносні пазухи. Етіологічним фактором є респіраторні віруси (рино- та коронавіруси, аденовіруси, парвовіруси, віруси грипу і парогрипу, реовірус, пікорнавірус, герпесвіруси). Найчастіше вони передаються повітряно-крапельним шляхом від інфікованого пацієнта,

не виключена реалізація і контактного шляху поширення збудників. Тривалість інкубаційного періоду залежить як від особливостей, притаманних мікроорганізму, так і стану імунітету сприйнятливого макроорганізму; може становити від 1 доби до декількох тижнів.

Віруси під час проходження через слизову оболонку порожнини носа інфікують епітеліоцити та зв'язуються з рецепторами молекул міжклітинної адгезії, а також клітинних мембран. Процес реплікації вірусів зумовлює дисфункцію миготливого епітелію, пригнічення мукоциліарного транспорту порожнини носа та приносних пазух, гіперпродукцію секрету келихоподібними клітинами, що формує надлишок слизу, який ушкоджений миготливий епітелій не в змозі повноцінно евакуувати. Серед факторів патогенезу РС важливу роль відіграють надмірне утворення в'язкого слизу, порушення дренажу, аерації ПНП і мукоциліарного кліренсу [9]. Транспортну функцію миготливого епітелію забезпечує слиз. Саме він є важливим фактором для запобігання інфікуванню епітеліальних клітин різною патологічною мікрофлорою. Крім того, існують неспецифічні фактори місцевого імунітету – лізоцим, лактоферин, дефензини, які працюють на рівні слизової оболонки та посилюють захисні реакції носової порожнини. Збій у цих системах спричиняє розвиток інфекційного запального процесу. Внаслідок цих процесів відбувається обструкція в ділянці природних співствіть приносних пазух і порушується їхня дренажно-вентиляційна функція. Застій секрету, порушена аерація порожнин пазух посилюють запальні явища, створюючи умови для формування хибного кола [10].

Сучасний підхід до терапії гострих РС передбачає комплексний вплив на ланки патогенезу не лише для усунення симптомів, а й для зменшення ймовірності розвитку ускладнень. Останнім часом фахівці всіх галузей медицини з метою запобігання формуванню антибіотикорезистентності приділяють величезну увагу доцільності призначення цієї групи препаратів і формуванню жорстких уніфікованих показань до проведення антибактеріальної терапії. Гострі РС не є винятком. Застосування протимікробних засобів у пацієнтів із діагнозом гострого РС є доцільним лише за наявності суворих показань до їх призначення. З огляду на рекомендації EPOS 2020 показаннями для призначення системної антибактеріальної терапії може бути поєднання клінічних і лабораторних критеріїв, які свідчать про наявність бактеріального генезу РС.

Як зазначається в EPOS 2020, терапія ГВРС може існувати у вигляді самолікування після консультації з провізором або у вигляді лікування, що призначається сімейним лікарем. На цьому етапі доцільним є застосування нестероїдних протизапальних препаратів,

місцевих і системних деконгестантів, іригаційної терапії сольовими розчинами. Для терапії ГПВРС, окрім вищезазначених засобів, рекомендовано призначати топічні кортикостероїди. На відміну від попередньої редакції EPOS (2012), у сучасній версії (2020) важливе місце в лікуванні гострих РС посідає фітотерапія, що довела свою ефективність численними дослідженнями [4].

Препарати, виготовлені на основі лікарських рослин, для лікування хворих на РС мають вагомі переваги порівняно із їхніми синтетичними аналогами. Лікарські засоби, виготовлені з природної сировини, чинять м'якшу дію на організм, рідше за синтетичні засоби спричиняють побічні реакції; зазвичай їх можна застосовувати навіть дітям, а також протягом тривалого часу. Фармакологічні дослідження довели ефективність цієї групи препаратів і засвідчили їхню противірусну та протимікробну дію [4]. Але важливішою є наявність секретолітичного ефекту, який зумовлює відновлення мукоциліарного транспорту. В EPOS 2020 (як і в редакції 2012 року) щодо лікування пацієнтів із РС розглядають ефективність саме фітотерапії, але на відміну від EPOS 2012 року фітотерапію розглядають окремо для ГВРС і ГПВРС.

Одним із фітотерапевтичних засобів, які можуть рекомендуватися за РС, є дієтична добавка **Синувіт**, створена за оригінальною технологією, зі вмістом ключових біологічно активних речовин лікарських рослин, який гарантує достатній стабільний ефект.

Кафедрою оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ) проведено дослідження клінічної ефективності дієтичної добавки **Синувіт** у пацієнтів із діагнозом ГВРС і ГПВРС, які перебували на амбулаторному спостереженні на клінічних базах кафедри. Кількість пацієнтів склала 60 осіб (віком від 18 до 65 років). Хворих розподілили на основну – 32 особи, а також контрольну групу – 29 осіб (табл. 1).

Критерії виключення:

- ✓ вік <18 або >65 років;
- ✓ наявність ознак гострого бактеріального РС;
- ✓ пацієнти з підтвердженими ускладненнями чи підозрою на наявність ускладнень ГРС;
- ✓ хворі, котрі мають складну супутню патологію (цукровий діабет, захворювання крові, онкологічні захворювання тощо);
- ✓ пацієнти, які приймають препарати, що можуть спотворити результати дослідження (муколітики, противірусні, фітопрепарати з аналогічними показаннями до застосування, кортикостероїди, антигістамінні препарати, антибіотики).



Ю.В. Дєєва

Таблиця 1. Розподіл за групами

	Кількість пацієнтів	Середній вік (років)	Стать (ч/ж)	Середня оцінка симптомів SNOT-22
Основна група	32	31,4	16/16	48,1
Контрольна група	29	31,8	13/16	47,5

Під час первинного візиту пацієнти заповнювали анкети відповідно до SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) – одного із запропонованих опитувальників, який застосовується для оцінювання результатів лікування. У хворих збирали анамнез, проводили спеціальне отоларингологічне й ендоскопічне обстеження, деяким пацієнтам призначався загальний аналіз крові (за потреби виключення діагнозу бактеріального РС). Під час повторних оглядів ЛОР-лікарем знову заповнювалася анкета SNOT-22.

Упродовж лікування пацієнтів не менше 3 разів оглядав оториноларинголог: під час первинного візиту та при повторних візитах після проведеного лікування не раніше 5-7-ї, а також 10-12-ї доби після початку терапії.

Як лікування пацієнтам контрольної групи призначалася базова терапія – сольові розчини в ніс із метою догляду за порожниною носа, нестероїдні протизапальні препарати (за потреби). Хворі основної групи, крім базового лікування, вживали **Синувіт** по 1 капсулі 3 р/день протягом 7-10 днів. Під час повторного огляду оцінювалася ефективність призначеного лікування шляхом порівняння анкет SNOT-22 і змін ЛОР-органів під час оглядів.

Позитивний результат спостерігався з 5-го дня лікування. Ринорея, постназальне затікання зменшилися у 38% пацієнтів контрольної групи, тоді як в основній групі ці симптоми зменшилися в 47%. На 10-й день лікування хворі контрольної групи скаржилися на незначні виділення з носа, зниження нюху, тоді як у пацієнтів основної групи деякі симптоми були повністю відсутні. За результатами опитування, найбільше турбував симптом закладеності носа; він зберігався в деяких пацієнтів навіть після завершення лікування. Саме обструкцією порожнини носа та порушенням носового дихання більшість хворих пояснювали відсутність повноцінного нічного сну й складність при засинанні. На 5-ту добу захворювання спостерігалася покращення носового дихання в 20,7% пацієнтів контрольної групи та в 34,4% хворих основної групи. На 10-12-ту добу лікування був наявним у 13,8% пацієнтів контрольної групи та 6,9% основної.

Слід зазначити, що 7 хворих (5 – основна група, 2 – контрольна) самостійно чи за рекомендацією лікаря закінчили приймати базову терапію через регрес скарг із 5-7-го дня від початку терапії, проте за відсутності більшої кількості пацієнтів достовірність швидшого одужання хворих (переважно основної групи) оцінити неможливо. Результати обстеження пацієнтів до та протягом лікування продемонстровано в таблиці 2.

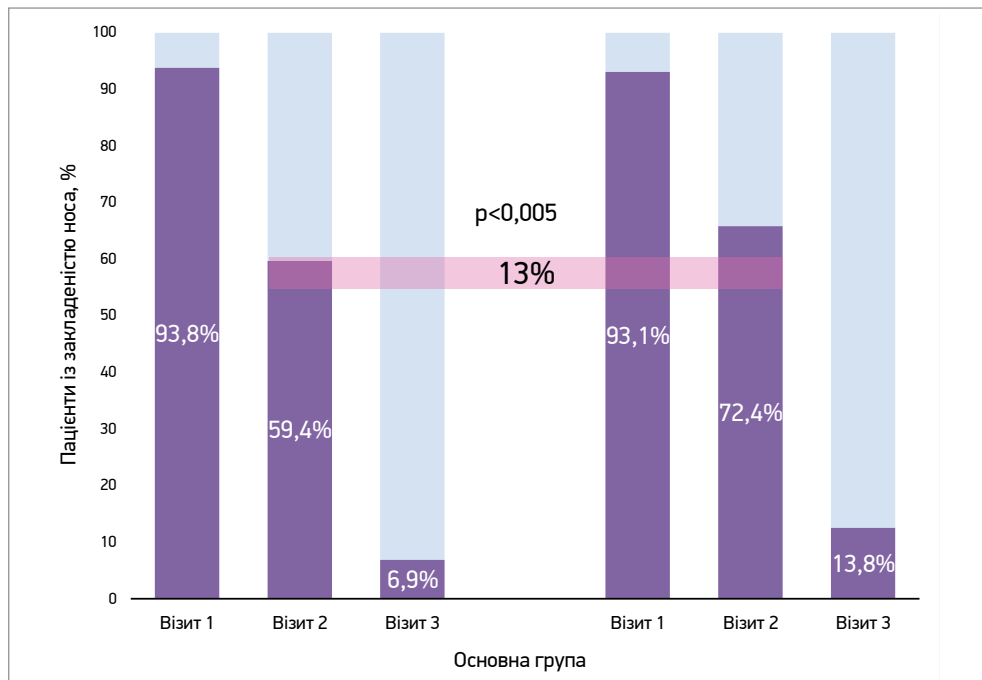


Рис. 1. Перебіг закладеності носа в пацієнтів

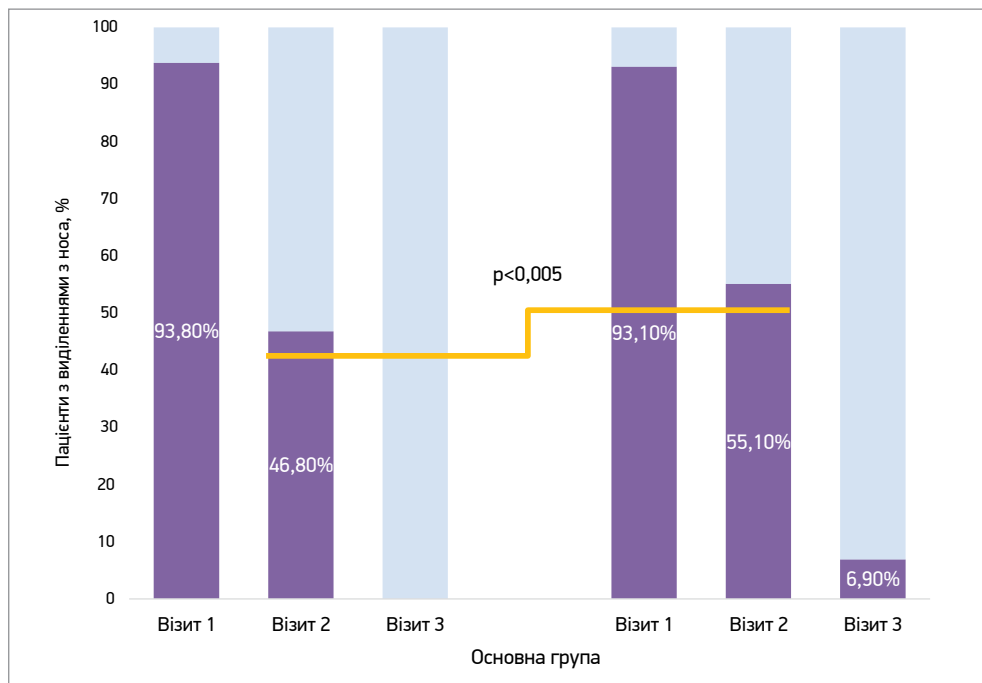


Рис. 2. Перебіг симптому «виділення з носа»

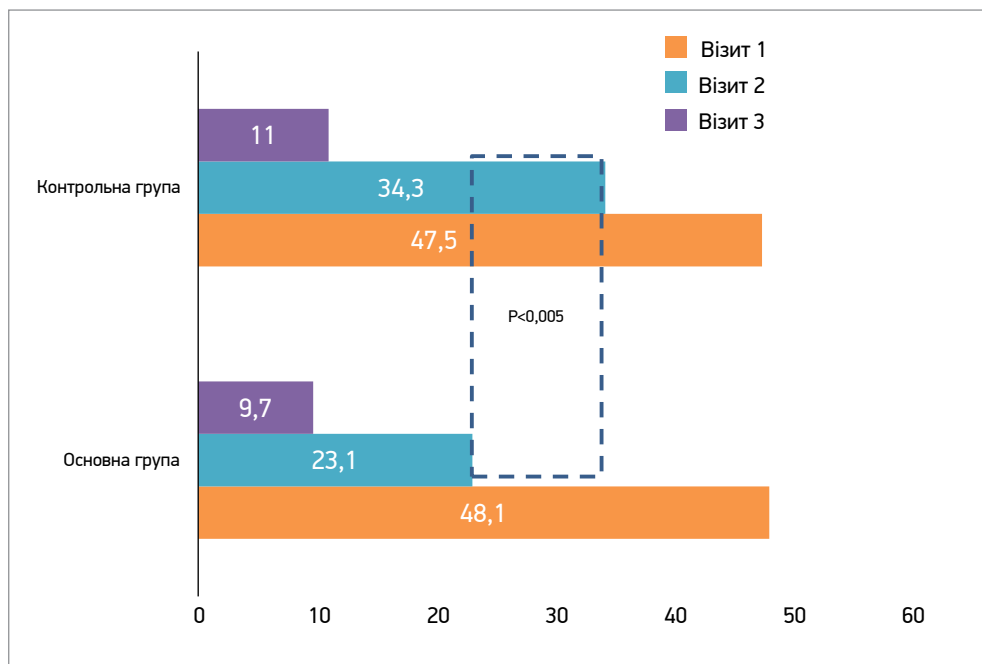


Рис. 3. Середня сума балів SNOT-22 на момент кожного візиту

Таблиця 2. Перебіг симптомів протягом лікування

Симптоми	1-й візит	2-й візит	3-й візит
Виділення з носа: основна група	93,8%	46,8%	0%
контрольна група	93,1%	55,1%	6,9%
Закладеність носа	93,1%	72,4%	13,8%
Кашель	34,4%	12,5%	3,1%
	34,5%	20,7%	10,3%
Закладеність вух	87,5%	43,8%	6,9%
	89,6%	48,3%	6,9%
Лицевий біль	65,6%	12,5%	3,1%
	62,1%	20,7%	10,3%
Відсутність повноцінного нічного сну	93,8%	9,4%	3,1%
	96,6%	13,8%	6,9%

Значимий регрес симптомів і різниця між групами, згідно з даними перебігу симптомів, відзначалися на 2-й візит ($p < 0,005$). Пацієнти основної групи мали вираженіший регрес симптомів під час 2-го візиту. На рисунках 1, 2 зображено динаміку наявності симптомів, які найбільше турбували хворих, – закладеності носа та виділень із носа. Різниця на момент 2-го візиту сягала 13 та 9,3% відповідно. З отриманих даних показано, що 40,6% хворих основної групи вже на 2-й візит не спостерігали закладеності носа, а 53,2% не мали виділень з носа. Порівняно з контрольною групою на момент 2-го візиту лише 27,6% не скаржилися на закладеність носа, 44,9% не мали ринореї. Проте ці дані

не демонструють того, наскільки наведені симптоми були виражені та як вони впливали на якість життя хворих під час захворювання. На момент 3-го візиту в більшості хворих обох груп залишалися незначні скарги. Однак симптом ринореї (виділення з носа) в основній групі не турбував жодного пацієнта (3-й візит).

Екстраполюючи дані анкетування SNOT-22, стає очевидним той факт, що навіть за наявності одних і тих самих симптомів у хворих обох груп пацієнти основної групи мали менший середній бал SNOT-22, тому можна стверджувати, що основна група значно легше переносила

захворювання ($p < 0,005$). Водночас найбільша різниця в якості життя спостерігалася на момент 2-го візиту, що продемонстровано на рисунку 3. На 3-й візит шкала вираженості симптомів не мала статистично значимої різниці, тобто на момент одужання в хворих обох груп зберігалися залишкові явища певних симптомів, що особливо не впливало на якість їхнього життя.

Серед небажаних ефектів при вживанні **Синувіту** в 1 пацієнта основної групи спостерігалася діарея, що добре підлягала медикаментозній корекції без припинення вживання дієтичної добавки.

Висновки

Згідно з результатами досліджень, дієтична добавка рослинного походження **Синувіт** добре переносилася пацієнтами, здатна сприяти зменшенню клінічних проявів ГВРС і ГПВРС.

У хворих, котрі вживали **Синувіт**, спостерігалася вираженіша позитивна динаміка: швидше відновлювалася вентиляційна та дренажна функція приносних пазух порівняно з пацієнтами, які отримували лише базову терапію. У хворих основної групи швидше відбувалося відновлення працездатності за рахунок зменшення вираженості симптомів гострого РС та відновлення якості їхнього життя, що можна було прослідкувати за динамікою SNOT-22. **Синувіт**, імовірно, впливаючи на патогенез запального процесу в порожнині носа та приносних пазухах, може сприяти скороченню тривалості базової терапії, зменшуючи, своєю чергою, імовірність розвитку ускладнень з боку ЛОР-органів, органів нижніх дихальних шляхів. Слід зазначити, що можливою причиною відміни препаратів для 5 хворих під час 2-го візиту основної групи є дія саме рослинного засобу **Синувіт**, що, за результатами дослідження, сприяв покращенню загального самопочуття порівняно з контрольною групою.

Отже, можна стверджувати, що рослинний засіб **Синувіт** доцільно рекомендувати для комплексного ведення ГВРС та ГПВРС.

Список літератури знаходиться в редакції.



SINUUVIT
СИНУВІТ

Комплекс рослинних екстрактів та рутину
для поліпшення роботи
ДИХАЛЬНОЇ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМ

- підтримує нормальне функціонування верхніх дихальних шляхів
- сприяє очищенню навколоносових пазух та дихальних шляхів
- підтримує роботу імунної системи

ОСНОВНІ РЕЧОВИНІ: Екстракт кориці бузиної (Zanthoxylum armatum L.) – 40 мг (мг); Екстракт кориці коров'ячої (Ulmus campestris L.) – 40 мг (мг); Екстракт листя андрографісу (Andrographis paniculata) – 40 мг (мг); Екстракт кореня аїлепсію (Achyrocline satureioides) – 20 мг (мг); Екстракт кореня маршангу (Dioscorea alata L.) – 15 мг (мг); Рутин – 10 мг (мг); **ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНІ:** Лактоза моногідрат, вода очищена.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ВІДО ЗАСТОСУВАННЯ: СИНУВІТ рекомендований як додаткова терапія в комплексному лікуванні риносинуситу та риніту з метою поліпшення нормального функціонування слизової дихальної системи, при комплексному лікуванні пазухових синуситів; при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, при бронхітах та при плануваних застосуваннях серйозних лікарських засобів дихальної та імунної системи.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА РЕКОМЕНДОВАНА ДОВОБА ДОЗА: Жовчені дорослим та дітям віком від 12 років по 1-2 капсули на добу після їди протягом 14 днів. Тривалість курсу лікування – від 7 до 14 днів або за рекомендацією лікаря.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Не є лікарським засобом.

ФОРМА ВІПУСКАЮ: капсули. **УМОВИ ЗЕРПАННЯ:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С та недоступному для дітей місці.

НАЙМЕНШОВАННЯ ТА ІНСТРУКЦІЇ: ДІЯ ВІВАЛРІН ФАРМА, Україна, 04135, Київська область, м. Баво, Світлозарічний р. н., с. Чинак, вул. Дружби народів, 40; Е-пошта: info@vivalrin.com, Т.У. 10 4 280-009-508(201); Інформація про лікарські засоби знаходиться на сайті: www.vivalrin.com

Vivalrin | www.vivalrin.com
pharma | Мистецтво творити здоров'я
www.vivalrin.com

С.О. Крамарьов, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ



С.О. Крамарьов

Актуальні вірусні інфекції: можливості та перспективи лікування

Сучасні епідеміологічні спостереження свідчать про те, що масові спалахи інфекційних хвороб значно почастишали. Якщо раніше пандемії виникали в середньому раз на 40 років, то за 23 роки XXI ст. людство вже зустрілося із двома широкомасштабними спалахами: пандемією грипу А (H1N1) у 2009 році та пандемією коронавірусної інфекції (SARS-CoV-2) у 2020 році. За даними лондонської компанії Airfinity Ltd., яка займається прогнозуванням здоров'я, імовірність того, що пандемія (так само смертоносна, як і COVID-19) може виникнути в наступному десятилітті становить 27,5%. Серйозною загрозою для громадської охорони здоров'я, за даними спеціалістів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є віруси Ебола, Марбург, Ласса, Ніпа і Зіка через їхній епідемічний потенціал, але не можна забувати і про інфекції, що вважаються контрольованими.

Епідеміологічні показники контрольованих інфекцій в Україні та світі

Чому ж інфекції, які надійно керуються засобами імунопрофілактики та вакцинаціями, можуть спричинити спалахи? За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, виконання обсягів щеплень в Україні в 2022 році складало ≈70% (БЦЖ-1 – 71,0%, Поліо-3 (до року) – 68,9%, АКДП-3 (до року) – 72,9%, гепатит 3 (до року) – 62,4%; КПК-2 – 69,1%). Відомо, що для запобігання виникненню епідемій та спалахів інфекційних хвороб охоплення вакцинаціями має становити не менше 95%. Саме тому прогнозованими є нові спалахи інфекційних хвороб, наприклад кору, які виникають з періодичністю 5-6 років через те, що охоплення щепленнями за весь час спостережень не досягає необхідного рівня.

Останній спалах кору в Україні спостерігався в 2018-2019 роках і зараз ми входимо в період нового спалаху кору. Наразі відомо

про випадки захворювання у Волинській, Тернопільській, Львівській та Чернівецькій областях – потроху кір набирає оберти; не виключено, що в 2024 році ми побачимо нове зростання захворюваності.

Слід зауважити, що це проблема не лише нашої країни, а й усього світу. Агентство з безпеки в галузі охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) попередило, що в Лондоні через низький рівень вакцинації кількість випадків кору може досягти десятків тисяч. Математичні розрахунки показують, що спалах може урадити 40-160 тис. осіб. Охоплення щепленням від кору, епідемічного паротиту (більш відомого як свинка) та краснухи (MMR) у Великій Британії знаходиться на найнижчому рівні за десятиліття: приблизно кожна десята дитина не захищена на час вступу до початкової школи.

Кір: особливості перебігу та лікування

За даними ВООЗ, у світі останніми роками захворюваність на кір зросла в 4 рази,

а це дуже небезпечна інфекція. По-перше, сам собою вірус кору проявляє імуносупресивну дію, тому на тлі кору виникають різноманітні вторинні бактеріальні ускладнення, як-от пневмонії, тощо. В попередніх дослідженнях учені визначили, що впродовж 6-12 міс після перенесеного кору в людей спостерігається зниження навіть поствакцинального імунітету та імунітету після перенесених інфекційних захворювань, а це свідчить про те, що вірус кору знижує імунну відповідь. По-друге, вірус має нейротропні властивості, може зумовлювати неврологічні ускладнення, найтяжчим з яких є коровий енцефаліт.

Можливостей лікування захворювання небагато, противірусних препаратів у світі не створено; сучасні рекомендації складаються із призначення симптоматичної терапії та вітаміну А, оскільки його дефіцит пов'язаний з тяжким перебігом захворювання. Спеціалісти ВООЗ рекомендують призначення вітаміну А всім дітям із діагнозом кору (незалежно від країни їхнього проживання) в дозуванні, відповідному до їхнього віку:

- ✓ немовлята віком <6 міс – 50000 МО/день протягом 2 днів;
- ✓ віком 6-11 міс – 100000 МО/день упродовж 2 днів;
- ✓ віком >1 року – 200000 МО/день протягом 2 днів.

Вітряна віспа

Вітряна віспа також є контрольованим захворюванням. Імунопрофілактика вітряної віспи внесена в календар щеплень у багатьох країнах світу. В Україні вакцина проти цього захворювання зареєстрована, але внесена в Національний календар щеплень як рекомендована, тому охоплення вакцинацією проти вітряної віспи є дуже низьким. За оцінками, щороку в Україні реєструють від 103000 до 200000 випадків вітряної віспи. Наприклад, за даними Центру громадського здоров'я України, в 2019 році діагностовано 113328 випадків, серед них 100196 – серед дітей віком до 17 років.

Вірус вітряної віспи має нейротропні властивості – уражає нервову систему, здатен

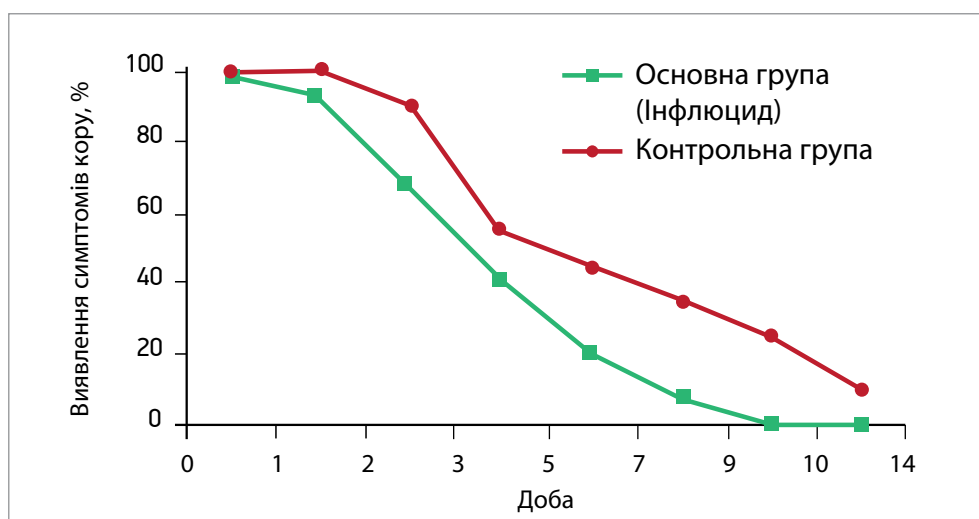


Рис. 1. Кількість дітей, у яких зберігався катаральний синдром при різних методах лікування кору

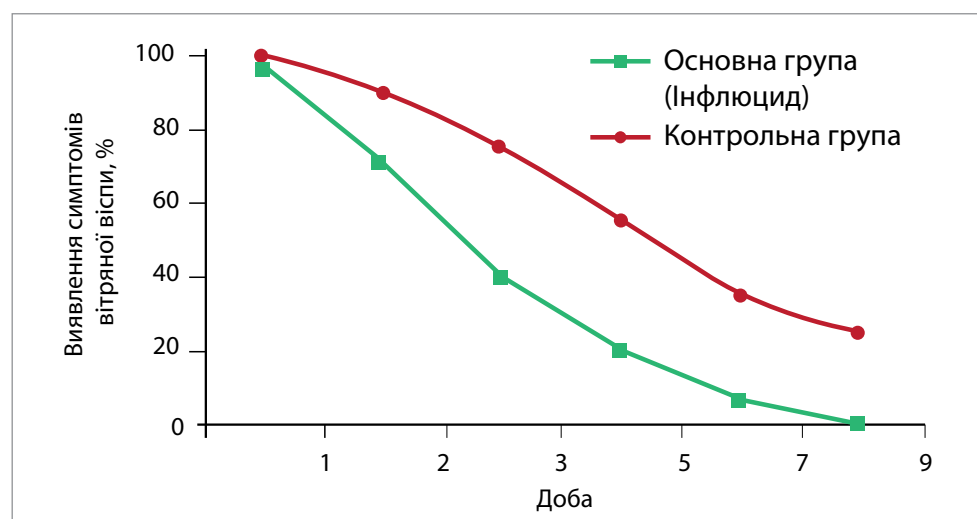


Рис. 2. Тривалість екзантеми при різних методах лікування вітряної віспи

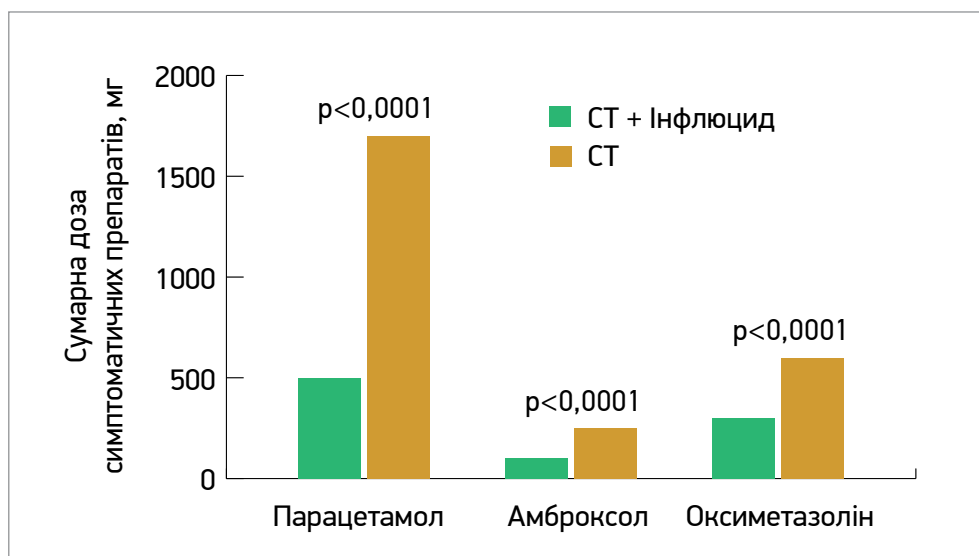


Рис. 3. Сумарна доза отриманих учасниками симптоматичних препаратів

Примітка: СТ – симптоматична терапія.

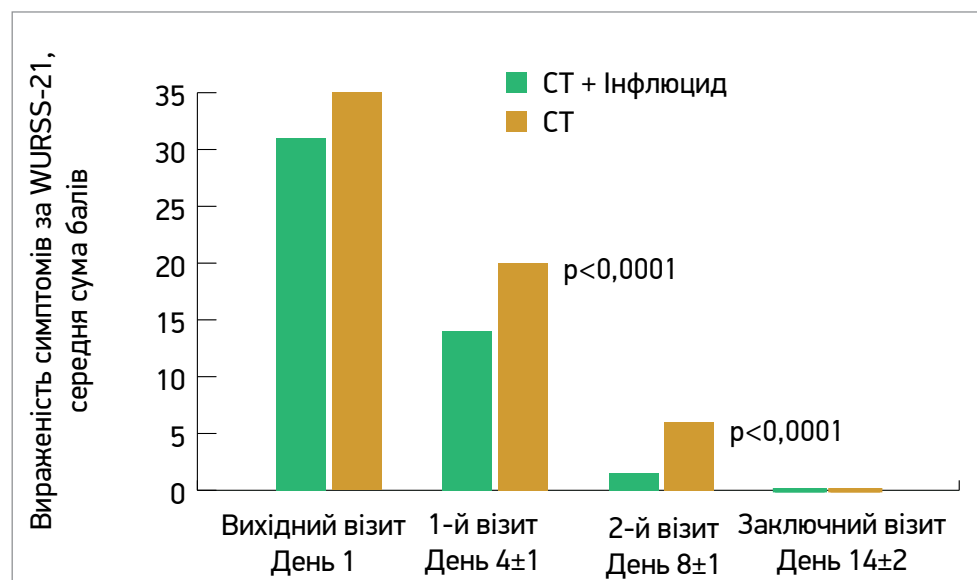


Рис. 4. Тривалість симптомів ГРВІ при різних методах лікування

спричиняти мозочкову атаксію та вітряночний енцефаліт. Можливе виникнення вторинних бактеріальних ускладнень. На відміну від вірусу кору вірус вітряної віспи не є імуносупресором, але пухирці, що є типовим елементом захворювання, можуть бути вхідними воротами для вторинної інфекції; на місці їхнього розташування можуть виникати бактеріальні ускладнення шкіри та слизових оболонок – стоматити, піодермія, флегмони.

На відміну від кору в спеціалістів існують підходи до лікування вітряної віспи. В сучасних рекомендаціях із лікування цієї патології (CDC, AAP, 2018) передбачено застосування ацикловіру та валацикловіру:

- ✓ в разі тяжких, ускладнених форм захворювання;
- ✓ здоровим людям віком >12 років;
- ✓ особам із хронічними шкірними чи легеневиими захворюваннями;
- ✓ людям, які отримують тривалу терапію саліцилатами;
- ✓ особам, котрі проходять нетривалі, з перервами чи аерозольні курси кортикостероїдів;
- ✓ при повторних внутрішньосімейних випадках захворювання;
- ✓ вагітним (особливо в II та III триместрах);
- ✓ пацієнтам з імунодефіцитами.

Застосування противірусного засобу при лікуванні кору та вітряної віспи в дітей (власне дослідження)

На базі клініки дитячих інфекцій в м. Києві була досліджена ефективність лікарського засобу Інфлюцид (схвалені показання – «Профілактика і лікування грипоподібних інфекцій, що супроводжуються лихоманкою, та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій, підтримувальне лікування грипу») в разі кору та вітряної віспи. Так, дітей, що хворіли на кір, рандомізували на 2 групи. Пацієнтам 1-ї (основної) групи на тлі базисної терапії призначали Інфлюцид, а діти із 2-ї (контрольної) групи отримували лише базисну терапію. Під час оцінки стану хворих помітили, що в дітей 1-ї групи лихоманка тривала на 2,8 дня менше.

Характерний симптом кору – запалення слизових оболонок (не лише дихальних шляхів, а й шлунково-кишкового тракту). Тривалість цього запалення має критичне значення в ефективності лікування кору. На тлі базисної терапії з додаванням Інфлюциду тривалість проявів катарального синдрому була на 5,4 доби меншою (рис. 1).

В разі призначення препарату, що досліджувався, при лікуванні вітряної віспи були отримані аналогічні результати. В дітей, котрі отримували комплексне лікування з Інфлюцидом, спостерігалось скорочення тривалості лихоманки на 3,2 доби та екзантематозного періоду на 2,6 доби (рис. 2).

Складнощі в лікуванні COVID-19, грипу та інших ГРВІ в дітей

Під час лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) спеціалісти мають низку проблем. Так, у дітей використання противірусних препаратів прямої дії обмежується віком (наприклад, занамівір дозволено використовувати із 6 років, балоксавіру марбоксил – із 12 років, фавіпіравір, молнупіравір – із 18 років, паксловід – із 12 років). Ремдесивір призначений тільки для парентерального введення. Слід відзначити, що парентеральне застосування цього препарату в амбулаторних умовах є обмеженим.

Широке застосування римантадину обмежується вузьким спектром противірусної активності (тільки вірус грипу А) та майже тотальною резистентністю вірусу грипу до препарату. Спеціалісти ВООЗ повідомляють про наявність

резистентності вірусу грипу А (H1N1) і до інших противірусних препаратів, зокрема до озельтамівіру.

Для лікування інших ГРВІ на сьогодні немає противірусних препаратів. Відомо, що в організмі людини першою лінією захисту при цих інфекціях є інтерферони, тому перспективними можуть бути препарати, що активують їхню продукцію. В експериментальних дослідженнях Інфлюциду *in vivo* та *in vitro* було доведено, що цей препарат проявляє інтерферон-індукувальну активність. Так, при введенні препарату лабораторним тваринам титри інтерферону в їхній крові збільшувалися впродовж перших 2 діб пропорційно дозі препарату. В іншому багатоцентровому клінічному дослідженні (Thinesse-Mallwitz M. et al., 2015) вчені оцінювали вплив прийому препарату Інфлюцид на перебіг ГРВІ. Учасниками роботи стали 523 пацієнти з респіраторними захворюваннями (віковий діапазон від 1 до 65 років), які отримували

тільки стандартне лікування (контрольна група) чи стандартне лікування + Інфлюцид (основна група). Симптоми захворювання оцінювалися за допомогою опитувальника Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 (WURSS-21). Основним показником результату вважалася відповідь на 4-й день, визначена як відсутність лихоманки та відсутність або дуже легкий

ступінь симптомів захворювання. Виявилось, що частота відповіді на 4-й день становила 15,4% в основній групі та 6,7% у контрольній. Крім того, вчені зробили висновок, що пацієнти з основної групи використовували менше симптоматичних препаратів, при цьому полегшення симптомів у них відбувалося на 1-2 дні раніше ($p < 0,0001$) (рис. 3, 4).

ВИСНОВКИ

- 1 В Україні нині має місце недостатнє охоплення профілактичними щепленнями дітей, що створює ризик виникнення спалахів вакцинокерованих інфекцій (кір, дифтерія, поліомієліт).
- 2 Терапевтичні можливості при лікуванні дітей з кором, вітряною віспою та ГРВІ є обмеженими як наявними препаратами, так і віковими застереженнями.
- 3 Використання Інфлюциду через його інтерферон-індукувальну активність може полегшувати тяжкість перебігу кору, вітряної віспи та ГРВІ, скорочувати тривалість захворювання та зменшувати використання засобів симптоматичної терапії.

Інфлюцид

ПОСИЛЮЄ ЗАХИСТ ЗДОРОВИХ КЛІТИН

При респіраторних вірусних інфекціях

Influcid®

Для лікування та профілактики застудних захворювань

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Є протипоказання та побічні реакції. Інфлюцид таблетки: РП UA/6740/01/01, необмежений термін дії з 08.11.2017. Виробник: Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмБХ & Ко. КГ або Др. Густав Кляйн ГмБХ & Ко. КГ. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуца-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03. Німеччина Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу Інфлюцид, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: rpharmacovigilance-ua@alpenpharma.com

Цинабсин у лікуванні пацієнтів із гострим та хронічним риносинуситом

Пацієнти з риносинуситами (РС) складають $\approx 30\%$ усіх хворих оториноларингологічного профілю, причому їхня кількість продовжує зростати через тенденцію до ослаблення місцевого та системного імунітету популяції світу, збільшення кількості випадків алергічних реакцій та наростання резистентності мікроорганізмів. Основними клінічними ознаками РС є утруднене носове дихання, виділення з носа та головний біль, які значно знижують якість життя пацієнтів. Окрім того, РС може спричиняти орбітальні та внутрішньочерепні ускладнення, погіршувати функцію нижніх відділів дихальної системи та несприятливо впливати на стан серцево-судинної системи.

Риногенний РС має поліетіологічне походження та широкий спектр клінічних проявів. У більшості випадків РС виникає унаслідок гострої респіраторної вірусної інфекції на тлі порушеної імунної відповіді, змін реологічних властивостей назального секрету, розладів мукоциліарного кліренсу та набряку слизової оболонки носа. Перелічені чинники погіршують дренажування приносних пазух.

Призначення різнопланових медичних засобів у більшості випадків не лише не забезпечує ефективного лікування РС, а ще й супроводжується несприятливими побічними явищами, особливо у випадку тривалого застосування.

Лікування РС сприяє усуненню секреторного застою в приносних пазухах

і відновленню мукоциліарного кліренсу. Однією з можливостей терапії РС є неіндивідуалізоване гомеопатичне лікування (НІГЛ). НІГЛ активує саморегульовальні механізми організму, дозволяючи йому ефективно протистояти низці гострих і хронічних захворювань. Ефективність НІГЛ при оториноларингологічних хворобах була багаторазово продемонстрована в клінічних дослідженнях, включаючи рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані та контрольовані постмаркетингові дослідження. Мета-аналіз Н.І. Кім і співавт. (2006) включав 12 досліджень за участю пацієнтів із хворобами верхніх відділів дихальних шляхів, у 11 з яких було встановлено перевагу НІГЛ. У сучаснішому метааналізі

вивчалися 75 рандомізованих клінічних досліджень за участю пацієнтів із 48 різними клінічними станами. Дослідження, які включали конкретні кількісні дані, також підтвердили ефективність НІГЛ (Mathie R.T. et al., 2019).

Загалом лікування РС може бути успішним лише за умови терапевтичного впливу на всі ланки патологічного процесу. Зазвичай призначається перелік етіотропних, патогенетичних і симптоматичних засобів, однак більшість із них нездатна впливати на всі прояви хвороби та складники патогенезу, забезпечуючи лише частковий ефект.

Мета дослідження R. Benchev і D. Vicheva (2023) – вивчення ефективності лікування гострого чи загострення хронічного РС за допомогою НІГЛ із використанням препарату Цинабсин (Alpen Pharma AG, Німеччина). Їхнє неінтервенційне багатоцентрове проспективне дослідження включало 204 пацієнтів, 4 із яких згодом виключили згідно з критеріями виключення, а 20 – виключені з оцінки результатів дослідження через прийом супутньої фармакотерапії (глюкокортикостероїдів, фторхінолонів, місцевих антибіотиків, інгібіторів протонної помпи, антигістамінних засобів, гіалуронової кислоти). Таким чином, 180 пацієнтів лікувались лише Цинабсином, і це є основою проведених статистичних оцінок.

Цинабсин – комбінований засіб, який містить Cinnabaris D3 25,0 мг, Hydrastis D3 25,0 мг, Kalium bichromicum D3 25,0 мг та Echinacea D1 25,0 мг. Cinnabaris, Hydrastis і Kalium bichromicum сприяють зменшенню набряку слизових оболонок, покращують носове дихання, знижують секрецію слизу та інтенсивність відчуття тиску в ділянці голови, а Echinacea посилює власні захисні властивості організму. В дослідженні Цинабсин призначався сублінгвально; в гострому періоді (3 дні) діти віком 6-12 років отримували 1 таблетку 1 р/1-2 год, 6 таблеток/добу, а діти віком >12 років і дорослі – 1 таблетку 1 р/1 год, 12 таблеток/добу, після гострого періоду (із 4-го по 14-й день) – по 1-2 таблетки 3 р/добу.

Під час кожного візиту оцінювалися 5 основних симптомів РС: головний біль, відчуття болю або тиску в ділянці обличчя (при натисканні на верхньощелепну пазуху), закладеність носа (утруднення носового дихання), виділення з носа та фарингеальне (постназальне)

стікання слизу. Оцінка проводилася за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Пацієнти також заповнювали опитувальник щодо стану здоров'я, а стан слизової оболонки носа оцінювався за результатами риноскопії. Первинні кінцеві точки: загальна оцінка 5 основних симптомів РС на 1-й, 3-й та 14-й день, а також оцінка зменшення набряку, гіперемії, виділення секрету, вторинною – динаміка типових симптомів РС.

При кожному з візитів дослідження спостерігалось зменшення сумарної оцінки 5 основних симптомів РС (рис. 1). Що тривалішим було лікування, то вираженішим виявлялося покращення: так, відмінність між оцінкою на 3-му та 2-му візитах була більшою, ніж між оцінкою на 2-му та 1-му візитах.

Лікування Цинабсином асоціювалося зі зменшенням набряку; при застосуванні цього засобу відносний ризик (ВР) набряку становив 0,83 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,89). Оцінка динаміки набряку свідчить про позитивний вплив Цинабсину на цей симптом РС. Під час 4-го візиту майже в половині пацієнтів набряк був відсутнім (рис. 2).

Аналогічно під час 4-го візиту майже в 60% пролікованих Цинабсином пацієнтів була відсутня гіперемія слизової оболонки носової порожнини. ВР гіперемії на тлі застосування Цинабсину склав 0,85 (95% ДІ 0,80-0,91), а ВР виділення носового секрету – 0,70 (95% ДІ 0,63-0,77). Отже, Цинабсин зменшував інтенсивність назальної секреції, а також вираженість гіперемії та набряку слизової оболонки носа.

Оцінка вторинних кінцевих точок за ВАШ виявила статистично достовірне зниження вираженості всіх симптомів РС (головного болю або болю в ділянці обличчя, болю при натисканні в ділянці верхньощелепної приносної пазухи, закладеності носа, виділень з носа та постназального стікання) на тлі застосування Цинабсину. Динаміка зниження інтенсивності головного болю представлена на рисунку 3. При 1-му візиті оцінка цього симптому за ВАШ складала $2,52 \pm 0,19$ бала, а при 4-му – лише $1,05 \pm 0,08$.

Аналогічні тенденції спостерігалися і для болю в ділянці обличчя та болю при натисканні на верхньощелепну приносну пазуху, а також для закладеності носа (рис. 4). Під

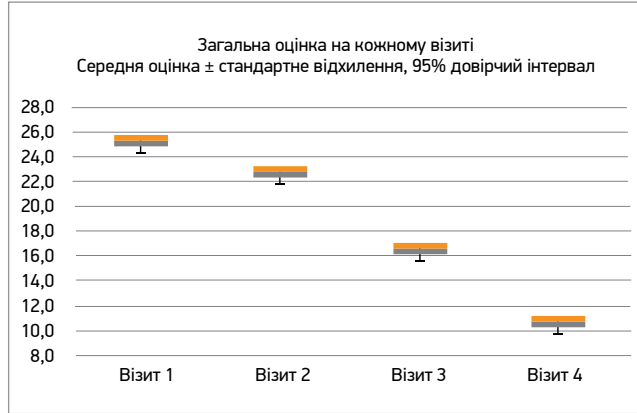


Рис. 1. Загальна оцінка 5 основних симптомів РС

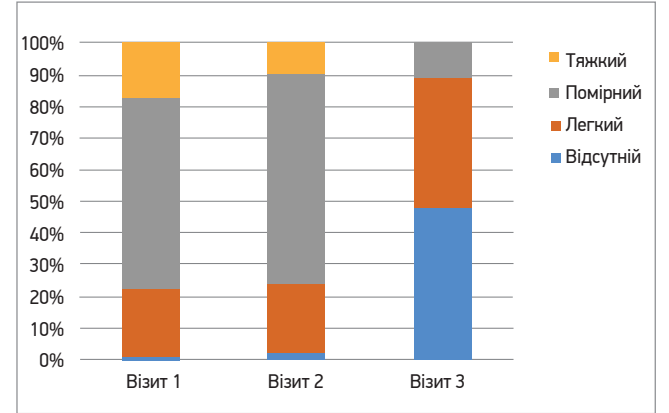


Рис. 2. Оцінка тяжкості набряку

ЦИНАБСИН СТВОРЕНИЙ САМЕ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСІТІВ!



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



ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ



¹ Переможець в номінації «Препарат від нежитю» у 2020 та 2021 роках в рамках Всеукраїнського національного проекту «Українська народна премія»
² Левецька С.А. Використання Цинабсину в лікуванні і профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. ЖУНГ. 2018. 5-С. 57-62.
³ Friese KH, Zabolotny DI. [Homeopathy in acute rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy]. HNO. 2007;55(4):271-277. doi:10.1007/s00106-006-9480-x.
 3. Безшалочний СБ, Подовжий ОГ, Лобурець ВВ. Застосування препарату «Цинабсин» у лікуванні хворих на риносинусит. Ринологія. 2006. 2. 24-29.
 Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. РП ЦА/6790/01/01, необмежений термін дії з 08.08.2017. Ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу тири ніж застосовувати або призначати препарат. З протипоказання та побічні реакції. Звертатися у місця недоступних для дітей. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції (або маєте запитання стосовно медичної інформації /або скарги на якість лікарського засобу Цинабсин, будь ласка, надіслайте листа на електронну адресу: rpharmacovigilance-ua@alpenpharma.com. Виробник: Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ / Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцаймттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» [Alpen Pharma AG], Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПАТ «Натурфарм», вул. Лісова, 30а, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075, телефон: (044) 401-61-63.

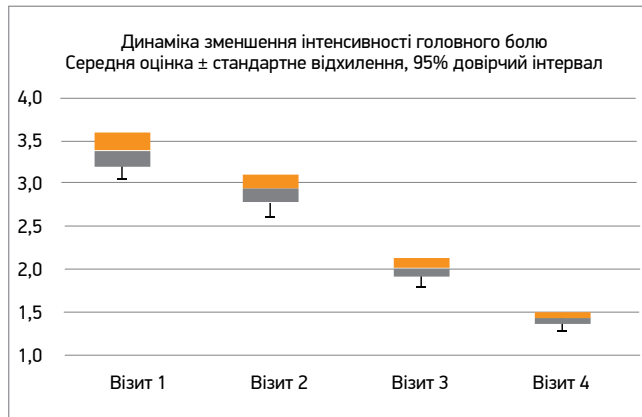


Рис. 3. Зменшення інтенсивності головного болю за ВАШ на тлі прийому Цинабсину

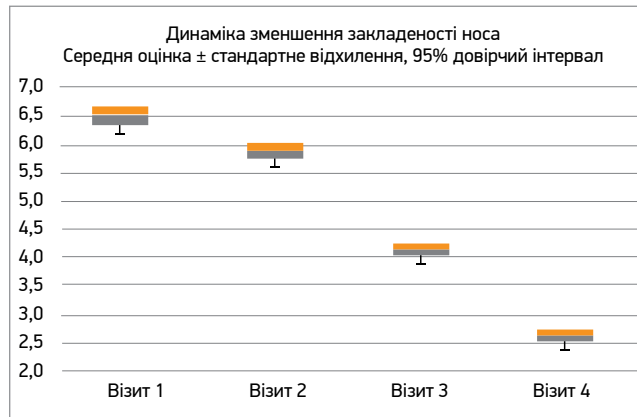


Рис. 4. Зменшення закладеності носа за ВАШ на тлі прийому Цинабсину

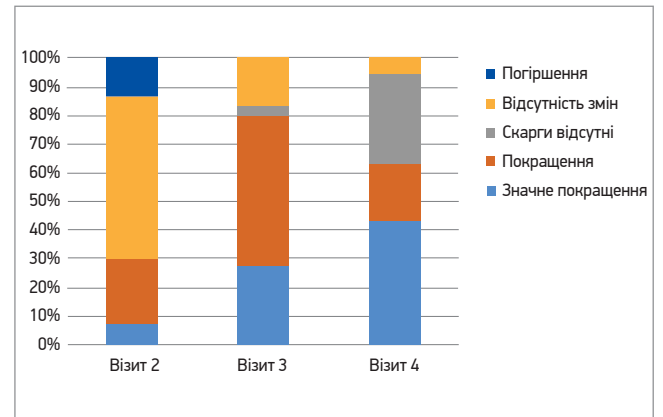


Рис. 5. Оцінка стану здоров'я пацієнтів

час 1-го візиту оцінка закладеності носа складала $2,03 \pm 0,15$ бала, а під час 4-го – $1,57 \pm 0,12$ бала ($p < 0,05$). Для пост-назального (фарингеального) стікання ці показники становили $2,77 \pm 0,21$ бала та $1,49 \pm 0,11$ бала відповідно ($p < 0,05$).

Найвираженішими покращеннями внаслідок застосування Цинабсину виявилися зменшення закладеності та виділень з носа; інтенсивність головного болю та болю в ділянці обличчя зменшувалися повільніше.

Цікавими є результати опитування пацієнтів щодо стану здоров'я. Хороший стан здоров'я («значне покращення», «покращення», «скарги відсутні») під час 2-го візиту спостерігався в 29,4% учасників, під час 3-го – у 82,2%, а під час 4-го – у 93,9% (рис. 5).

Переносимість препарату оцінили як дуже хорошу 99,4% учасників. У 1 пацієнта відзначалося підвищення температури, не пов'язане із прийомом препарату.

Отже, застосування Цинабсину зумовлювало зниження вираженості основних симптомів РС, яке підтверджувалося при кожному візиті. Для всіх вторинних кінцевих точок спостерігалася статистично достовірна тенденція до покращення. Цинабсин зменшував набряк і гіперемію слизової оболонки носа, а також вираженість назальної секреції. З усіх симптомів РС найвираженішим був вплив на закладеність та виділення з носа. Важливо, що суб'єктивна оцінка свого стану самими пацієнтами майже завжди достовірно корелювала з результатами об'єктивного обстеження, проведеного дослідниками. На момент 4-го візиту лікування Цинабсином було ефективним у 93,9% учасників, а переносимість препарату виявилася дуже хорошою в 99,4% пацієнтів. Прихильність до Цинабсину склала 100%.

Friese K.H. та співавт. (2007) виявили зменшення вираженості симптомів

гострого РС на тлі 7-денного лікування Цинабсином із $12,1 \pm 1,6$ до $5,9 \pm 2,0$ бала; натомість у групі плацебо оцінка зменшилася з $11,7 \pm 1,6$ лише до $11,0 \pm 2,9$ бала ($p < 0,0001$). Отже, ефективність комплексного лікарського засобу Цинабсин доведена в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні з якісним дизайном та високим рівнем доказовості 1b за сучасними стандартами доказової медицини і достовірно не є плацебо-ефектом, яким іноді намагаються пояснити дію гомеопатичних засобів. Висока ефективність і хороша переносимість Цинабсину були отримані й в інших клінічних дослідженнях та підтверджені багаторічним успішним досвідом застосування в різних країнах (у тому числі в країнах ЄС), а також в експериментальному випробуванні, яке виявило модулювальний вплив цього засобу на імунну систему,

що проявлялось активацією проти-запальних механізмів і позитивним впливом на противірусні механізми (Melnikov O.F. et al., 2019).

Висновки

Висока терапевтична ефективність, хороша переносимість і відмінна безпека обумовлюють доцільність застосування Цинабсину в лікуванні гострого чи загострень хронічного РС. Цинабсин знижує вираженість усіх основних симптомів РС як за суб'єктивною оцінкою пацієнтів, так і відповідно до даних об'єктивного обстеження.

За матеріалами: Benchev R., Vicheva D. Treatment with Cinnabsin in patients with acute and exacerbated chronic rhinosinusitis. *Romanian Journal of Rhinology* 2023; 13: 165-181. doi: 10.2478/rjr-2023-0025.

Підготувала Лариса Стрільчук

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Візуальний симулятор дозволяє людям із порушеннями зору бачити

В результаті співпраці з колегами з Інституту Дондерса дослідники з Нідерландського інституту неврології розробили симулятор, який допомагає незрячим пацієнтам. Цей інструмент доступний для всіх учених та офтальмологів і пропонує зацікавленим зрозуміти майбутні перспективи. Слепота уражає ≈ 40 млн людей у всьому світі; очікується, що вона набуде більшої поширеності найближчими роками. Пацієнтів з ушкодженням зорової системи можна умовно розподілити на дві групи: тих, у кого ушкодження міститься перед фоторецепторами сітківки чи безпосередньо в них, і тих, у кого воно розташоване глибше в зоровій системі.

Останнім часом для першої групи хворих розроблено різні ретинальні протези; зараз проводяться клінічні випробування. Пацієнти із другої групи поки що не мають жодних варіантів медичної допомоги. Потенційним рішенням для них є стимуляція кори головного мозку. Шляхом імплантації електродів до зорової кори головного мозку та стимуляції навколишньої тканини слабкими електричними струмами можна генерувати крихітні точки світла, відомі як фосфени. Фосфен – зорове відчуття, що виникає у людини без впливу світла на око. За таких умов людина сприймає точки, що світяться, або фігури, які з'являються самостійно в темряві. Новий протез перетворює сигнал камери на електричну стимуляцію кори головного мозку, отже, саме так він обходить ділянку ураженої зорової системи та забезпечує певну форму зору.

Щоб зробити моделювання реалістичнішим, учені опрацювали значну кількість літератури, створили та перевірили різні моделі. Виявилось, що точки значно відрізняються за формою та розміром (залежно від параметрів, які використовуються під час стимуляції). Наприклад, якщо збільшити силу струму, стимуляція в мозку поширяться далі, уразить більше нейронів, отже, забезпечить більшу яскраву пляму. Розташування електрода також визначає розмір точок. Симулятор зараз використовується для досліджень у Неймегені, де вивчають вплив рухів очей на сприйняття фосфенів. Своєю роботою вчені сподівалися запропонувати іншим дослідникам можливість також використовувати створену симуляцію. Симулятор загальнодоступний для всіх із можливістю внесення коригувань у разі потреби. Люди можуть перевірити роботу симулятора за допомогою окулярів VR. Можна навіть оптимізувати

моделювання з використанням штучного інтелекту, який визначає необхідну стимуляцію для конкретного зображення.

Джерело: <https://elifesciences.org/articles/85812>

Виготовлення штучних очних яблук за допомогою 3D-друку

Команда біомедичних та офтальмологічних дослідників із декількох європейських установ, працюючи із фахівцями з комп'ютерної графіки, розробила техніку 3D-друку штучних очних яблук, яка є швидшою, точнішою та дешевшою, ніж традиційні методи виготовлення протезів. Їхня наукова робота опублікована в журналі *Nature Communications*. Деякі люди втрачають око через хворобу чи травму, що залишає порожню очну ямку. Крім втрати зору на одне око, таким пацієнтам доводиться вирішувати естетичну проблему: носити пов'язку на оці або вставляти штучне око.

Виготовлення штучного ока передбачає формування певної кількості поліметилметакрилату під індивідуальну форму очного яблука. Після цього протез фарбують і полірують. Процес триває ≈ 8 год і може бути дорогим. Неправильне штучне око може зумовлювати дискомфорт або спотворити зовнішність людини. В новій спробі дослідницька група застосувала 3D-друк до процесу, зробивши його набагато швидшим, дешевшим і легшим. Порівняно з нинішнім ручним процесом новий підхід потребує у 5 разів менше праці окуліста.

Робота включала спочатку пошук матеріалу з метою використання як підкладки для принтера; дослідники обрали схожий на поліметилметакрилат. Потім використали оптичну когерентну томографію для сканування порожньої очниці. Після цього ввели результати до програми, яка використовувала комп'ютерне моделювання для точнішого представлення як очниці, так і того, як нове очне яблуко взаємодіятиме з повіками пацієнта. Останнім етапом був друк штучного ока. Після цього протез відполірували, промили в ультразвуковій ванні та перевірили, аби переконалися, що він не є токсичним для пацієнта.

Наразі команда вчених створила 10 пробних штучних очних яблук для 10 пацієнтів. 8 із них повідомили про успішний вигляд і відчуття, а 2 зазначили, що очні яблука не зовсім добре підійшли. Потрібна додаткова робота, але науковці впевнені, що вони знайшли кращий спосіб виробництва штучних очних яблук.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-45345-5>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com

<https://health-ua.com>

Сучасні можливості корекції мітохондріальної дисфункції: у фокусі — біорегуляційні енерготропи

Протягом останніх років лікарі різноманітних спеціальностей приділяють багато уваги мітохондріям – ключовим органелам людської клітини, які відповідають за продукування клітинної енергії. Нині панує думка, що порушення функції мітохондрій може спричинити розвиток різноманітних захворювань (як генетичної, так і хронічної патології), а також деяких патологічних станів.

Саме дисфункція мітохондрій визнана однією з характерних ознак старіння [8] і різноманітних хронічних захворювань, у т. ч. нейродегенеративної патології (хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гантінгтона, бічний аміотрофічний склероз) [6], ендотеліальної дисфункції [12] та різноманітних серцево-судинних захворювань – атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда [3, 4], фібриляції передсердь [2, 10], метаболічного синдрому, захворювання печінки, асоційованого з метаболічними розладами [16]. Виникнення цукрового діабету [15], ожиріння, недостатності яєчників [8], остеопорозу [7], порушення антиоксидантного захисту, розвиток неопластичної патології [15] також пов'язують з мітохондріальною дисфункцією. Навіть нейроповедінкові та психіатричні захворювання (розлади аутистичного спектра, шизофренія, біполярні й афективні розлади), в т. ч. синдром хронічної втоми, синдром війни в Перській затоці визнані асоційованими з дисфункцією мітохондрій [11]. Згідно з домінуючим ставленням ефективність лікування всіх вищезазначених захворювань може бути поліпшена завдяки покращенню функціональної активності мітохондрій [6, 8-10].

Молекулярні основи мітохондріальної дисфункції: тисно про сучасні погляди

Завдяки електронній мікроскопії стало відомо, що мітохондрії надходять до клітини завдяки транспорту через клітинну мембрану, а після проходження крізь цитоскелет вони фіксуються в окремих місцях: найбільшу щільність мітохондрій спостерігають перинуклеарно та поблизу ендоплазматичного ретикулулу [5]. Мітохондрії включено до складу спеціалізованих структурних доменів, відомих як мітохондрія – асоційовані мембрани. Фактично зазначені структурні домени забезпечують фізичний контакт між різноманітними клітинними органелами (ядро, лізосоми, ендоплазматичний ретикулум, апарат

Гольджі), які беруть участь у регуляції синтезу аденозин-5'-трифосфату (АТФ) (рис. 1).

Нині вважають, що мітохондріальна дисфункція виникає через декілька причин:

- недостатня кількість мітохондрій;
 - нездатність організму забезпечити мітохондрії необхідними субстратами для синтезу АТФ;
 - дисфункція власних мітохондріальних механізмів щодо забезпечення транспорту електронів і синтезу АТФ [5, 11].
- Кількість та функціональна активність мітохондрій у клітині може змінюватися:
- при руйнуванні та деградації мітохондрій, активність яких уже значно знизилася під впливом різноманітних факторів зовнішнього середовища;
 - за злиття компонентів мітохондрій із частково зниженою активністю з нешкодливими компонентами задля покращення загальної функції енергетичних станцій клітини;
 - під час утворення абсолютно нових мітохондрій [11].

Недостатня кількість вихідних субстратів значно обмежує здатність мітохондрій синтезувати такі високоенергетичні молекули, як АТФ: нестача метаболітів зумовлює неможливість відновлення нікотинамідаденіндинуклеотиду та унеможливує його подальшу трансформацію, фосфорилування аденозиндифосфату в АТФ [5, 11]. Внаслідок зазначених причин мітохондріальна дисфункція супроводжується зниженням ефективності внутрішньоклітинного транспорту електронів і спричиняє зниження синтезу високоенергетичних молекул, у т. ч. АТФ [11].

Крім забезпечення внутрішньоклітинного синтезу АТФ, установлені т. зв. позаклітинні ефекти мітохондріального функціонування, завдяки яким мітохондрії здатні впливати на активність центральної нервової системи, кишкової мікробіоти, імунної системи, метаболічні процеси [5]. Доведено, що мітохондрії беруть участь у різноманітних метаболічних процесах: гомеостазі заліза, кальцію, глюкози, лактату, ліпідів, антиоксидантний захист.

Саме тому наслідки мітохондріальної дисфункції проявляються на різноманітних рівнях і мають різні клінічні прояви (гастроінтестинальні, серцево-судинні, неврологічні, психіатричні, ендокринологічні, пухлинні тощо) та навіть провокують прискорення старіння [2-12].

Сучасні можливості біорегуляційної корекції мітохондріальної дисфункції

З метою відновлення функціональної активності мітохондрій нині застосовують різноманітні нефармакологічні та фармакологічні підходи, в т. ч. природні засоби – енерготропи [5]. Енерготропи – метаболічно активні засоби, які впливають на процеси енергетичного обміну, пов'язані з внутрішньоклітинними окислювальними механізмами анаеробного й аеробного окислення [17]. Дія енерготропних препаратів здійснюється здебільшого на рівні мітохондрій: вони сприяють окисленню пірувату до ацетил-КоА з подальшим окисненням останнього до вуглекислого газу, реокисленню відновленого коензиму Q ферментами електронно-транспортного ланцюга внутрішньої мітохондріальної мембрани, а також окисному дезамінуванню амінокислот з їхнім подальшим надходженням до циклу Кребса [17]. Доцільність застосування лікарських засобів для нівелювання мітохондріальної дисфункції та поліпшення перебігу різноманітних хронічних захворювань підтримує значна кількість вчених, вважаючи, що покращення функції мітохондрій сприятиме швидшому одужанню та/або покращенню стану хворих [6, 8-10].

Безперечно, з огляду на вищезазначені молекулярні реакції можна запропонувати значну кількість енерготропних препаратів, але найчастіше в клінічній практиці використовуються такі препарати, як вітаміни, мінерали, антиоксиданти, метаболіти, інгібітори та кофактори ферментів, мембранні фосфоліпіди. Біорегуляційні препарати можуть бути ідеальними енерготропами, адже вони містять значну кількість активних інгредієнтів; саме тому біорегуляційні засоби часто називають енерготропами (тобто дещо звужуючи вищевизначене поняття), а їхнє практичне застосування – енерготропною терапією.

Найвідомішими біорегуляційними енерготропами є комплексні засоби, які презентує у нашій країні компанія Neel під торговими назвами Глюксаль Композитум, Коензим Композитум, Убіхінон Композитум. Кожен вищезазначений препарат призначений для парентерального застосування та має ампульну форму випуску. Так, ампула Глюксаль Композитум містить 22 мг глюксалу D10 та 22 мг метилглюксалу D10 [18]. Впливаючи на глютамінну трансаміназу щавлевої кислоти, Глюксаль Композитум забезпечує активацію ферментів клітинного дихання та відновлення синтезу АТФ, сприяє виведенню токсинів із внутрішньоклітинного простору завдяки відновленню роботи ферментних систем [18]. Багатокомпонентний засіб Коензим Композитум містить декілька активних інгредієнтів, основними з яких є каталізatori циклу Кребса, коензим А, АТФ і вітаміни (рис. 2). Завдяки комбінованому мінеральному, рослинному складу

Коензим Композитум забезпечує активацію ферментних систем циклу Кребса, усуває гіпоксію тканин і сприяє виникненню метаболічного, антиоксидантного, дезінтоксикаційного ефектів [19]. До складу іншого багатокомпонентного енерготропа Убіхінон Композитум входять речовини, необхідні для відновлення активності різноманітних ферментних систем і клітинного дихання, в т. ч. убіхінон, коензим А, кислота аскорбінова, вітамін В₆, нікотинамід [20]. Отже, комбіноване застосування біорегуляційних енерготропів у нівелюванні мітохондріальної дисфункції можна вважати патогенетично обґрунтованим. Усі зазначені препарати вводять парентерально 1-3 р/тиж у вигляді внутрішньом'язових, підшкірних, внутрішньосерцевих ін'єкцій [18-20].

Ефективність та безпечність комбінованого і послідовного застосування енерготропів вивчалися в різноманітних експериментальних і клінічних дослідженнях. Призначення Убіхінону Композитум і Коензиму Композитум лабораторним тваринам сприяло покращенню мітохондріальної активності сперматозоїдів [1]. Введення великої рогатої худоби Убіхінону Композитум і Коензиму Композитум забезпечувало підвищення фертильності биків завдяки поліпшенню рухової активності сперматозоїдів без негативного впливу на їхню життєздатність, цілісність акросом, структуру хроматину [1].

Прикладом успішного застосування послідовної комплексної терапії енерготропами може бути клінічне дослідження, дизайн якого передбачав два етапи: на першому етапі, проведеному в умовах *in vitro*, досліджували вплив Коензиму Композитум, Убіхінону Композитум, Глюксалу Композитум, Траумелю на функціональну активність натуральних кілерів у здорових добровольців [14]; під час другого етапу, виконаного *in vivo*, зазначені препарати протягом 3 міс вводили хворим на прогресувальний рак різноманітних локалізацій з подальшим дослідженням функції натуральних кілерів. Черговість застосування енерготропів була такою: спочатку пацієнти отримували Убіхінон Композитум, згодом – Глюксаль Композитум, Траумель, а завершували лікування за допомогою Коензиму Композитум. Комбінована терапія зазначеними біорегуляційними енерготропами сприяла достовірному ($p < 0,05$) та значному підвищенню цитотоксичної активності натуральних кілерів як у здорових добровольців, так і в ракових хворих, що, на думку дослідників, стало результатом відновлення енергетичних запасів у цих клітинах [14].

Висновки

Мітохондріальна дисфункція супроводжує перебіг різноманітних захворювань та патофізіологічних станів. Комбіноване і послідовне застосування трьох біорегуляційних енерготропних засобів (Глюксаль Композитум, Коензим Композитум, Убіхінон Композитум) сприяє відновленню енергетичних запасів клітини, нівелюванню мітохондріальної дисфункції та поліпшенню стану хворих із різноманітною патологією [18-20].

Глюксаль Композитум рекомендується призначати як підтримувальну терапію при захворюваннях, перебіг яких асоційований з мітохондріальною дисфункцією (стенокардія, розсіяний склероз, склеродермія, м'язова дистрофія, онкологічні захворювання) [18]. Коензим Композитум доцільно вводити до складу комплексної терапії різноманітних гострих і хронічних захворювань, реконвалесценції після інфекційних захворювань, при фізичному та психічному виснаженні, порушенні засвоєння вітамінів [19], як і Убіхінон Композитум, котрий слід додавати до схем лікування з метою відновлення заблокованих ферментних систем та за порушення їхнього функціонування з метою стимуляції захисних механізмів [20]. Послідовне застосування зазначених біорегуляційних енерготропних засобів відповідає основним принципам біорегуляційної терапії та дозволяє вплинути на клітинну фазу патологічного процесу, відновивши внутрішньоклітинні запаси енергії та сприяючи швидшому відновленню клітинних функцій.

Список літератури знаходиться в редакції.

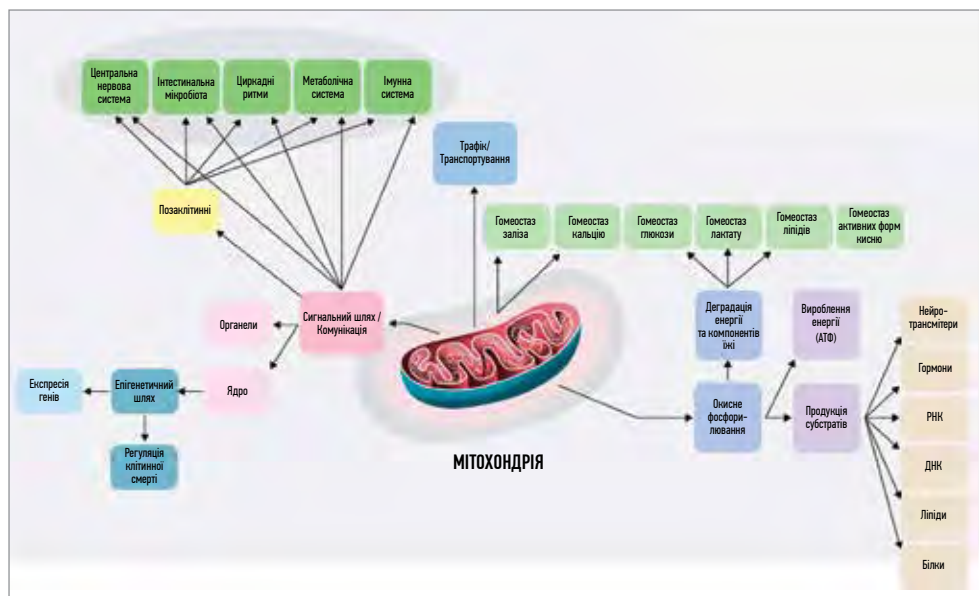


Рис. 1. Функції мітохондрій [5]



Рис. 2. Комбінована біорегуляційна енерготропна терапія та її складові [13]

Оптимізація лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій: етіотропна, патогенетична та симптоматична терапія

Гостра застуда – самообмежувальне захворювання верхніх дихальних шляхів. Застуда зазвичай має помірну тяжкість і виникає під дією низки вірусів різних родин (найчастіше – риновірусів). Основними симптомами застуди є біль у горлі, гострий кашель, чхання, закладеність та виділення з носа (рис. 1). Інкубаційний період застуди триває зазвичай 24-72 год, а сама хвороба – в межах 1 тиж. Застуда асоціюється зі значним економічним тягарем для суспільства через потребу у візитах до лікаря, витрати на фармакопрепарати і біодобавки та тимчасову непрацездатність (Al-Haddad M.S. et al., 2016).

Результати досліджень свідчать, що пацієнти нерідко лікують застуду самостійно за допомогою безрецептурних або рецептурних препаратів. Недостатні знання хворих про етіологію цього патологічного процесу зумовлюють застосування невідповідних медикаментів або тиск на лікаря з метою отримання бажаних препаратів, наприклад антибіотиків, які є неефективними при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ). Антибіотикотерапія застуди не лише спричиняє зайві витрати, а й сприяє розвитку антибіотикорезистентності основних патогенів (Al-Haddad M.S. et al., 2016).

У медичній літературі широко застосовується термін «застуда» (common cold), однак застуда є скоріше культурним поняттям, ніж клінічним діагнозом, оскільки зазвичай пацієнт сам установлює собі цей діагноз і лікується теж самостійно (Eccles R., 2013). Термін «застуда» використовується вже протягом декількох століть; його виникнення

пов'язано з гіпотезою, що симптоми цього стану зумовлені впливом холоду. Однак популярні хибні переконання про те, що застуда виникає після виходу на вулицю з мокрим волоссям, потрапляння під дощ або промочування ніг, розвіяли експериментальні дослідження, які не виявили впливу холоду на схильність до інфекцій. Але можлива така ситуація, коли субклінічна інфекція перетворюється на клінічно виражену під дією охолодження поверхні тіла. Цю ідею вперше висунули S. Mudd і S. Grant, які продемонстрували, що охолодження поверхні тіла спричиняє ішемію й охолодження глотки та мигдаликів, а це провокує рефлекторну вазоконстрикцію в ділянці епітелію дихальних шляхів із подальшим зниженням опору до інфекцій (Eccles R., 2023).

Наукове пояснення етіології застуди стало можливим лише в 1950-х рр., коли були відкриті риновіруси. Складний симптомокомплекс, відомий як застуда, можуть спричиняти



Рис. 1. Концепція застуди (за Eccles R., 2023)

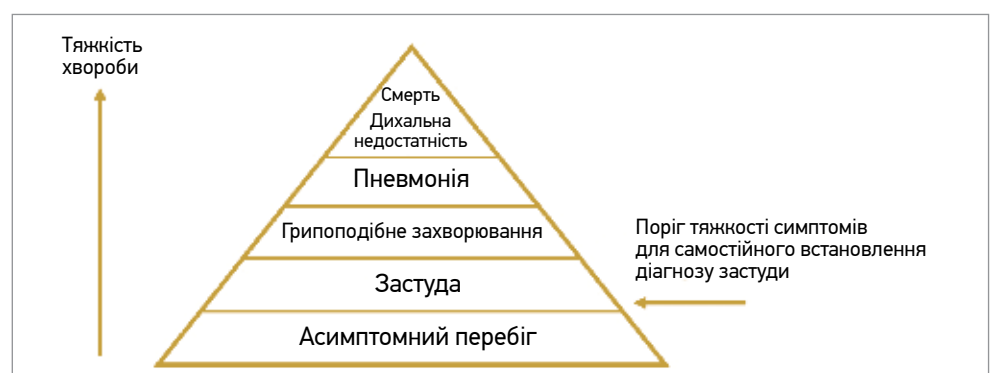


Рис. 2. Айсберг клінічних проявів ГРВІ (Eccles R., 2023)

всі відомі респіраторні віруси, а також віруси кори, ентеровіруси і навіть деякі бактерії (Eccles R., 2023). Цей симптомокомплекс є лише частиною т. зв. айсберга вірусних інфекцій (рис. 2).

Більшість ГРВІ – субклінічні або безсимптомні процеси, малопомітні для організму-господаря, імунна система якого долає вірус упродовж декількох днів. Зазвичай симптоми застуди локалізовані лише у верхніх дихальних шляхах; натомість грипоподібне захворювання передбачає наявність системних симптомів на кшталт гарячки, м'язових болів і загальної слабкості. За наявності несприятливих фонових факторів (літнього віку, незадовільного стану імунної системи, неправильного харчування) може виникати тяжке респіраторне захворювання – бронхіоліт чи пневмонія, здатні навіть зумовити смерть (Eccles R., 2023).

Фактори ризику розвитку ГРВІ – перебування в місцях підвищеного скупчення людей (у навчальних закладах, громадських місцях – кінотеатрах, театрах, супермаркетах, ресторанах тощо, а також транспорті),

висока соціальна активність, стрес, шкідливі звички (зловживання алкоголем, куріння), незадовільна якість сну, вітамінодефіцити. Певний вплив мають також стать і вік. Загалом чоловіки є схильнішими до тяжкого перебігу ГРВІ в дитячому / підлітковому та літньому віці; натомість у жінок фертильного віку (від пубертату до менопаузи) ризик тяжкої застуди є вищим, ніж у чоловіків (Eccles R., 2023).

Системні та локальні симптоми ГРВІ мають різне патогенетичне походження (рис. 3), хоча глобально обидві ці групи симптомів спричиняє не сам вірус, а імунна відповідь організму-господаря. Системні симптоми застуди опосередковані прозапальними цитокінами (інтерлейкіном-6 та -8, фактором некрозу пухлини), а локальні – брадикініном і простагландінами (Eccles R., 2023).

Лікування застуди передбачає комплексний багатогранний підхід із використанням етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії. Водночас недоцільно перерантажувати пацієнта декількома різними медикаментами та біодобавками, які можуть

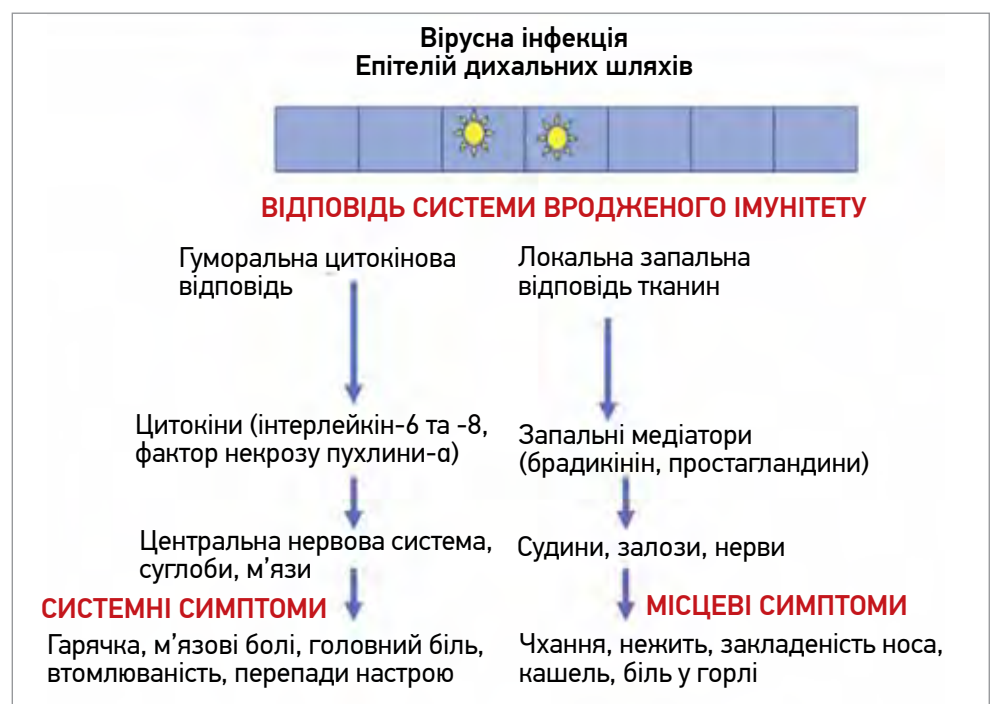


Рис. 3. Механізм виникнення симптомів ГРВІ (Eccles R., 2023)

ЕРГОФЕРОН
ПРОТІВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА АНТИГІСТАМІННОЮ ДІЯМІ¹

- Ефективність у лікуванні грипу співставна з озельтамівіром²**
- Посилена протівірусна дія¹**
- Комбінований ефект: імунотропний, протівірусний, протизапальний та антигістамінний**

Лікування вірусних інфекцій 40 таблеток
Ергоферон
Без рецепта

1. Інформація отримана для Державної служби з питань безпеки харчових продуктів та професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, а також для розробки нових лікарських засобів. Категорія «Застуда». Без рецепта. Лікарський засіб для комплексного лікування та профілактики вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Для отримання додаткової інформації про препарат, його склад, умови зберігання та термін придатності зверніться до лікаря. Ліцензія № АЗУПР/12/03/02/21, м. Київ, вул. Навальна, 70 або за телефоном +38 044 485 100 70. Ергоферон, Р.В. МЗД України 02/12/15/10/101 від 21.03.2015 р. Виробник: ЗАО Селенга, Росія. Кількість таблеток в одній упаковці: 40 таблеток. Контактний телефон: +38 044 485 100 70.

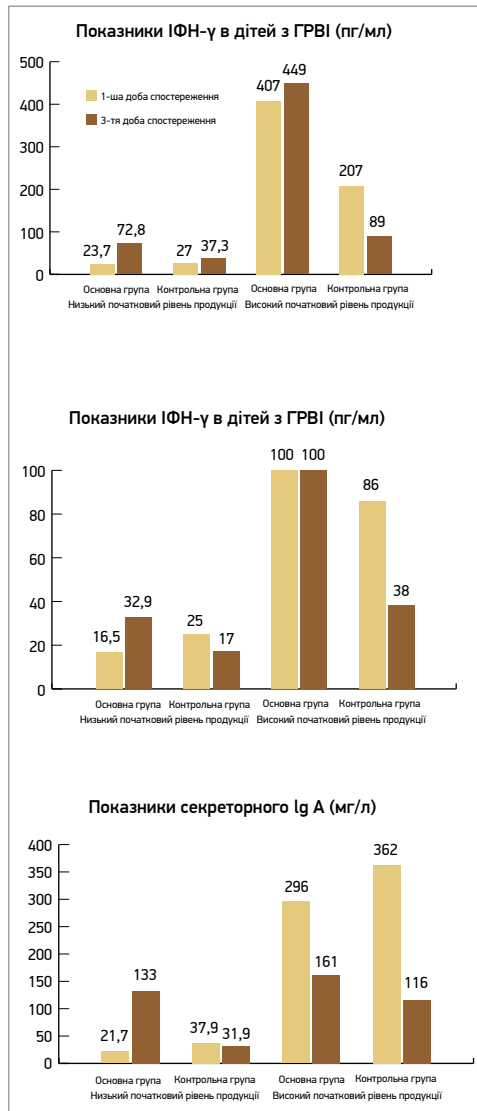


Рис. 4. Коригувальна дія Ергоферону залежно від вихідного рівня продукції інтерферонів

мати лікарські взаємодії, а також за рахунок складного режиму прийому несприятливо впливати на прихильність до лікування. Отже, варто вирішувати якнайбільшу кількість клінічних задач за допомогою якнайменшої кількості засобів.

Ергоферон (ТОВ «Матерія Медика-Україна») – противірусний препарат, який ефективно діє на всі респіраторні віруси. Ергоферон створений на основі антитіл до інтерферону-γ (ІФН-γ), гістаміну та рецептора CD4. Його противірусна й імуномодулювальна дія реалізується за рахунок впливу на систему інтерферонів у поєднанні з активацією процесів розпізнавання вірусів системою CD4-клітин, що забезпечує зупинку розмноження вірусів, їхнє знешкодження та видалення (табл.).

Антитіла	Функції
До ІФН-γ	Регулювати функціональну активність і продукцію ендогенних інтерферонів завдяки конформаційним змінам молекули ІФН-γ, а також підвищенню її афінності (спорідненості) до рецептора ІФН-γ
До рецептора CD4	Регулювати функціональну активність CD4-рецептора, сприяючи підвищенню функціональної активності CD4-лімфоцитів, а також нормалізації імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та субпопуляційного складу імункомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20)
До гістаміну	Модифікувати гістамінозалежну активацію периферичних і центральних H ₁ -рецепторів, сприяючи зменшенню проникності судин і зниженню агрегації тромбоцитів під час контакту з алергеном, пригніченню вивільнення гістаміну з опасистих клітин і базофілів, оптимізації продукції лейкотрієнів

Цікаво, що відповідно до результатів вітчизняного дослідження С.О. Крамарьова та Л.В. Загордонець (2014), Ергоферон чинить імунокоректувальну дію без виснаження імунної системи, тобто за прийому Ергоферону продукція ІФН-α збільшувалася в усіх пацієнтів, але переважала в дітей із низьким початковим рівнем.

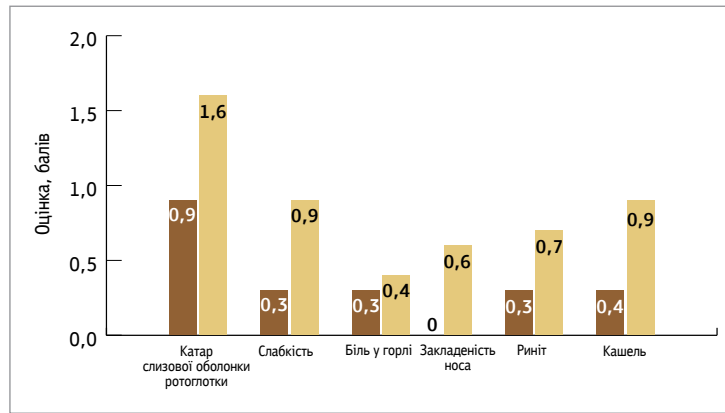


Рис. 5. Вираженість основних симптомів ГРВІ через 2 дні лікування

Ергоферон стимулював синтез ІФН-α винятково в дітей зі зниженою імунною відповіддю на вірусну інфекцію. Аналогічно збільшення секретції імуноглобулінів класу А спостерігалось лише при застосуванні Ергоферону в дітей з низьким початковим рівнем цих антитіл (рис. 4).

В аспекті багатогранного лікування ГРВІ важливо, що **Ергоферон чинить не лише противірусну дію, а й має протизапальний та антигістамінний ефекти, що забезпечує водночас патогенетичну, а також симптоматичну терапію.** Ці ефекти реалізуються за рахунок дії антитіл до гістаміну, які впливають на алергичний компонент вірусних інфекцій, знижуючи тону гладкої мускулатури бронхів і зменшуючи проникність капілярів, а це зумовлює скорочення тривалості й інтенсивності ринореї, зменшення набряку слизової оболонки носа, кашлю, чхання, а також зниження вираженості алергичних реакцій, що нерідко супроводжують інфекційні процеси. У вищезазначеному дослідженні С.О. Крамарьова та Л.В. Загордонець (2014) **Ергоферон удвічі швидше зменшував вираженість основних симптомів ГРВІ: кашлю, риніту та закладеності носа** (рис. 5).

Клінічна ефективність та безпека Ергоферону доведені за допомогою проведення численних рандомізованих досліджень, результати яких демонструють, що на тлі застосування Ергоферону скорочується тривалість основних проявів ГРВІ, грипу, частота бактеріальних ускладнень, а також полегшується тяжкість перебігу захворювання. Так, дані нещодавнього метааналізу (2021) свідчать, що Ергоферон є у 1,5 раза ефективнішим у зменшенні тривалості гарячки, ніж плацебо (відношення ризиків 1,499; p=0,0002). Крім того, Ергоферон достовірно зменшував тяжкість хвороби (за показником площі під кривою: до 32,83±18,12 проти 36,94±19,08 одиниць у групі плацебо; p=0,0083) і знижував частоту бактерійних ускладнень у 7 разів. Безпеку терапії Ергофероном підтверджувала менша кількість осіб, у яких виникали побічні ефекти (в 0,6 проти 10,8% у групі плацебо; p=0,0006) та відсутність лікарських взаємодій (Gorelov A.V. et al., 2021).

Під час оцінки динаміки температури та проявів інтоксикації в амбулаторних пацієнтів із сезонним грипом виявлено, що **результати застосування Ергоферону є зіставними з такими прийомом озельтамівіру** (Rafalsky V. et al., 2016).

Частим симптомом ГРВІ є кашель, який виникає внаслідок запалення верхніх дихальних шляхів. За наявності в пацієнта з ГРВІ цього симптому протикашльове лікування є обов'язковим компонентом призначуваної комплексної терапії. Ефективним в усуненні сухого і вологого кашлю є Ренгалін (ТОВ «Матерія Медика-Україна»). До його складу входять антитіла до гістаміну та брадидініну, які чинять протизапальну, бронхолітичну, проти набрякову й антиалергічну дію, в результаті чого зменшуються потужність запалення, вираженість набряку, бронхоспазм, проникність судин, інтенсивність продукції слизу. Антитіла до морфіну, що також містяться в Ренгаліні, протидіють центральному компоненту кашлю, знижуючи збудливість кашльового центру (рис. 6).

Ренгалін з успіхом застосовується для лікування кашлю в дорослих. Відповідно

до інструкції для медичного застосування препарату та низки проведених досліджень, Ренгалін зменшує тяжкість кашлю в пацієнтів із гострими респіраторними захворюваннями вже з 1-ї доби терапії, а на 3-й день лікування спостерігається значущий клінічний результат за всіма параметрами ефективності препарату. Ренгалін застосовується для лікування як продуктивного, так і непродуктивного кашлю; знижує потребу в додатковій муколітичній терапії, добре поєднується з іншими препаратами для лікування ГРВІ та не спричиняє побічних реакцій, характерних для протикашльових препаратів центральної дії (седативного та снодійного ефектів, пригнічення дихання, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, звикання, формування залежності).

За даними літератури, 80% пацієнтів із постінфекційним кашлем, які приймали Ренгалін протягом 7 днів, не потребували подальшого лікування. Порівняно з відомим протикашльовим препаратом (бутамірату цитрат у поєднанні з гвайфенезином) Ренгалін продемонстрував достовірно кращу оцінку за індексом кашльового синдрому: через 7 днів лікування оцінка в 0 балів спостерігалася в 47% осіб групи Ренгаліну та в 27% осіб контрольної групи (Матюха Л.Ф., 2020).



Рис. 6. Механізми дії Ренгаліну

Для Ренгаліну також виявлено вищу клінічну ефективність щодо усунення денного кашлю порівняно із фенспіридом: **через 7 днів терапії кашель зник у 96% пацієнтів, які отримували Ренгалін, і лише в 39% осіб, котрі приймали фенспірид, тобто ефективність Ренгаліну була в >2,5 раза вищою** (Кочуєва М.М., 2020; Чуловська У.Б., 2021).

Висновки

ГРВІ були і залишаються однією з основних груп захворювань у сімейній медицині та терапії, а проблема застосування необгрунтованої фармакотерапії (насамперед антибактеріальних препаратів) значно ускладнює ведення таких хворих. Пацієнти з гострими респіраторними захворюваннями потребують засобів, які виконують водночас функції етіотропної, патогенетичної, симптоматичної терапії. Прикладом таких засобів можуть бути Ергоферон і Ренгалін, яким притаманні багатогранні механізми дії. Високу ефективність та відмінний профіль безпеки Ергоферону і Ренгаліну було продемонстровано в низці клінічних досліджень.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Ренгалін

Лікування сухого та вологого кашлю з 1-го дня терапії з протизапальною дією¹⁻³

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову¹
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 раза^{2,3}
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50% пацієнтів уже на 4-й день^{2,3}

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.
 2. М.М.Кочуєва, Застосування препарату Ренгалін – новий напрямок у регуляції кашлю, Новини медицини та фармації № 10 (728), 2020 р.;
 3. Л.Ф.Матюха, Ренгалін: застосування інноваційних технологій у лікуванні кашлю, Заслав'я України № 3 (496), Лютий 2021 р.;
 Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ренгалін.
 Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
 Ренгалін, Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.
 Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомляйте за тел.: +38 (044) 400-90-78.

Настанови Американської гастроентерологічної асоціації та Американської колегії гастроентерології щодо лікування хронічного ідіопатичного закрепу



Хронічний ідіопатичний (функціональний) закрп (ХІЗ) є поширеним розладом, що значно погіршує якість життя пацієнтів. Настанова з клінічної практики, розроблена експертами Американської гастроентерологічної асоціації та Американської колегії гастроентерології, спрямована на інформування клініцистів і пацієнтів шляхом надання практичних рекомендацій щодо фармакологічного лікування ХІЗ у дорослих, що ґрунтуються на доказах. Рекомендації, представлені в цьому документі, не призначені для використання як стандарт догляду. Натомість їх можна застосовувати як настанови щодо ведення дорослих пацієнтів із ХІЗ. Незважаючи на те що жодна окрема рекомендація не охоплює кожного окремого випадку ХІЗ, її варто використовувати для оцінки переваг та шкоди певного засобу при вирішенні питання щодо лікування конкретних випадків, щоб хворі отримували максимальну ефективність і вигоду з мінімізацією побічних ефектів, а також з огляду на їхні вподобання і можливості.

ХІЗ – це розлад нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що належить до осі кишечник – мозок і супроводжується такими симптомами, як нечастий та неповний акт дефекації за відсутності структурних аномалій слизової оболонки. Щорічні медичні витрати на лікування закрепу складають від 2000 до 7500 дол. США на одного пацієнта, при цьому вплив на якість життя схожий на той, що спостерігається за таких захворювань, як хронічне обструктивне захворювання легень, діабет, депресія. Нефармакологічні втручання, зокрема зміна способу життя, часто є початковим кроком у лікуванні; вони зазвичай включають дієту (наприклад, збільшення споживання рідини, харчових волокон) і зміни щоденної активності (наприклад, додавання фізичних вправ). Фармакологічне лікування може передбачати використання поліетиленгліколю (ПЕГ), стимуляторів секреції (секретагогів), прокінетичних засобів. Загалом значна частка пацієнтів із ХІЗ не задоволена результатами лікування, при цьому вони можуть застосовувати різноманітні безрецептурні препарати, після чого варто використовувати лікарські засоби, які відпускаються за рецептом, до моменту покращення стану.

Клітковина

Рекомендація 1.

У дорослих із ХІЗ рекомендовано віддавати перевагу дієтичним добавкам із харчовими волокнами (клітковиною) (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

- 1 Важливо проводити оцінку загального споживання клітковини: враховувати кількість спожитої клітковини із їжею та дієтичними добавками.
- 2 Дієтичні добавки можна використовувати як терапію першої лінії ХІЗ, особливо для осіб із низьким рівнем споживання клітковини з їжею.
- 3 Серед оцінених добавок клітковини тільки псиліум проявив свою ефективність (щодо висівок та інуліну дані досить обмежені та невизначені).
- 4 Необхідно забезпечити споживання достатньої кількості рідини на тлі застосування добавок клітковини.
- 5 Здуття – найчастіша побічна дія при застосуванні клітковини.

Ми оцінили наявність доказової бази щодо додавання клітковини у вигляді висівок, інуліну, подорожника та метилцелюлози. Загальна достовірність доказів стосовно застосування клітковини за ХІЗ (порівняно з лікуванням без неї) була низькою. Не знайдено досліджень, які б підтверджували ефективність використання метилцелюлози. Дані щодо ефективності застосування висівок, інуліну та псиліуму наведено нижче.

Препарати клітковини часто рекомендують як терапію для доповнення її споживання з їжею. Однак, як показують дослідження, оцінювалися різні види клітковини за складом та типом. Ті види, що були включені до дослідження, не були кількісно визначені. Проведено щонайменше 2 випробування із клітковиною, яка містила інші компоненти, як-от молоко чи алое, що можуть додатково впливати на характер випорожнень. Усім дослідженням

>30-40 років, кількість учасників була невеликою; більшість з них переважно проводилися серед жінок. Крім того, ці наукові розвідки не містять інформації про певні важливі результати для пацієнтів. Найкращі дані отримано для псиліуму, але навіть вони низької якості. Пшеничні висівки існують у вигляді мілко подрібненого порошку, який може зменшити вміст води у випорожненнях й ущільнити калові маси. Основним побічним ефектом для добавок клітковини є метеоризм. Людям із легкими та помірними симптомами закрепу (особливо тим, хто споживає їжу з незначним умістом клітковини) рекомендовано додати добавку клітковини, оскільки це безпечно, дешево та легкодоступно. Загалом пацієнти з ХІЗ і особи без закрепу щодня випивають однакову кількість рідини. Однак, якщо людей помістити в квартилі на основі добового споживання рідини, в тих, хто знаходиться в найнижчому квартилі щодо споживання рідини, частіше спостерігаються закрепи. Отже, зусилля щодо збільшення споживання рідини мають бути зосереджені на тих, хто її споживає мало. Стандартні дози харчових волокон зазвичай приймаються із 250-300 мл рідини.

Осмотичні проносні засоби

Рекомендація 2.

У дорослих із ХІЗ рекомендовано використання ПЕГ (сильна рекомендація, середня достовірність доказів).

- 1 У пацієнтів із ХІЗ легкого ступеня варто спочатку спробувати застосування харчової добавки із клітковиною перед використанням ПЕГ або в поєднанні з ним.
- 2 Продемонстровано, що дія ПЕГ триває упродовж >6 міс.
- 3 Побічні ефекти включають здуття живота, рідкі випорожнення, метеоризм і нудоту.

ПЕГ – це довголанцюговий полімер етиленоксиду, який діє як осмотичний проносний засіб. ПЕГ схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в дозі 17 г/добу для лікування випадкових закрепів; він є широко доступним без рецепта. У 2 дослідженнях застосовувався ПЕГ з електролітами 2 р/день, тоді як в іншому, більшому випробуванні оцінювалася ефективність ПЕГ 3350 без електролітів 1 р/день. У 2 дослідженнях ПЕГ 3350 з електролітами вимірювалася частота спонтанного випорожнення кишечника (СВК) на тиждень, але не повного спонтанного випорожнення кишечника (ПСВК) на тиждень, тоді як дослідження лише з ПЕГ 3350 вимірювало частоту ПСВК і СВК разом з іншими результатами. Незважаючи на відмінності в препаратах ПЕГ, дозах і тривалості лікування, всі дослідження продемонстрували, що ПЕГ асоціюється з більшою ефективністю щодо збільшення частоти ПСВК, СВК, частоти реагування, покращення консистенції випорожнень, полегшення акту дефекації та загального полегшення порівняно із плацебо, однак він не полегшував біль у животі. Хоча ПЕГ схвалено FDA для лікування випадкових закрепів (не ХІЗ), було продемонстровано, що він є ефективним в осіб із ХІЗ упродовж 6 міс. Існують додаткові клінічні

випробування препаратів, під час проведення котрих порівнюють ефективність ПЕГ із тегасеродом, прукалопрідом, лактулозою, де ПЕГ продемонстрував схожу чи більшу ефективність в осіб із ЦІК, ніж ці інші препарати, незважаючи на те що ці дослідження мали інші первинні кінцеві точки.

Не виявлено відмінностей у профілях побічних ефектів між ПЕГ і плацебо, хоча дані обмежені. Серед побічних ефектів у групі осіб, які отримували ПЕГ, найчастіше спостерігалися здуття живота, метеоризм і діарея. Ці ефекти під час терапії проносними засобами очікувані; більшість з них були легкими чи помірними. Зауважено, що ПЕГ є широко доступним без рецепта, відносно недорогим, тому в алгоритмі лікування ХІЗ його можна використовувати або як перший засіб, або після пробного прийому добавок клітковини, або в поєднанні з ними.

Рекомендація 3.

У дорослих хворих із ХІЗ рекомендовано застосування оксиду магнію (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

- 1 Дослідження проводилися впродовж 4 тиж, однак триваліше застосування можливе.
- 2 Комісія пропонує розпочинати з нижчої дози, яку за потреби можна збільшити.
- 3 Необхідно уникати застосування в хворих із нирковою недостатністю через ризик виникнення гіпермагніемії.

Магній є природним елементом, який відіграє важливу роль у широкому спектрі біологічних і біохімічних процесів. У просвіті ШКТ неабсорбований магній створює осмотичний градієнт, який спричиняє секрецію води та електrolітів, що сприятливо впливає на симптоми, пов'язані із закрепами. Дозування MgO в клінічних дослідженнях становило 1,5 г/добу. Нижчі дози MgO від 500 мг/добу до 1 г/добу часто використовуються в клінічній практиці. Тільки сполука MgO оцінювалася в дослідженнях; біодоступність і клінічна ефективність інших препаратів магнію (наприклад, цитрат, гліцинат, лактат, малат, сульфат) для лікування ХІЗ невідомі. Дані щодо побічних ефектів MgO з доступних інформаційних джерел обмежені. Під час наявних досліджень не повідомлялося про частіші випадки діареї під час застосування MgO порівняно із плацебо. Системна регуляція рівня магнію підтримується нирковою екскрецією. Отже, гіпермагніемія частіше виникає в осіб зі значним порушенням функції нирок, тому хворим із кліренсом креатиніну <20 мг/дл слід уникати прийому добавок магнію.

Поєднання ефективності, хорошої переносимості, доступності безрецептурного препарату та низької вартості робить MgO привабливим препаратом першого ряду для лікування осіб із ХІЗ. Обмеження, які слід враховувати, включають незначну кількість клінічних випробувань і залучених учасників із ХІЗ; усі випробування проводилися в Японії, формули, крім MgO, не оцінювалися, доза MgO, яка використовувалася в дослідженнях, є вищою, ніж зазвичай застосовується в клінічній практиці. Дані про довгострокову ефективність або шкоду невідомі.

Рекомендація 4.

1 У дорослих хворих із ХІЗ, стійких до терапії безрецептурними препаратами, вона виявилася неефективною, тому рекомендовано застосування препаратів лактулози (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

Здуття живота чи метеоризм є частими та дозозалежними ефектами застосування препаратів лактулози, що лімітують використання останніх.

Лактулоза – це β-галактозидо-фруктоза, синтетичний дисахарид, який не перетравлюється в тонкій кишці, створює осмотичний проносний ефект у товстій кишці, сприяючи перистальтиці. Засіб схвалено FDA в США для лікування закрепку в дозі 10-20 г (15-30 мл або 1-2 пакети) на день; він є широко доступним в інших країнах. За потреби дозу можна збільшити до 40 г (60 мл або 2-4 пакети) на добу. Існували значні обмеження в 2 рандомізованих клінічних дослідженнях щодо застосування лактулози; обидва випробування проводилися >40 років тому, включали відносно незначну кількість учасників переважно літнього віку, не повідомляли про діагностичні критерії закрепку. В дослідженні, проведеному в США, більшість учасників були жінками, які проживали в будинку для літніх людей і медичному закладі, їхній середній вік склав 80-85 років. Частота дефекації та тяжкість симптомів покращилися більшою мірою в групі лактулози порівняно із групою глюкози. Цікаво, що найдраматичнішою зміною було зменшення щільності калових мас і потреби в клізмах в осіб, які отримували лактулозу. В другому випробуванні з Нідерландів не повідомлялося про демографічні дані пацієнтів.

Окрім того, було мало даних щодо побічних ефектів; однак здуття живота чи метеоризм (є дозозалежними) вважаються дуже поширеними побічними ефектами застосування лактулози в клінічній практиці, що обмежує її використання. Деякі оригінальні препарати лактулози можуть бути дорогими, хоча генерики зазвичай дешеві. Лактулозу можна розглядати до застосування, якщо симптоми ХІЗ не покращилися після початку прийому препаратів клітковини й інших безрецептурних проносних засобів за відсутності значно вираженого здуття чи болю в животі на тлі застосування лактулози. Остання не зумовлює підвищення рівня глюкози в хворих на цукровий діабет 2 типу (що не потребує введення інсуліну) в разі незначно виражених закрепів.

Стимулювальні проносні засоби

Рекомендація 5.

У дорослих хворих із ХІЗ рекомендовано застосування бісакодилу чи пікосульфату натрію нетривалим курсом або для невідкладної терапії (сильна рекомендація, середня достовірність доказів).

1 Нетривале застосування визначається як щоденний прийом упродовж ≤4 тиж. Триваліший прийом, імовірно, можливий, однак бракує даних щодо кращого розуміння переносимості та виникнення побічних ефектів.

2 Це непогана опція для епізодичного застосування або невідкладної терапії в поєднанні з іншими фармакологічними засобами для лікування ХІЗ.

3 Найпоширенішими побічними ефектами є біль у животі, спазми, діарея. Експерти пропонують розпочинати лікування з нижчої дози та збільшувати її поступово за потреби.

Бісакодил і пікосульфат натрію перетворюються в кишечнику на однаковий активний метаболіт – біс-(фідроксифеніл)-піридил-2-метан (БФПМ). Бісакодил перетворюється на БФПМ під дією ферменту деацетилази тонкої кишки та слизової оболонки товстої кишки, тоді як пікосульфат натрію – під дією ферментів десульфаз, які виділяються бактеріями товстої кишки. БФПМ діє безпосередньо на слизову оболонку товстої кишки, стимулюючи її перистальтику та секрецію. Як й інші стимулювальні проносні засоби (наприклад, сенна), антибіотики можуть потенційно знизити ефективність пікосульфату натрію, оскільки здатні пригнічувати бактерії товстої кишки, які продукують активний метаболіт препарату.

Згідно з даними рандомізованих досліджень, початкова доза становила 10 мг перорально для обох препаратів, хоча було дозволено й зниження дози. За цієї дози побічні ефекти були досить поширеними, саме тому в клінічній практиці розпочинають з дози 5 мг перорально. Бісакодил також доступний у вигляді ректальних супозиторіїв

(у дозі 10 мг), хоча така форма і не вивчалася в клінічних дослідженнях. Початок дії зазвичай спостерігається через 6-12 год для таблетованої форми, тоді як ректальна діє упродовж 30-60 хв.

Найпоширенішими побічними ефектами для бісакодилу та пікосульфату натрію були діарея та біль у животі. У групі, що застосовувала бісакодил у початковій дозі 10 мг (порівняно із плацебо), діарея виникла в 53,4 проти 1,7% відповідно, тоді як абдомінальний біль – у 24,7 проти 2,5% відповідно. Більшість побічних ефектів трапилися в 1-й тиж лікування. У групі хворих, які приймали пікосульфат натрію в початковій дозі 10 мг, про діарею повідомляли 31,8 проти 4,5% у групі плацебо, тоді як про абдомінальний біль – 5,6 та 2,2% відповідно. Бісакодил і пікосульфат натрію протипоказані до застосування в осіб із кишковою непрохідністю, тяжким зневодненням, гострими запальними станами в кишечнику.

Незважаючи на ефективність, побічні ефекти є досить поширеними; експерти рекомендують використовувати препарати впродовж нетривалого терміну чи для невідкладної терапії. Довгострокова ефективність цих засобів не досліджена.

Рекомендація 6.

У дорослих хворих із ХІЗ рекомендовано застосування сенни (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

1 Хоча випробування проводилися впродовж 4 тиж, триваліше використання, ймовірно, є доцільним, але необхідні додаткові дані, щоб краще зрозуміти переносимість і побічні ефекти.

2 Доза, оцінена під час випробувань, є вищою за дози, які зазвичай використовують у клінічній практиці. Експерти пропонують розпочинати з нижчої дози та поступово збільшувати, якщо немає відповіді на терапію.

3 Біль у животі та спазми можуть виникнути за збільшення дози сенни.

Сенна – рослина родини бобових. Сеннозиди А і В послідовно метаболізуються кишковою мікробіотою до активних метаболітів реїнантрон та реїну, які стимулюють вироблення простагландину Е2 і секрецію іонів хлориду, що спричиняє зміни перистальтики товстої кишки, збільшення вмісту води в просвіті. Понад 90% сеннозидів та їхніх метаболітів виводяться із фекаліями. Дозування, згідно з даними єдиного рандомізованого дослідження, опублікованого на сьогодні, становило 1 г перорально щодня впродовж 4 тиж, що вище, ніж зазвичай застосовується в клінічній практиці. Слід зауважити, що 83% учасників, рандомізованих до групи прийому сенни, зменшили свою щоденну дозу під час випробування, однак причини не зазначалися. Більшість комерційно доступних продуктів сенни містять 8-9 мг на таблетку. Суворі дані про діапазон доз сенни наразі недоступні. У клінічному дослідженні Moshita та співавт. жоден учасник не зазнав серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Однак, оскільки Moshita та співавт. не надали частоти помірних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, той факт, що 83% учасників із ХІЗ, рандомізованих на прийом сенни, знизили дозу препарату, зумовлює занепокоєння щодо потенційних побічних ефектів, як-от біль у животі, спазми, діарея, що спостерігаються за вживання сенни у високих дозах. Немає даних досліджень на людях щодо довгострокової безпеки сенни. Сеннозиди не рекомендують вагітним, оскільки виявлено, що схожі за хімічним складом речовини мають слабку генотоксичну дію на тварин, хоча підтверджувальні докази є суперечливими.

Поєднання ефективності, впливу на якість життя, доступності безрецептурного препарату та низької вартості робить сенну привабливим препаратом першого ряду для лікування хворих із ХІЗ. Обмеження, які слід урахувати, включають таке: результати лише одного невеликого рандомізованого дослідження з Японії підтверджують її ефективність; доза сенни, використана в дослідженні, є вищою, ніж зазвичай прийнятною в клінічній практиці; немає даних про довгострокову ефективність; доступні дуже обмежені короткострокові та відсутні довгострокові дані про шкоду.

Секретагоги

Рекомендація 7.

У дорослих хворих із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, рекомендовано застосування

лубіпростону (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

1 Може призначатися як заміна чи доповнення до інших безрецептурних засобів.

2 Тривалість лікування під час випробувань становила 4 тиж, але в інструкції до препарату немає обмежень щодо тривалості.

3 Може виникати нудота, що залежить від дози. Засіб легше переноситься за прийому з їжею та водою.

Лубіпростон – біциклічна жирна кислота, отримана із простагландину Е1, яка збільшує кишкову секрецію хлориду шляхом активації хлоридних каналів 2 типу в епітеліальних клітинах. Схвалений FDA для лікування ХІЗ у дозі 24 мкг 2 р/добу. У разі синдрому подразненого кишечника із закрепом (СПК-3) затверджена доза становить 8 мкг 2 р/добу. Лубіпростон покращує частоту та консистенцію випорожнень, а також сприяє зменшенню дискомфорту в животі, здуття живота, що є набридливим симптомом у деяких хворих із ХІЗ. Серед осіб, котрі відповідають на терапію, зазначені ефекти зазвичай проявляються впродовж 2 днів. Ефективність препарату у віковій категорії ≥65 років є такою самою, як і в загальній популяції. Лубіпростон прискорює транзит через тонку та товсту кишку в здорових людей; його слід приймати під час їди, однак він протипоказаний хворим із відомою або можливою механічною кишковою непрохідністю. Нудота легкого чи помірного ступеня, яка спостерігалася в 35% осіб, була найпоширенішою побічною реакцією, а також зумовила припинення терапії лише в 5% осіб. Ризик нудоти залежить від дози, мінімізується прийомом їжі та води.

Системна абсорбція перорального лубіпростону є незначною. Особи з помірною або тяжкою печінковою недостатністю мають отримувати меншу дозу (тобто 8 мкг 2 р/день). В Україні препарат не зареєстрований.

Рекомендація 8.

У дорослих хворих із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, рекомендовано призначення лінаклотиду (сильна рекомендація, середня достовірність доказів).

1 Може використовуватися як заміна чи доповнення до безрецептурних засобів.

2 Тривалість лікування під час випробувань становила 12 тиж (в інструкції до препарату немає обмежень).

3 Серед побічних явищ найчастіше трапляється діарея, що спричиняє припинення лікування.

Лінаклотид – це агоніст гуанілатциклази С, схвалений FDA для лікування ХІЗ у дозі 72 або 145 мкг/добу. Додаткова доза 290 мкг схвалена для застосування при СПК-3, визнаючи, що ХІЗ і СПК-3 часто не розрізняються на практиці. Лінаклотид також схвалений у багатьох інших країнах. У дослідженнях СПК-3 було продемонстровано, що лінаклотид покращує неприємні симптоми, як-от здуття, дискомфорт, біль; з огляду на таку його властивість препарат може бути корисним для категорії хворих із цими супутніми симптомами. Хворих слід проінструктувати про те, що лінаклотид слід застосовувати щонайменше за 30 хв до першого прийому їжі. Лінаклотид протипоказаний особам із підозрою або наявною механічною обструкцією ШКТ.

Застосування лінаклотиду може бути пов'язано з діареєю, що зумовлює припинення його прийому чи зменшення дози; однак це спостерігалось не дуже часто (в одному дослідженні 4,7% припинили прийом ліків через діарею). Найпоширенішими причинами припинення лікування впродовж 1-го року були неефективність та перешкоди страхового покриття, пов'язані з отриманням рецептурних препаратів, а не припинення через несприятливі події. Показово, що не спостерігалось чітких відмінностей у результатах серед осіб віком >65 років згідно з даними клінічних досліджень, хоча і розмір вибірки був надто малим, щоб підтвердити аналіз відмінностей, пов'язаних із віком.

Рекомендація 9.

У дорослих хворих із ХІЗ, у яких застосування безрецептурних препаратів неефективне, рекомендовано призначення плеканатиду (сильна рекомендація, середня достовірність доказів).

1 Може використовуватися як заміна чи доповнення до безрецептурних засобів.

Продовження на стор. 35.

Унікальні властивості дріжджового пробіотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: описовий огляд

Переклад з англ. І.М. Скрипник, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету

Давно відомий сприятливий вплив на здоров'я та добробут людини як бактеріальних, так і дріжджових пробіотиків. Серед дріжджових грибів рід *Saccharomyces* є ефективним у поліпшенні здоров'я людини, при цьому *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 класифікують як пробіотичний засіб. У цьому огляді висвітлюються унікальні властивості *S. boulardii* та його роль у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї (ААД) та дитячого гострого гастроентериту (ДГГЕ) порівняно з бактеріальними пробіотиками. Унікальні властивості *S. boulardii*, як-от здатність до життєдіяльності в широкому діапазоні рН, нездатність набувати генів резистентності до антибіотиків і швидке досягнення рівноважного стану, надають йому перевагу над бактеріальними пробіотиками. Профілактичне застосування *S. boulardii* в пацієнтів з ААД дало змогу значно знизити ризик її виникнення (порівняно з контрольною групою) та відновити різноманітність мікробіоти кишечника. Серед індійських дітей із ДГГЕ *S. boulardii* CNCM I-745 виявився ефективнішим порівняно з *Lactobacillus rhamnosus* GG та 4 штамми *Bacillus clausii* в скороченні тривалості діареї та зменшенні часу госпіталізації. *S. boulardii* CNCM I-745 визнано безпечним пробіотиком для дітей і дорослих, а також рекомендовано декількома міжнародними настановами з лікування гострої діареї. У цьому огляді обговорюються докази ефективності та безпеки *S. boulardii* CNCM I-745 як пробіотика для профілактики шлунково-кишкових розладів.

Вступ і передумови для проведення дослідження

Вважається, що мікробіом кишечника зумовлює розвиток захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і широкий спектр хронічних захворювань людини, включаючи онкологічні й захворювання із запальними, метаболічними, серцево-судинними, автоімунними, неврологічними та психіатричними компонентами [1, 2]. Мікробний дисбіоз – це досить поширений у сучасному світі дисбаланс структури та функції кишкової мікробіоти. Зміни в раціоні харчування, бактеріальні інфекції та неконтрольоване застосування антибіотиків є частими причинами дисбіозу [3].

Одним із найефективніших способів відновлення мікробного балансу кишечника є застосування пробіотиків [3]. Пробиотик – це термін грецького походження, що означає «для життя». Продовольча й сільськогосподарська організація ООН (FAO) та Всесвітня організація охорони здоров'я визначають пробіотики як «живі мікроорганізми, котрі при введенні в достатніх кількостях приносять користь здоров'ю господаря» [4, 5]. Було проведено численні дослідження пробіотиків бактеріального походження, але кількість робіт із вивчення пробіотиків дріжджового походження досить обмежена. Однією з щораз більших загроз, які викликають занепокоєння щодо пробіотиків бактеріального походження, є їхня здатність передавати гени резистентності патогенним бактеріям. Саме тут дріжджі, які за своєю природою є резистентними до антибактеріальних засобів, відіграють корисну та важливу роль як пробіотики [6]. Інші переваги пробіотиків дріжджового походження представлено на рисунку 1.

Дріжджі *S. boulardii* CNCM I-745 були першим дріжджовим пробіотиком, який досліджували з метою лікування клінічних розладів у людей. Штам *S. boulardii* стабільний за широкого діапазону температур і рН (включно з кислим середовищем). Він не призводить до розвитку антибіотикорезистентності та відтворює сприятливу дію проти інфекцій, спричинених патогенними бактеріями (наприклад, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*), вірусами та дріжджами (переважно *Candida albicans*). Найвні дані свідчать на користь застосування *S. boulardii* CNCM I-745 для лікування різних захворювань [7].

У цьому огляді узагальнено поточні дані щодо ролі *S. boulardii* як біотерапевтичного засобу для профілактики різних захворювань ШКТ, зокрема ААД та кишкового дисбіозу.

Огляд

Пошук статей здійснювали в базах даних PubMed і NCBI за такими ключовими словами: «пробиотики», «дріжджі як пробіотики» та «переваги пробіотиків». До огляду було включено статті відкритого доступу, в яких обговорювалися переваги різних штамів дріжджів як пробіотиків.

Історія відкриття пробіотиків

Ілля Мечников, лауреат Нобелівської премії, був першим, хто повідомив про позитивний вплив пробіотиків на здоров'я людини. Він припустив, що лактобактерії можна вважати пробіотиком, який має позитивний вплив на здоров'я та запобігає старінню [4].

Сприятливий вплив пробіотиків на здоров'я людини

На рисунку 2 наведено деякі позитивні ефекти пробіотиків на здоров'я людини.



Рис. 1. Переваги дріжджів як пробіотиків (за матеріалами Shruthi та співавт., 2022)



Рис. 2. Позитивні ефекти пробіотиків на здоров'я людини (за матеріалами Celebioğlu та співавт., 2018)

Джерела пробіотиків

Пробиотичні бактерії були отримані з різних джерел, включаючи грудне молоко людини; раціони харчування, що містять продукти рослинного походження та м'ясо; фекалії людей і тварин; кишки тварин [9]. Іншим джерелом пробіотиків є ШКТ людини, з якого було виділено декілька пробіотичних штамів, наприклад *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus reuteri*, які використовуються сьогодні. Крім того, в багатьох видів тварин, включаючи свиней, щурів і навіть свійських птахів, кишечник багатий на пробіотики [10]. У мікробіомі людини у великій кількості трапляються кілька видів бактерій, грибків і архей [11].

Властивості ідеального пробіотика

Пробиотичні штами діють диференційовано проти різних патогенів за допомогою різних механізмів. Вони впливають шляхом безпосереднього знищення або пригнічення певних патогенів, нейтралізації токсинів патогенів і зміцнення цілісності клітин господаря. Вони також запобігають прикріпленню патогенів до клітин господаря, відновлюють нормальну мікрофлору та зрівноважують імунну відповідь (посилюють або знижують її).

Не всім пробіотикам властиві всі ці механізми, але деякі пробіотики, зокрема *S. boulardii* CNCM I-745, мають численні антипатогенні властивості [12, 13]. *S. boulardii* має кілька механізмів дії (див. рис. 2), які можна поділити на три основні типи, а саме: дія в просвіті, трофічна дія та протизапальна сигнальна дія на слизових оболонках. *S. boulardii* в просвіті кишечника може сприяти перешкоджанню впливу патогенних токсинів та їх прикріпленню, взаємодії з нормальною мікробіотою, зберігаючи клітинну фізіологію або відновлюючи рівень коротколанцюгових жирних кислот. Окрім того, *S. boulardii* здатний також регулювати імунну систему як у просвіті кишечника, так і на системному рівні [14].

	Дріжджі	Бактерії
Розмір клітини [15]	10 мкм	1 мкм
Структура клітинної стінки [15]	Хітин, маноза (ФПМ, ФЛМ), глюкан	Пептидоглікан, ЛПС (грамнегативні), ЛТК (грампозитивні)
Оптимальні умови росту – рН [15]	4,5-6,5	6,5-7,5
Температура (°C) [15]	20-30	10-80
Антибіотикорезистентність [15]	Так	Ні
Передача генетичного матеріалу [15]	Ні	Так
Автоагрегація [16]	Так	Обмежена

Примітки: ФПМ – фосфопептидоманан; ФЛМ – фосфоліпоманан; ЛПС – ліпополісахарид; ЛТК – ліпoteйхоева кислота.

Дріжджі як пробіотик

Дріжджові пробіотики з деякими унікальними властивостями мають перевагу над бактеріальними пробіотиками; відмінності між ними наведено в таблиці 1.

Можливі наслідки відмінностей між властивостями дріжджових і бактеріальних пробіотиків

Відмінності між властивостями дріжджових і бактеріальних пробіотиків та їхні можливі наслідки представлено в таблиці 2.

Властивості	Коментар
Стерична невідповідність [16]	Клітини дріжджів через свій розмір, який у понад 10 разів більший за розмір бактерій, створюють стеричну невідповідність щодо патогенних бактерій. Це підвищує ймовірність того, що дріжджі стануть пробіотичним засобом
Імунна відповідь [17]	Клітини дріжджів містять численні імуномодулювальні компоненти. Зовнішній шар клітинної стінки складається з манопроїєнів, які зв'язують специфічну для дендритних клітин молекулу міжклітинної адгезії-3, що захоплює неїтегрин (DC-SIGN), Toll-подібний рецептор-4 (TLR4) та ін. Середній шар містить β-глюкани, які зв'язують дектин-1 і TLR2 та 6. Внутрішній шар стінки містить хітин, який зв'язує рецептор манози
Різні місця дії в ШКТ [15]	Дріжджі трапляються як у шлунку, так і в товстій кишці, що свідчить про їхню здатність виживати в таких різних умовах (стійкість до зміни рН, переносимість стресу). Це доводить, що дріжджі є гарним кандидатом на роль пробіотика, оскільки пробіотики, які потрапляють до ШКТ, повинні бути стійкими до змін рН
Антибіотикорезистентність [15]	Бактерії можуть передавати гени резистентності патогенним бактеріям, що призводить до їхньої антибіотикорезистентності. Передача генетичного матеріалу між бактеріями та дріжджами неможлива, що робить дріжджі потенційним кандидатом на роль пробіотика для профілактики антибіотикорезистентності
Автоагрегація [16]	Здатність штамів дріжджів до самоагрегації й утворення пластівців є властивістю автоагрегації. Це реакція виживання за наявності несприятливих умов навколишнього середовища, як-от ШКТ людини. Це забезпечує конкурентну перевагу дріжджової клітини перед іншими мікроорганізмами, включаючи кишкові бактерії, оскільки порівняно з бактеріями дріжджові клітини більші та важчі, вони осідають швидше та в більшій кількості

Властивості *S. boulardii* CNCM I-745

S. boulardii CNCM I-745 – це дріжджовий пробіотик вибору для лікування ААД та ДГГЕ. Французький мікробіолог Анрі Булар відкрив *S. boulardii* CNCM I-745,



Рис. 3. Унікальні властивості *S. boulardii* CNCM I-745

який належить до виду *S. cerevisiae*, в 1923 році [18]. Завдяки своїй здатності виробляти різні біологічно активні сполуки *S. boulardii* зайняв ключову позицію в науковій спільноті й останнім часом використовується для лікування захворювань кишечника. Клінічні дані свідчать, що пероральне застосування *S. boulardii* є корисним у ліванні численних захворювань ШКТ, включно з діареєю мандрівників, ААД, синдромом, пов'язаним із *C. difficile*, синдромом подразненого кишечника та хворобою Крона [19]. Через надмірне використання протимікробних засобів спостерігається постійне зростання кількості мультирезистентних мікроорганізмів. Тому в разі антибіотикорезистентності пробіотики, особливо *S. boulardii*, можна застосовувати як доповнення до лікування інфекцій [19]. Унікальні властивості *S. boulardii* представлено на рисунку 3 [20, 21].

Механізм дії *S. boulardii* як пробіотики

Мікробіом кишечника виконує багато функцій, зокрема запобігає колонізації патогенами, підтримує епітеліальний бар'єр і контролює імунну відповідь [22]. *S. boulardii* аналогічно в межах свого пробіотичного ефекту відтворює різні механізми дії: наприклад, імунологічні й антитоксичні ефекти, модуляція кишкової флори та вплив на активність ферментів (рис. 4) [22].

Клінічна користь *S. boulardii* як пробіотики при ААД та ДГГЕ

Клінічні докази, які демонструють роль *S. boulardii* в лікуванні ААД та ДГГЕ, наведено в таблиці 3.

Безпека *S. boulardii*

Результати нещодавнього дослідження свідчать, що пробіотичний штам *E. coli* Nissle 1917 виробляє *in vitro* й *in vivo* колибактин і згодом індукує мутагенне пошкодження ДНК. Це серйозна проблема безпеки, яку не слід ігнорувати, пам'ятаючи про здоров'я пацієнтів і населення загалом [39]. Оскільки генотоксичну активність цього штаму неможливо відокремити від його пробіотичної активності, аспекти безпеки розповсюдженого призначення цього пробіотичного штаму потребують переоцінки. Це порушує важливе питання побічних ефектів, які можуть бути пов'язані з будь-яким ефективним пробіотиком [40].

S. boulardii CNCM I-745 визнано безпечним пробіотиком. У клінічних дослідженнях не було зареєстровано побічних ефектів при застосуванні *S. boulardii* [19]. Дуже рідко в пацієнтів у критичному стані та (або) пацієнтів з ослабленим імунітетом спостерігалось збільшення кількості інфекцій, спричинених *S. cerevisiae* (фунгеція) [41]. У пацієнтів з ослабленим імунітетом навіть відкриття упаковки *S. boulardii* може призвести до забруднення повітря, збільшує ризик інфекції [42]. Однак результати метааналізу свідчать, що *S. boulardii* безпечний для дітей із гострою діареєю [43].

Глобальні рекомендації щодо застосування *S. boulardii* як пробіотики

Таблиця 4 містить глобальні рекомендації щодо застосування *S. boulardii* як пробіотики.

Продовження на стор. 34.

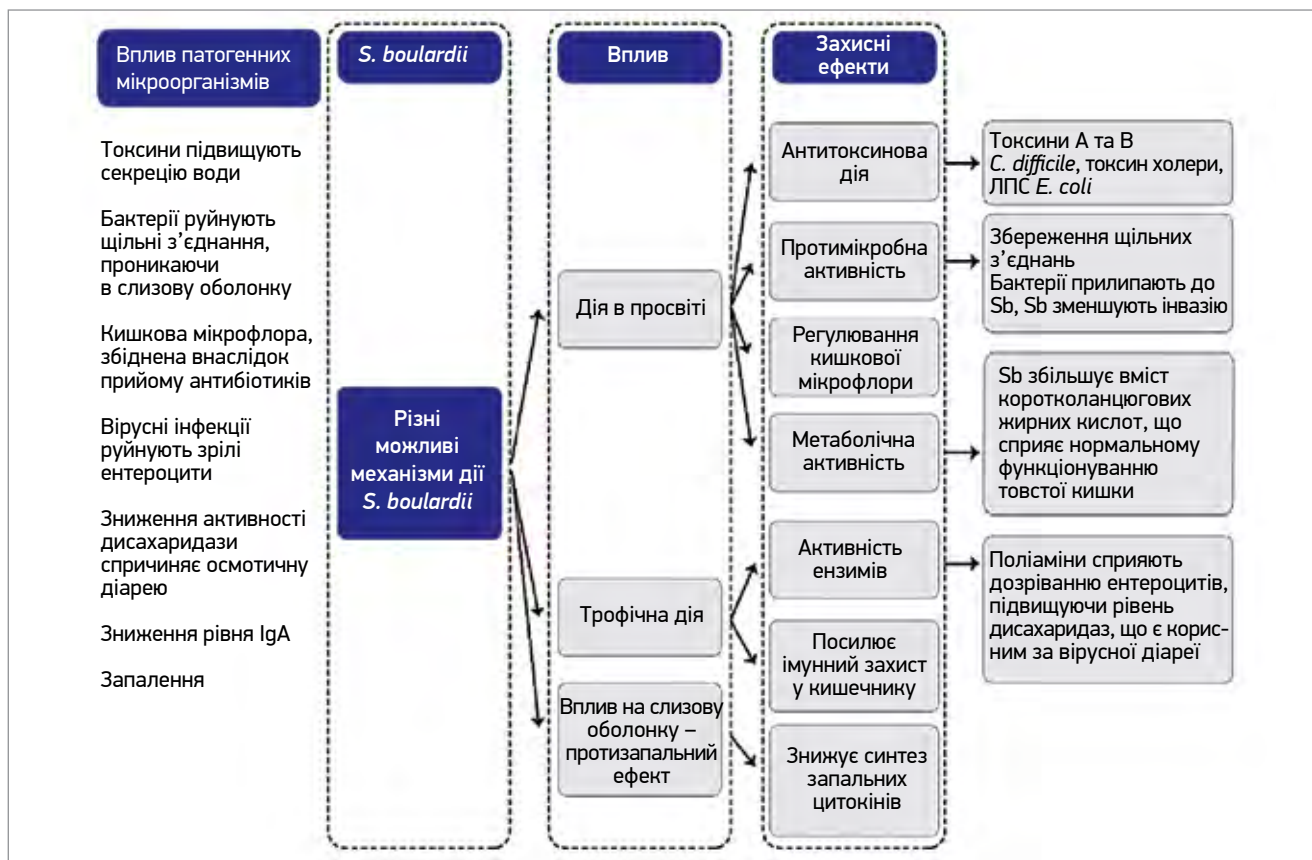


Рис. 4. Різні потенційні механізми дії *S. boulardii*

Примітки: Sb – *S. boulardii*. Ліворуч відображено різноманітні ефекти різних патогенних мікроорганізмів. Праворуч наведено сім різних захисних ефектів *S. boulardii*. У просвіті кишечника *S. boulardii* може розкласти токсини патогенних мікроорганізмів, перешкоджати прикріпленню патогенів, регулювати нормальну мікробіоту та підтримувати нормальну фізіологію кишечника. *S. boulardii* також може опосередковано відновлювати нормальний баланс коротколанцюгових жирних кислот, підвищувати рівень секреторного ІgА чи регулювати імунну систему, впливаючи на рівні цитокінів.

Ентерол® Імуно – унікальний дріжджовий пробіотик, що запобігає дисбіозу та підтримує імунітет під час прийому антибіотиків!

По 1-2 КАПСУЛИ ПРОТЯГОМ КУРСУ та після лікування антибіотиком

1. Gopalan S, et al. (October 01, 2023) Unique Properties of Yeast Probiotic Saccharomyces boulardii CNCM I-745: A Narrative Review. Cureus 15(10): e46314.
2. McFarland L.W., Evans C.T., Goldstein E.J.C. (2018) Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Med. 5: 124.

ЕНТЕРОЛ® ІМУНО, ДІТЯЧІНА ДОБАВКА. Складає 1 капсула містить: пробіотичного штаму Сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) – не менше 2 × 10⁹ (2 мільярдів) КУО, вітаміну С (у вигляді аскорбінової кислоти) – 60 мг, вітаміну D3 (у вигляді колекальциферолу) – 10 мг (400 МО), цинку (у вигляді глюконату цинку безводного) – 10 мг, допоміжні речовини: лактоза, сахароза, аскорбат натрію, тригліцериди із середнім ланцюгом, докід, кременю, DL альфа-токоферол, модифікований харчовий крохмаль; капсула: гідроксипропіл-метилцелюлоза (із основою кори). Рекомендації до споживання. Рекомендована як додаткове джерело вітаміну С, D3 та макроелементу цинку. Сприяє відновленню балансу мікрофлори кишечника, зокрема при його порушенні внаслідок лікування антибіотиками; сприяє підвищенню імунітету та опірності організму до інфекцій. Має антиоксидантні та антитоксичні властивості. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. Спосіб та термін вживання: дорослим: По 1-2 капс. 1 раз на добу, після основного прийому їжі, з 1-го дня прийому антибіотиків протягом усього курсу лікування та протягом 14 днів після закінчення прийому антибіотиків. Застереження при застосуванні. Підвищена чутливість до складових компонентів дієтичної добавки; діти до 15 років; вагітність і період годування груддю. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендованої добової дози. Містить лактозу. Не вживати за наявності рідкісних спадкових форм непереносимості галактози, недостатності лактази або синдрому глюкозо-галактозно мальабсорбції. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Не містить глютену. Вегетаранський. Капсула на 100% без диоксида титану. Форма випуску: Капсули № 30 у пляшці скляній у картонній коробці. Маса капсули – 550,0 мг ± 10%. Умови зберігання. В сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності 36 місяців з дати виготовлення.

Товар не є лікарським засобом. Ентерол Імуно призначений для дорослих та дітей у віці від 15 років.
Інформація про Ентерол® Імуно капсули, звіт № 243 від 07.10.2021 ПНДМП «Центр профілактичної і клінічної токсикології» до протоколу виробництва № 1514/1 від 07.10.2021 р. Після застосування рекомендується консультація лікаря. Діючі речовини: 1 капсула містить пробіотичного штаму Сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізованих клітин не менше 2 × 10⁹ КУО), вітаміни С та D3, Zл.
Виробник: «БЮКОДЕКС», Франція. Представник виробника/імпортер: ТОВ «БЮКОДЕКС УКРАЇНА» пр. Степана Бандери, 28 А, 04073 м. Київ, Україна, тел.: +38 (044) 237 77 84. E-mail: quality@biocodex.ua
Enterol Immuно 24 07.03.2024

BIOCODEX

Настанови Американської гастроентерологічної асоціації та Американської колегії гастроентерології щодо лікування хронічного ідіопатичного закрепу

Продовження. Початок на стор. 30.

2 Тривалість лікування під час випробувань становила 12 тиж, але в інструкції до препарату немає обмежень.

3 Серед побічних явищ найчастіше спостерігається діарея, що зумовлює припинення лікування.

Плеканатид – рН-залежний агоніст гуанілатциклази С, схвалений FDA для лікування ХІЗ у дозі 3 мг/добу, що приймається незалежно від їжі. Плеканатид також схвалений у тій самій дозі для СПК-3. Плеканатид ефективно полегшує абдомінальний біль, що ґрунтується на непрямих доказах досліджень щодо СПК-3. Особи, які використовують плеканатид, мають підвищений ризик розвитку діареї, що спричиняє припинення лікування; однак абсолютний ризик виглядає незначним. Показово, що не спостерігалось чітких відмінностей у результатах серед осіб віком >65 років згідно з даними клінічних досліджень, хоча і розмір вибірки був надто малим, щоб підтвердити аналіз відмінностей, пов'язаних із віком.

Агоністи рецепторів 5-HT4

Рекомендація 10.

У дорослих хворих із ХІЗ, у яких застосування безрецептурних препаратів неефективне, рекомендовано призначення прукралоприду (сильна рекомендація, середня достовірність доказів).

1 Може використовуватися як заміна чи доповнення до безрецептурних засобів.

2 Тривалість лікування під час випробувань становила 4-24 тиж, але в інструкції до препарату немає обмежень.

3 Його застосування зазвичай асоціюється з такими побічними явищами, як головний біль, біль у животі, нудота та діарея.

Для прукралоприду, селективного агоніста серотонінових рецепторів 5-HT4, рекомендована добова доза становить 2 мг для дорослих і 1 мг для осіб із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Ефективність препарату у осіб віком 65 років є такою самою, як і у загальній популяції. Окрім збільшення частоти дефекації, прукралоприд також покращив симптоми закрепку, абдомінальні симптоми, якість життя та задоволеність від лікування порівняно із плацебо. Ці ефекти щонайменше частково пояснюються здатністю прукралоприду індукувати та збільшувати амплітуду високочастотних скорочень товстої кишки, що сприяють просуванню вмісту товстої кишки.

Найчастішими тимчасовими побічними ефектами є головний біль, біль у животі, нудота і діарея. В більшості осіб побічні ефекти виникали на 1-му тиж лікування та зазвичай зникали через кілька днів. 5% осіб припинили прийом прукралоприду через них. Серцево-судинні побічні ефекти не були поширенішими, ніж плацебо. Серед 4476 суб'єктів безпекової бази даних 4 людини намагалися вчинити самогубство та 2 вчинили його, обоє з яких припинили прийом прукралоприду за >1 міс до події. В інструкції до препарату

застерігають щодо появи незвичайних змін у настрої та поведінці, суїцидальних думок. Однак незрозуміло, який механізм дії та чи існує причинно-наслідковий зв'язок між використанням прукралоприду і ризиком суїциду. Жодного ризику викидня, серйозних вроджених вад або несприятливих наслідків для матері чи плода не виявлено. Прукалоприд протипоказаний до застосування в пацієнтів із кишковою перфорацією або непрохідністю, хворобою Крона, виразковим колітом, токсичним мегаколоном / мегаректумом.

На основі наявних доказів комісія експертів надала сильні рекомендації щодо використання ПЕГ, пікосульфату натрію, лінаклотиду, плеканатиду та прукралоприду для лікування ХІЗ у дорослих, а також умовні рекомендації щодо вживання клітковини, лактулози, сенни, магнію оксиду, лубіпростону. Цей документ містить вичерпний опис різноманітних безрецептурних і рецептурних фармакологічних препаратів, доступних для лікування ХІЗ. Настави мають на меті забезпечити основу щодо підходу до лікування ХІЗ. Клініцисти повинні приймати виважені рішення щодо вибору препарату з огляду на особливості та можливості пацієнтів, а також вартість і доступність ліків. Також висвітлено обмеження та прогалини в доказовій базі, щоб правильно спрямувати майбутні дослідницькі можливості, що сприятиме покращенню надання допомоги хворим із ХІЗ.

Детальніша інформація щодо показань до призначення препаратів для лікування ХІЗ, їхнього дозування та механізму дії наведено в таблиці.

Таблиця. Перелік засобів, які застосовуються для лікування ХІЗ

Препарати, які застосовують для лікування ХІЗ	Механізм дії	Рекомендована початкова доза	Титування дози	Максимальна доза	Приблизні щомісячні витрати	Додаткові рекомендації
Харчові волокна (клітковина)	Розчинна клітковина утримує воду в просвіті кишечника, пом'якшує калові маси, нерозчинна – збільшує їхній об'єм	Академію дієтології та харчування рекомендовано 14 г/1000 ккал на добу. Загальне добове споживання клітковини (з їжею + харчові добавки) складає 20-30 г/добу	Залежно від симптоматики, відповіді на терапію та наявності побічної дії. До поширених побічних реакцій належать здуття та дискомфортні відчуття в животі	Зазвичай немає користі від збільшення загального споживання клітковини >25-30 г/добу	<50 дол. США	Необхідно забезпечити належне споживання рідини під час вживання клітковини. Немає достовірних даних щодо переваг розчинної над нерозчинною клітковиною і навпаки. Розчинна клітковина включає псиліум, інулін, овес, фрукти, ячмінь і бобові. Нерозчинна – пшеничні висівки, метилцелюлоза, пшениця, жито та інші зернові
ПЕГ	Осмотичне проносне	17 г/добу	Від симптоматики, відповіді на терапію та наявності побічної дії. До поширених побічних реакцій належать здуття, дискомфортні відчуття і спазми в животі	Немає чітко визначеної максимальної дози	10-45 дол. США	Тривалість відповіді на лікування ПЕГ складає >6 міс
Магнію оксид	Осмотичне проносне	400-500 мг/добу	Залежно від симптоматики, відповіді на терапію та наявності побічної дії	Немає чітко визначеної максимальної дози. В попередніх дослідженнях застосовували в дозі 1000-1500 мг/добу	<50 дол. США	З обережністю застосовувати в пацієнтів із нирковою недостатністю та під час вагітності
Лактулоза	Осмотичне проносне	15 г/добу	Залежно від симптоматики, відповіді на терапію та наявності побічної дії. Здуття живота та метеоризм як обмежувальні фактори, якщо наявні до початку лікування або при збільшенні дози	Немає чітко визначеної максимальної дози. Може зумовлювати гіпернатріємію і гіпокаліємію у випадку значно вираженої діареї	<50 дол. США	Єдиний осмотичний агент, досліджений для застосування під час вагітності
Бісакодил і пікосульфат	Стимулювальне проносне	Бісакодил 5 мг/добу	Залежно від відповіді на терапію та наявності побічної дії. Побічні реакції лімітовані наявністю спазмів і дискомфорту в животі	10 мг/добу перорально	<50 дол. США	Рекомендований для застосування нетривалими курсами чи як терапія порятунку. Тривале або надмірне застосування може спричинити діарею чи електролітні порушення. Дані щодо довгострокової безпеки та ефективності відсутні
Сенна	Стимулювальне проносне	8,6-17,2 мг/добу	Залежно від симптоматики, відповіді на терапію та наявності побічної дії. Найчастіші побічні реакції проявляються у вигляді спазмів і дискомфорту в животі	Немає чітко визначеної максимальної дози. Часто рекомендовано не більше 4 таблеток 2 р/добу	<50 дол. США	Часто є компонентом багатьох проносних чаїв, де дозу складно визначити. Дані щодо довгострокової безпеки та ефективності відсутні
Лубіпростон	Кишковий секретар, який діє на хлоридні канали 2 типу в шлунку збільшує секрецію хлоридів	24 мкг 2 р/добу	Залежно від симптоматики, відповіді на терапію. Найчастіше виникає діарея, що спричиняє припинення терапії	24 мкг 2 р/добу	374 дол. США	Може бути корисним при болях у животі. Схвалений до використання за СПК-3
Лінаклотид	Кишковий секретар, що впливає на гуанілатциклазу С, яка активує ген CFTR у шлунку, що зумовлює збільшення секреції хлоридів	72-145 мкг/добу	Залежно від відповіді на терапію. Найчастіше виникає діарея, що спричиняє припинення терапії	290 мкг/добу	523 дол. США	Може бути корисним при болях у животі. Схвалений до використання за СПК-3
Плеканатид	Кишковий секретар, що впливає на гуанілатциклазу С, яка активує ген CFTR у шлунку, що зумовлює збільшення секреції хлоридів	3 мг/добу	Залежно від відповіді на терапію. Найчастіше виникає діарея, що зумовлює припинення терапії	3 мг/добу	526 дол. США	Схвалений до використання за СПК-3
Прукалоприд	Агоніст 5-HT4	1-2 мг/добу	Залежно від відповіді на терапію. Найчастіше виникають головний біль та діарея, що зумовлює припинення терапії	2 мг/добу	563 дол. США	Може бути додатково корисним при болях у животі

Основні напрями використання ітоприду гідрохлориду в лікуванні патології шлунково-кишкового тракту



Г.В. Осьодло



О.О. Федорова

Актуальність проблеми порушень моторної функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за останні десятиліття значно зросла, що пов'язано з великою поширеністю в світі та в Україні цієї патології. Удосконалення фармакотерапії порушень моторики ШКТ та широке впровадження сучасних лікарських засобів у клінічну практику є на сьогодні важливим завданням внутрішньої медицини.

Як відомо, порушення моторної функції стравоходу, шлунка, кишечника, жовчного міхура і біліарних сфінктерів є основою диспепсії [4]. Пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу зі скаргами, що спостерігаються при цій патології, клініцисти розподіляють на 2 групи. До 1-ї групи належать особи з вираженими симптомами диспепсії, однак під час обстеження цих хворих не виявляються будь-які органічні або морфологічні зміни. Таким пацієнтам зазвичай встановлюють діагноз есенціальної, ідіопатичної, невиразкової або функціональної диспепсії (ФД). У пацієнтів, які належать до 2-ї групи (зі встановленою органічною патологією), симптоми диспепсії зменшуються або зникають при успішному лікуванні основного захворювання. У цьому випадку диспепсія має вторинний характер, однак провідною патогенетичною ланкою розвитку симптомів є порушення моторної функції ШКТ.

Розлади моторної функції ШКТ визначають особливості клінічної симптоматики і сприяють прогресуванню і більш тяжкому перебігу хвороби. Порушення моторики шлунка і ДПК є провідними патогенетичними факторами ФД [10, 21]. У 75% пацієнтів із ФД виявляються різноманітні порушення моторики ШКТ: уповільнення евакуаторної функції шлунка, зниження частоти та амплітуди перистальтики, порушення антродуоденальної координації, послаблення постпрандіальної моторики антрального відділу, порушення рецептивної та адаптивної релаксації шлунка, що призводить до порушення розподілення їжі в шлунку і викликає відчуття швидкого насичення їжею, порушення циклічної активності шлунка у період між процесами травлення – тахі-, брадикастрія, антральна фібриляція [18, 47].

Причинами дискомфорту, важкості у верхній половині живота можуть бути гастро- і дуоденостаз, які зумовлені послабленням моторики антрального відділу шлунка і порушенням антродуоденальної координації. Печія, відрижка, гіркота у роті, нудота, блювання нерідко є клінічними проявами гастроєзофагеального і дуоденогастрального рефлюксів. Розлади акомодатції сприяють виникненню симптому раннього насичення їжею [4].

Залежно від того, на якому етапі розвитку хвороби виникають розлади моторної функції різних відділів ШКТ, усі захворювання, перебіг яких супроводжується таким порушенням, поділяють на захворювання, при яких порушення моторної функції ШКТ виконують роль первинного патогенетичного фактора, та захворювання, при яких приєднання цих порушень відбувається вторинно на тлі тривалого перебігу основного захворювання [45].

Первинні порушення моторики тих чи інших відділів травного каналу спостерігаються при GERX, дискінезіях стравоходу (дифузній і сегментарній езофагоспазм, кардіоспазм), дискінезіях жовчовивідних шляхів, функціональних гастроінтестинальних розладах, у тому числі при ФД, первинному (ідіопатичному) гастропарезі, синдромі подразненого кишечника (СПК), функціональних закрепах. Вторинні порушення моторної функції ШКТ можуть виникати у пацієнтів із ЦД (діабетичний гастропарез та синдром діабетичної кишкової псевдообструкції). Такі порушення зумовлені діабетичною нейропатією (ураженням нервових закінчень у стінці шлунка та кишечника, які відповідають за нормальну перистальтику ШКТ). Послаблення моторної активності ШКТ відбувається при системній склеродермії внаслідок розростання сполучної тканини у стінці шлунка і кишечника із заміщенням нею м'язових волокон і змінами судин. Вторинні порушення моторики ШКТ спостерігається також при гіпотиреозі, дерматоміозиті, амілоїдозі, захворюваннях центральної нервової системи (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз), після травм спинного мозку. Часто клінічні ознаки гіпомоторної функції шлунка є першими проявами гіпотиреозу [22, 28].

Препаратами вибору для лікування порушень моторної функції ШКТ є прокінетики. Це велика група фармакологічних препаратів, які на різних рівнях і за допомогою різних механізмів посилюють моторну, а саме пропульсивну активність ШКТ і запобігають антиперистальтичним скороченням непосмугованих м'язів. Прокінетична їх дія зумовлена впливом

на різні рецептори: ацетилхолінові, дофамінові, рецептори мотиліну і серотоніну. Внаслідок застосування прокінетиків підвищується тонус нижнього стравохідного сфінктера, покращуються евакуаторна функція шлунка, антродуоденальна координація, продуктивна перистальтика кишок, скоротлива здатність жовчного міхура [5, 34].

Метааналіз 14 досліджень, які включали 1053 пацієнтів із ФД, показав вірогідно вищу ефективність прокінетиків (61%) порівняно з плацебо (41%) [11, 26]. Порівняльна характеристика фармакологічних властивостей різних прокінетиків представлена в таблиці.

Характеристики	Ітоприду гідрохлорид	Домперидон	Метоклопрамід	Цизаприд*	Мозаприд**
Механізм дії	D ₂ -антагоніст + блокатор АЦХ	D ₂ -антагоніст	D ₂ -антагоніст + 5-HT ₃ -агоніст	5-HT ₄ -агоніст	5-HT ₄ -агоніст
Прокінетична дія	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена
Протиблювотна дія	Помірна	Помірна	Виражена	Відсутня	Відсутня
Екстрапірамідні ефекти	Рідко	Рідко	Часто	Рідко	Рідко
Подовження інтервалу Q-T	Не викликає	Викликає	Не викликає	Викликає	Суперечливі дані***

Примітки: * у зв'язку з вираженими побічними ефектами з боку серцево-судинної системи цизаприд заборонено застосовувати в більшості країн світу, в тому числі в Україні; ** мозаприд не зареєстрований у США, країнах Західної Європи та Росії; *** у низці робіт мозаприд включено до числа лікарських засобів, які подовжують інтервал Q-T.

Серед прокінетиків виділяють препарати I генерації: метоклопрамід та домперидон. Метоклопрамід є антагоністом дофамінових D₂-рецепторів, серотонінових 5-HT₄-рецепторів, у високих дозах має здатність блокувати 5-HT₃-рецептори, що зумовлює його протиблювотну дію. Проте за рахунок високої проникності через гістогематичні бар'єри метоклопрамід часто викликає екстрапірамідні розлади (м'язовий гіпертонус, спазм м'язів обличчя, гіперкінези), сприяє небажані прояви з боку центральної нервової системи (головний біль, сонливість, запаморочення, відчуття страху, занепокоєння, депресія), а також гормональні розлади (гіперпролактинемія, галакторея, порушення менструального циклу, гінекомастія, гіперальдостеронізм).

Домперидон є селективним блокатором периферичних D₂-рецепторів, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, завдяки чому не має побічних ефектів, які притаманні метоклопраміді. Проте домперидон майже не впливає на тонус нижнього стравохідного сфінктера. Найбільш суттєвими побічними діями домперидону є гіперпролактинемія і пов'язані з нею гінекомастія, галакторея та аменорея. Частота гіперпролактинемії при стандартному курсі лікування становить 1,3%. Також можливий розвиток екстрапірамідних розладів, спазмів кишечника, шкірних висипів, кропив'янки, свербіж, сухості в роті, головного болю, діареї. Крім того, домперидон має здатність блокувати калієві канали hERG (Ikr) провідної системи серця, подовжувати фазу реполяризації шлуночків і збільшувати тривалість інтервалу Q-T, що зумовлює розвиток зляканих аритмій. Зазначений ризик збільшується при одночасному прийомі препаратів, що метаболізуються в печінці, як і домперидон, за допомогою системи CYP3A4, у результаті чого підвищується концентрація домперидону в крові [28].

Ітоприду гідрохлорид є прокінетиком із комбінованим механізмом дії. Цей лікарський засіб розроблено японською компанією Hokuriku Seiyaker Co. Ltd. Препарат застосовується для лікування пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями із 1995 року [24]. Ітоприду гідрохлорид є антагоністом D₂-дофамінових рецепторів і блокатором АЦХ. Блокування D₂-рецепторів сприяє збільшенню активності

аденілатциклази і рівня циклічного аденозинмонофосфату в непосмугованих м'язах стравоходу, шлунка, ДПК, унаслідок чого підвищується їхня моторна активність. Через те, що щільність D₂-рецепторів є вищою у верхніх відділах ШКТ, препарат діє більше на верхні відділи (стравохід, шлунок, ДПК) і підвищує також тонус м'язів тонкої і товстої кишок. Ітоприду гідрохлорид посилює тонус нижнього стравохідного сфінктера, в такий спосіб зменшує вірогідність виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. Засіб активує вивільнення ацетилхоліну і перешкоджає його деградації, пролонгує вплив, що супроводжується посиленням пропульсивної моторики шлунка і підвищенням перистальтичної активності тонкої і товстої кишок. Завдяки взаємодії з D₂-дофаміновими хеморецепторами тригерної зони ітоприду гідрохлорид чинить протиблювотну дію. Ітоприду гідрохлорид не впливає на рівень гастрину сироватки крові, а також на кислотність. Модуляторний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему ітоприду гідрохлориду відбувається через підвищення концентрації соматостатину, мотиліну, зниження рівня холецистокініну та адренкортикотропного гормону [29]. Препарат метаболізується флавінзалежною монооксигеназою FMOs-FMO3 і не взаємодіє із системою цитохрому P450 (з ізоферментами CYP2C19 та CYP2E1), що важливо при одночасному прийомі лікарських засобів, які конкурують за коферментну систему, і дає змогу знизити вірогідність небажаної взаємодії препаратів [23, 24].

Ітоприду гідрохлорид швидко і практично повністю всмоктується у ШКТ, його відносна біодоступність становить 60%, що спричинено метаболічними змінами при першому проходженні через печінку під дією флавінзалежної монооксигенази. На біодоступність препарату не впливає їжа. Зазначені механізми дії ітоприду гідрохлориду визначають його терапевтичне значення для лікування моторних розладів при різних захворюваннях ШКТ [25].

Ефективність ітоприду гідрохлориду в лікуванні пацієнтів із захворюваннями верхніх відділів ШКТ із проявами диспепсичного синдрому, зокрема ФД, має велику доказову базу [31]. Важливою перевагою ітоприду гідрохлориду порівняно з іншими прокінетиками є його високий профіль безпеки, про що було спеціально зазначено у Римських критеріях функціональних розладів IV перегляду [11, 33]. У багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), які проводилися в Японії, Індії, Китаї, Австралії, деяких країнах Європи, вивчалася ефективність ітоприду гідрохлориду при ФД, хронічному гастриті, GERX [32, 46, 49].

Японськими дослідниками ще у 90-х роках ХХ ст. доведена ефективність ітоприду гідрохлориду при ФД у 80-90% пацієнтів. Пізніше в Індії було проведено низку досліджень, які показали, що застосування ітоприду гідрохлориду сприяє помірному полегшенню або повному зникненню симптомів у 73-100% пацієнтів із ФД. Побічні ефекти при лікуванні цим препаратом виникали рідко. У дослідженнях не було відмічено клінічно значущих змін на електрокардіограмі, насамперед збільшення інтервалу Q-T [37, 41, 51].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження щодо ефективності застосування препарату при ФД із включенням 554 пацієнтів, яке було проведено в Австралії, свідчать про те, що через 8 тиж лікування клінічні симптоми диспепсії повністю зникли або значно зменшилися у хворих, які отримували ітоприду гідрохлорид. Водночас не було виявлено впливу ітоприду гідрохлориду на тривалість інтервалу Q-T, а також не було відмічено змін рівня пролактину в крові [37, 48].

Одним із перших європейських досліджень щодо вивчення оцінки ефективності ітоприду гідрохлориду (Ітомеду) стало відкрите клінічне дослідження, яке було проведено в Словаччині, за участю 91 пацієнта із ФД з періодом спостереження 84 дні. Результати дослідження продемонстрували значне зниження частоти основних диспепсичних симптомів: відчуття переповнення (з 71 до 55%), болю в епігастральній ділянці (з 91 до 49%), нудоти (з 51 до 6%), блювання (з 13 до 2%), зниження апетиту (з 55 до 18%), відходження газів (з 72 до 39%) [24].

У багатьох подвійних сліпих рандомізованих порівняльних дослідженнях ітоприду гідрохлорид продемонстрував високу клінічну ефективність та безпеку порівняно з цизапридом, метоклопрамідом, мозапридом і домперидоном [46]. У сліпому РКД порівнювали ефективність ітоприду гідрохлориду та метоклопраміду при лікуванні пацієнтів із ФД. Виявлено, що повна ліквідація симптомів і виражене полегшення відбулося у всіх пацієнтів, які отримували ітоприду гідрохлорид, і тільки у 53% осіб, які застосовували метоклопрамід. В іншому сліпому РКД оцінювали ефективність і переносимість ітоприду гідрохлориду порівняно з домперидоном при лікуванні пацієнтів із ФД. Повне зникнення симптомів і виражене полегшення спостерігали у 81% пацієнтів, які отримували лікування ітоприду гідрохлоридом, і у 70% хворих, які застосовували домперидон [14, 39].

У подвійному сліпому проспективному 4-фазному РКД проводили порівняльну оцінку ефективності та безпеки ітоприду гідрохлориду і цитрату мозаприду при лікуванні пацієнтів із ФД. У групі ітоприду 93% пацієнтів оцінили загальну клінічну ефективність препарату як «дуже добре» і «добре», а в групі мозаприду відповідний показник був вірогідно нижчим – 63%. За оцінкою лікарів, загальна переносимість ітоприду гідрохлориду була відмінною у 76% пацієнтів, мозаприду – у 26% осіб. У результаті дослідження доведено, що ітоприду гідрохлорид має кращий профіль ефективності та безпеки порівняно з цитратом мозаприду [44].

Метааналіз 9 РКД, до якого було включено 2620 хворих із ФД, які застосовували ітоприду гідрохлорид, та 1248 пацієнтів, які отримували плацебо або інші препарати (домперидон, цизаприд), показав, що ітоприду гідрохлорид вірогідно краще впливає на загальний стан хворих. Препарат також виявився більш ефективним порівняно з домперидоном щодо впливу на симптоми порушення моторики ШКТ (відчуття раннього насичення і дискомфорт після прийому їжі) [28, 38].

Нерідко в одного пацієнта поєднуються функціональні розлади ШКТ. Найчастіше спостерігаються поєднання ФД і СПК, ФД і дисфункції сфінктера Одді. Вітчизняними вченими Т. Д. Звягінцевою та А.І. Чернобай [9] проведено дослідження впливу ітоприду гідрохлориду на перебіг поєднаних функціональних захворювань ШКТ у 30 пацієнтів, у яких ФД поєднувалося із симптомами дисфункції сфінктера Одді за біларним типом та СПК із закрепами. Дослідницями було доведено, що ітоприду гідрохлорид чинить універсальну прокінетичну дію, нормалізує моторику ШКТ, має високий профіль ефективності та безпеки, не спричиняє побічних ефектів. Лікування препаратом вірогідно підвищувало якість життя пацієнтів.

Ітоприду гідрохлорид стимулює контрактильну активність ШКТ від шлунка до товстої кишки і прискорює транзит хіму, що дає можливість використовувати його для лікування пацієнтів із функціональними закрепами [1, 9]. Ще одним перспективним напрямом є використання препарату для корекції порушень моторики жовчного міхура і жовчовивідних шляхів при їх гіпомоторній дисфункції [25, 33]. Також проведено низку досліджень, у яких була показана вища ефективність ітоприду гідрохлориду порівняно з домперидоном при ФД і GERX [19, 43].

В одному із порівняльних РКД було показано, що застосування ітоприду гідрохлориду протягом 2 тиж у пацієнтів із постгастрорезекційними розладами сприяло вірогідному зменшенню скаргу у 45,8% пацієнтів, водночас як домперидон був ефективним тільки у 18,8% хворих ($p < 0,05$) [14].

При застосуванні у комплексному лікуванні ітоприду гідрохлориду в пацієнтів із GERX поєднано із СПК та закрепами спостерігалось зменшення частоти і вираженості клінічних симптомів. У низці досліджень було доведено, що при підготовці пацієнтів до колоноскопії відбувалося зниження вираженості та інтенсивності кишкових симптомів та спостерігалось покращення якості підготовки завдяки використанню ітоприду гідрохлориду [23].

Показано високу клінічну ефективність ітоприду гідрохлориду (Ітомеду) у складі комплексної терапії 107 пацієнтів із виразковою хворобою ДПК та порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка і ДПК. Дослідниками було доведено, що застосування Ітомеду у складі комплексної терапії виразкової хвороби ДПК прискорює усунення больового і диспепсичного синдромів, сприяє рубцюванню виразки у 97,8% пацієнтів та відновленню моторної функції гастродуоденальної зони шляхом покращення координації електричної активності між шлунком і ДПК, зниження частоти моторної активності шлунка та підвищення амплітуди електричних коливань ДПК. При застосуванні Ітомеду в пацієнтів із виразковою хворобою ДПК нормалізація порожнинного тиску в шлунку і ДПК сприяє відновленню замикальної функції ворота [3].

Результати відкритого багатоцентрового дослідження за участю 743 пацієнтів із діабетичним гастропарезом продемонстрували значне поліпшення симптоматики на тлі комплексної терапії ітоприду гідрохлоридом та пантопразолом упродовж 3 тиж [23, 50].

Опубліковані дані вітчизняних дослідників, які свідчать про ефективність застосування препарату у хворих на ЦД 2 типу з ознаками діабетичного гастропарезу. Застосування ітоприду гідрохлориду в дозі 50 мг 3 рази на добу протягом 6 тиж на тлі пероральної цукрознижувальної терапії сприяло нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунка та досягненню кращої компенсації вуглеводного обміну (як прандіального,

так і постпрандіального рівнів глікемії) [13]. У відкритому порівняльному паралельному проспективному рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тиж за участю 34 дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу та порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка було встановлено, що лікування ітоприду гідрохлоридом у сумарній добовій дозі 150 мг дало можливість прискорити швидкість евакуації їжі до ДПК у 71% випадків (за результатами дихального тесту). Таке лікування у цієї категорії пацієнтів супроводжувалося покращенням клінічної симптоматики [2].

Ітоприду гідрохлорид призначають дорослим по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на добу до їди. Препарат приймають не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю води. Рекомендована добова доза становить 150 мг. Середня тривалість курсу лікування – 2-4 тиж.

За період широкого клінічного використання ітоприду гідрохлорид показав хорошу переносимість і відсутність побічних ефектів у більшості випадків. Препарат не впливає на тривалість інтервалу Q-T (на відміну від домперидону, мозаприду, цизаприду, тегасероду), має сприятливий профіль безпеки. У разі призначення препарату у звичайних терапевтичних дозах підвищення рівня пролактину крові спостерігається дуже рідко. Основними побічними ефектами при застосуванні ітоприду гідрохлориду виявилися тільки діарея (0,7% випадків), біль у животі (0,3%), головний біль (0,3%). Завдяки своїм фармакологічним особливостям ітоприду гідрохлорид не взаємодіє з лікарськими засобами, які метаболізуються системою цитохрому P450. Перевагами ітоприду гідрохлориду є подвійний механізм дії, висока біодоступність, відсутність кумуляції препарату [23-26, 29].

Таким чином, застосування ітоприду гідрохлориду може бути корисним для стимуляції моторики ШКТ не тільки при лікуванні функціональних гастроінтестинальних розладів (функціональна диспепсія, СПК із закрепами, функціональний та опіодно-індукований закреп, гіпомоторна дисфункція біліарного тракту та їх поєднання), а й при вторинних порушеннях моторно-евакуаторної функції за наявності органічної патології травного тракту чи захворювань інших органів і систем (ЦД, гіпотиреоз, системна склеродермія тощо), у тому числі при коморбідних станах.

Ітоприду гідрохлорид завдяки комбінованому подвійному механізму дії, впливу на моторну функцію всього ШКТ, відсутності взаємодії з іншими лікарськими засобами та мінімальній кількості побічних ефектів має переваги над іншими прокінетиками.

Застосування у широкій терапевтичній практиці ефективного і безпечного прокінетика ітоприду гідрохлориду дає можливість проводити повноцінне патогенетичне лікування багатьох захворювань внутрішніх органів, які супроводжуються порушенням моторно-евакуаторної функції ШКТ.

В Україні ітоприду гідрохлорид представлений кількома компаніями, серед яких лідером призначень лікарями є препарат Ітомед® виробництва чеської компанії PRO.MED.CS Praha a.s.

Список літератури знаходиться в редакції.





ІТОМЕД®

ітоприду гідрохлорид

Фармакологічна група:
стимулятори перистальтики



ПОКАЗАННЯ¹:

-  печія
-  нудота
-  блювання
-  здуття живота
-  відчуття швидкого перенасичення
-  біль та дискомфорт у верхній частині живота



Спосіб застосування та дози:
1 таблетка 3 рази на день

1. Інструкція до медичного застосування препарату Ітомед®, реєстраційне посвідчення UA/11946(03)/02. Представництво «PRO.MED.CS Praha a.s.» в Україні. Поштова адреса: вул. Микофорська буд. 7/15, м. Київ, 04071, Україна; тел.: +38044 364 57 59 (факс): +38044 364 57 39 efb@promedcs.ua / www.promedcs.ua. Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ чи лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування.



В.О. Сергієнко, д.м.н., професор, О.О. Сергієнко, д.м.н., професор, кафедра ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; В.Б. Сегін, лікар-кардіолог, медичний центр Symbiolyka Cardio, м. Львів

Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром

Внутрішній біологічний годинник людини тісно та двоспрямовано пов'язаний зі стресовою системою. Критична втрата гармонійного часового порядку на різних рівнях організації може вплинути на фундаментальні властивості нейроендокринної, імунної та вегетативної систем, що спричиняє порушення біоповедінкових адаптаційних механізмів із підвищеною чутливістю до стресу й уразливості. Поєднання декількох хвороб зумовлює двоспрямованість патологічних змін.

Поширеність поліморбідності, згідно з результатами перспективних досліджень, становить до 69% у молодих людей, ≈93% – у пацієнтів зрілого віку, до 98% – у хворих літнього віку (Global Burden of Disease Study, 2020). До одних із провідних класів поліморбідності належать захворювання ендокринної системи, розлади харчування й обміну речовин.

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) становить значну частку структури поліморбідності й часто потребує призначення декількох груп лікарських засобів, що, своєю чергою, збільшує ризик побічних ефектів і неефективності терапії. В осіб із ПТСР більш поширений метаболічний синдром (МС) та його складові компоненти. Зокрема, МС у пацієнтів із ПТСР (порівняно з контрольною групою, відповідною за віком і статтю) діагностується майже вдвічі частіше. Одночасно повідомляється, що в учасників бойових дій частіше розвиваються ожиріння, МС і ПТСР (Dorfinger L.M. et al., 2018). Крім того, спалах COVID-19 унаслідок стресу сприяв розвитку ПТСР у 6,0-53,8% населення планети (Xiong J. et al., 2020).

Психологічний стрес спричиняє патофізіологічні зміни в центральній та периферичній нервовій, імунній, ендокринній та серцево-судинній системах. Зокрема, ПТСР підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) в 1-3 рази, а також тісно пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (гострим коронарним синдромом (ГКС), інсультом), хронічною серцевою недостатністю (ХСН), передчасною смертю. ПТСР збільшує ризик хронічного коронарного синдрому (ХКС) на 61%; небезпеку інсульту, спричиненого ГКС, – у 2,37 рази (Tian Y. et al., 2023).

Останніми роками медична модель ПТСР змінилася із простої біомедичної на медичну біопсихосоціальну. В умовах зростання смертності пацієнтів із коморбідністю ПТСР і МС значення надається медичній концепції «двох сердець», що зумовлює необхідність посилення уваги до високої частоти коморбідності.

Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром

Згідно з визначенням Американської психіатричної асоціації (American Psychiatric Association, APA), ПТСР – це стан психічного здоров'я, пов'язаний із впливом травматичних подій, який характеризується різними посттравматичними симптомами, в т. ч. симптомами вторинного зв'язання із травмою стимулів, негативних змін у когнітивних процесах і настрої, змін збудження, реактивності. Це хронічний психічний розлад, через який страждають ≈5% чоловіків і 10% жінок у США. ПТСР часто пов'язаний з реальною фізичною шкодою або загрозою її заподіяння (з дуже високим рівнем поширеності). Зокрема, в учасників бойових дій поширеність ПТСР становить від 12 до 30% порівняно з ризиком 7,8% серед населення США (Shahmiri Bargzoki H. et al., 2023). ПТСР і пов'язані з ним ССЗ та їхні наслідки зумовлюють зниження якості життя, а також вносять значний вклад у рівень смертності, який у 2-3 рази вищий, ніж у загальній популяції (Ahmadi N. et al., 2021).

Поширеність ПТСР зростає під час трагічних подій, що охоплюють масове число населення. Деякі автори вважають, що хоча б 1 травматичну подію в своєму житті пережили 61% чоловіків і 49% жінок, 25-48% – ≥2 психологічні травми. На жаль, прогнозується подальше зростання психічних розладів у відповідь на психічні травми. Зокрема, серед 26 174 опитаних працівників сфери охорони здоров'я в США 53% повідомили про симптоми щонайменше 1 психічного розладу, особливо ті, хто відчував перевантаження (Bryant-Genevier J. et al., 2021). Цей результат свідчить про те, що переважно пов'язана з негативним впливом травматичного стресу.

Пандемія COVID-19, російська військова агресія зумовили та надалі зумовлюють збільшення показників захворюваності на МС і цукровий діабет (ЦД) 2 типу серед населення України. В Україні з'явився новий

термін – Donetsk syndrome; воєнні дії, що тривають, спричинили різке зростання кількості психоемоційних порушень, у т. ч. і серед цивільного населення, а також розвиток дистресу та складових МС, які спостерігаються при ПТСР.

Результати епідеміологічних випробувань показали, що травматичний стрес часто зустрічається серед населення, яке пережило війну, а також серед біженців (особливо жінок), працівників сфери охорони здоров'я. Серед населення, яке пережило / переживає війну, спостерігається високий рівень поширеності ПТСР і депресії. Це підтверджується систематичним літературним пошуком і метааналізом епідеміологічних досліджень, що включало вибірки в жителів 43 країн, які нещодавно пережили війну. Зокрема, продемонстровано, що жертви війни з діагнозом ПТСР або депресії переважно проживають у країнах із низьким / середнім рівнем доходу. Отже, матеріальний або соціальний статус може впливати на виразність травматичного стресу. Гендерні відмінності також пов'язані з ризиком. Зокрема, в жінок-біженок, які пережили сексуальну травму, спостерігається вищий рівень ПТСР (Vallejo-Martín M. et al., 2021).

ПТСР характеризується стійкими дезадаптивними реакціями після впливу тяжких природних або психологічних травматичних подій. Травматичні події, зокрема насильницькі особисті напади, природні та антропогенні катастрофи, а також воєнні дії сприяють розвитку ПТСР. ПТСР може бути висококоморбідним з аутоімунними захворюваннями та ССЗ (Wilson M.A. et al., 2019). Повідомляється про зв'язок між ПТСР і ССЗ, а також основними наслідками ССЗ, зокрема ХКС, ГКС, ХСН (Edmondson D., von Känel R., 2017). Однак незрозуміло, чи є ці зв'язки причинно-наслідковими. Деякі дослідники припускають, що метаболічні порушення та імунні запальні реакції відіграють важливу роль у коморбідності ПТСР і ХКС.

Продемонстровано, що в пацієнтів із ПТСР спостерігається підвищений ризик розвитку МС порівняно із загальною популяцією (відношення шансів (OR) 1,37; 95% довірчий інтервал (CI) від 1,03-1,82; n=528). Під час проведення декількох досліджень виявлено позитивний зв'язок між ПТСР та артеріальною гіпертензією (АГ) як у чоловіків, так і в жінок, а депресивний синдром обернено пропорційно пов'язаний з АГ у чоловіків. Існує декілька чинників, пов'язаних із гендерними відмінностями. Зокрема, синдром менопаузи та вживання відповідних лікарських засобів (ЛЗ) впливають на ризик розвитку ПТСР і МС. Обстеження 1456 чоловіків і 1411 жінок, які зазнали травми, виявило, що в жінок ПТСР пов'язаний з МС (OR 1,53; 95% CI від 1,01-1,95; p=0,047) і рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (OR 1,98; 95% CI від 1,04-2,12; p=0,002), а в чоловіків асоціюється з АГ (OR 0,54; 95% CI від 0,31-0,92; p=0,023). Спостерігався зв'язок між тяжкістю ПТСР і порушеннями метаболізму (OR 1,141; 95% CI від 1,002-1,280; p=0,037) у жінок, а в чоловіків ПТСР обернено пов'язаний з АГ (OR 0,54; 95% CI від 0,31-0,92; p=0,023) (Lihua M. et al., 2020).

Однак гендерні відмінності не можна пояснити лише цими факторами. Слід урахувати спосіб життя; зокрема, куріння і недостатня фізична активність сприяють розвитку ПТСР; патерни цієї поведінки відрізняються між чоловіками і жінками. Крім того, чоловіки зазвичай занижують ступінь тяжкості ПТСР, що потенційно спричиняє класифікаційну похибку (Lihua M. et al., 2020). АГ, дисліпопротеїнемія (ДЛП) та ожиріння, що спостерігаються при ПТСР, можуть бути проявом індивідуальної моделі підвищеної чутливості до екологічного навантаження (Bartoli F. et al., 2020).

ПТСР асоціюється з підвищеною захворюваністю на ЦД 2 типу. Зокрема, повідомляється, що поширеність переддіабету, ЦД 2 типу, ПТСР, ССЗ дуже висока серед ветеранів війни (Yaturu S. et al., 2022). Результати ретроспективного обсерваційного дослідження продемонстрували, що

серед 72 604 осіб із порушеною толерантністю до глюкози в 29% діагностовано ПТСР. Подальше спостереження виявило, що в 35% пацієнтів спостерігалася маніфестація діабету. Основні асоційовані ризики включали ожиріння й АГ, причому швидкість прогресування ЦД 2 типу виявилася вищою серед осіб із ПТСР. Згідно з аналізом результатів опитувальників скринінгу ПТСР, зниження суми балів пов'язано з меншим ризиком виникнення ЦД 2 типу (Scherrer J.F. et al., 2019).

МС – кластер факторів ризику розвитку ССЗ і ЦД 2 типу, зокрема абдомінального ожиріння, високого рівня тригліцеридів, глюкози, АГ і низького вмісту ХС ЛПВЩ. Проблема МС у пацієнтів із ПТСР спричиняє усе більшу зацікавленість, що зумовлено підвищеною уразливістю до метаболічних порушень при різних психічних розладах. Однак більшість досліджень були проведені серед ветеранів-учасників бойових дій, а інформації, отриманої серед цивільних громадян, значно менше. Результати низького метааналізу свідчать про значний зв'язок МС, ожиріння та ПТСР. Зокрема, поширеність МС коливається від 32,1 до 45,6%, причому проаналізовано також внесок відповідних субкомпонентів, зокрема абдомінального ожиріння (29,7-69,0%), гіперглікемії (18,8-55,6%), гіпертригліцеридемії (12,2-81,9%), низького рівня ХС ЛПВЩ (26,4-67,0%) та АГ (67,9-84,8%) (Rosenbaum S. et al., 2020).

МС і ПТСР часто мають спільні нейробіологічні та клінічні ознаки. Цей збіг можна частково пояснити спільними патогенетичними механізмами, характерними для обох станів, залучених до розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних із МС і погіршенням клінічного перебігу ПТСР. Однак вважається, що зовнішні чинники, зокрема вплив навколишнього середовища, здатні модулювати ефекти біологічних факторів на вираженість МС і ПТСР, що сприяє гетерогенній клінічній картині (Luckhoff N.K. et al., 2023). Зокрема, ступінь виразності клінічної симптоматики МС у ветеранів армії та морської піхоти США, які брали участь у війнах, не передбачав розвитку симптомів ПТСР згодом. Водночас ступінь тяжкості ПТСР корелює зі збільшенням тяжкості МС (Wolf E.J. et al., 2016).

МС при ПТСР також може впливати на стан центральної нервової системи (ЦНС). Нейровізуалізаційні дослідження, проведені серед 274 американських ветеранів, які брали участь у бойових діях в Іраку й Афганістані, продемонстрували, що МС прогнозує розвиток ПТСР, який, своєю чергою, асоціюється зі зменшенням товщини кори головного мозку (Wolf E.J. et al., 2016). Крім того, ветерани-учасники бойових дій з коморбідним МС (незалежно від статусу ПТСР) виявляють незадовільні результати при вирішенні завдань, пов'язаних із виконавчою функцією і миттєвою вербальною пам'яттю (Green E. et al., 2019).

Високий рівень метаболічних дисфункцій у разі ПТСР зумовлює зацікавленість до можливих механізмів, що лежать в основі взаємозв'язків МС і ПТСР.

Видається цілком правдоподібним, що до таких належать:

- нераціональне харчування, малорухливий спосіб життя і куріння, які можуть сприяти підвищенню ризику серцево-судинних порушень і метаболічних розладів. Крім того, продемонстровано, що фізичні вправи, ймовірно, покращують не лише метаболічне здоров'я, а й клінічний перебіг ПТСР. З іншого боку, дотримання дієтичних рекомендацій, збільшення фізичної активності зменшують частоту виникнення ЦД 2 типу при ПТСР (van den Berk-Clark C. et al., 2018);
- метаболічні ефекти лікування. Антидепресанти, як відомо, ефективні за ПТСР, однак здатні сприяти збільшенню індексу маси тіла. Метаболічні побічні ефекти, спричинені антипсихотичними препаратами, можуть щонайменше частково пояснити більшу ймовірність збільшення маси тіла, гіперглікемії та ДЛП при ПТСР (Gafoor R. et al., 2018);



О.О. Сергієнко



В.О. Сергієнко

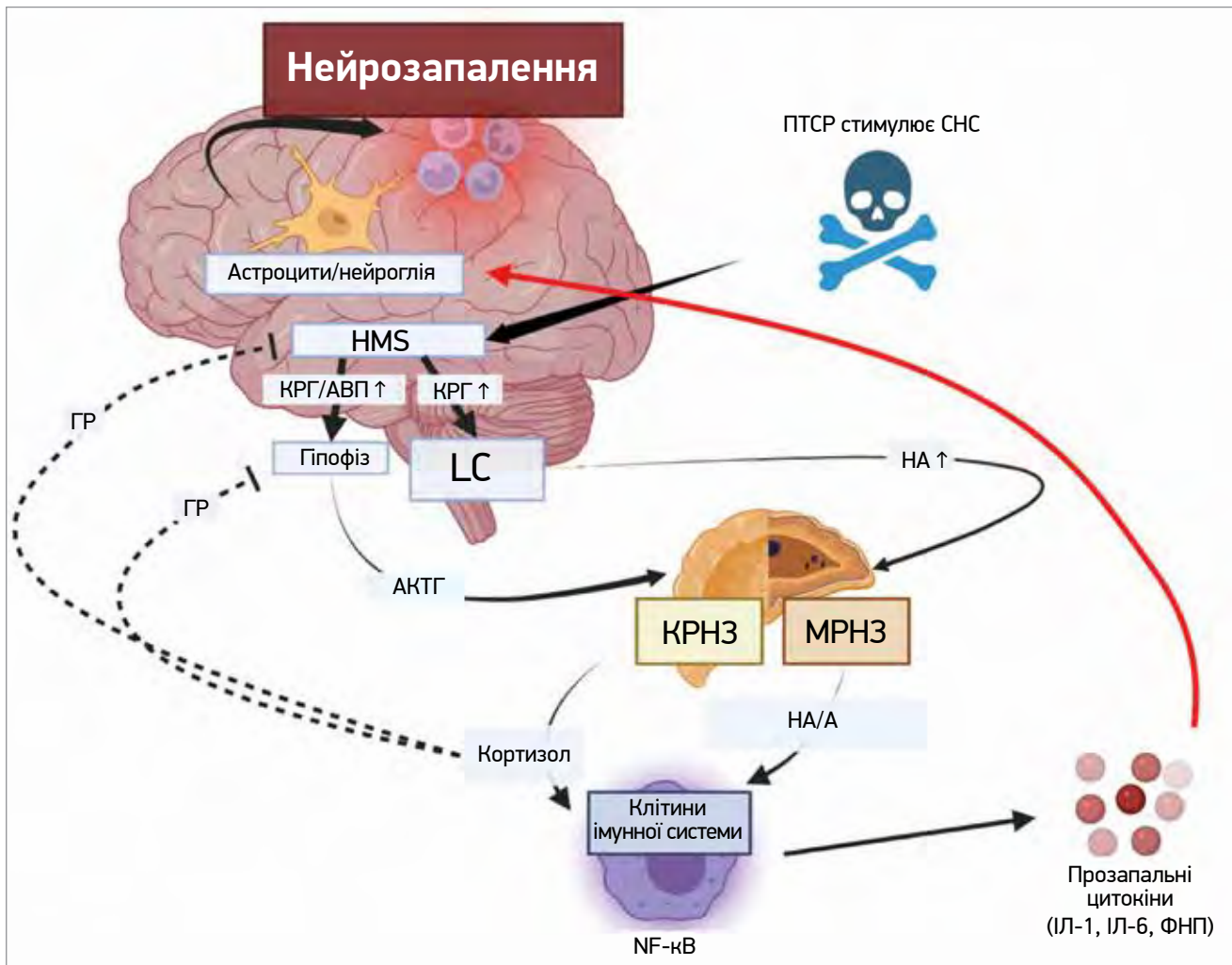


Рис. Механізми нейрозапалення при ПТСР

Примітки: імунна система взаємодіє з гіпоталамусом, гіпофізом, наднирковими залозами. Чорна лінія – серія послідовних процесів, червона – кінцевий результат нейрозапалення, пунктирна – гальмування процесів (Lee D.-H. et al., 2022); А – адреналін; АВП – аргінін-вазопресин; АКТГ – кортикотропін; ГР – рецептори глюкокортикоїдів; ІЛ – інтерлейкін; КРГ – кортиколиберин; КРНЗ – кіркова речовина надниркової залози; МРНЗ – мозкова речовина надниркової залози; НА – норадреналін; СНС – симпатична нервова система; HMS – гіпоталамус; LC – locus coeruleus (блакитна пляма); NF-κB – ядерний транскрипційний фактор каппа В.

■ стресові життєві події самі собою можуть бути індикаторами незадовільного метаболічного здоров'я, оскільки пов'язані з інсуліновою резистентністю (ІР), ожирінням і ДЛП. Правдоподібною видається гіпотеза про роль біологічної уразливості до стресу, яка може визначати як імовірність розвитку ПТСР, так і метаболічних дисфункцій після пережитого травматичного досвіду (Bartoli F. et al., 2020).

Отже, МС може бути наслідком індивідуальної нейроендокринної адаптації до хронічного стресу. Одночасно клінічні та трансляційні дані підтверджують думку про те, що ПТСР, імовірно, сам собою є метаболічним розладом. Зокрема, дисфункції запальних реакцій можуть бути загальним механізмом, що лежать в основі цього розладу (Michoroulos V. et al., 2017). Порушення, пов'язані з нейроендокринною системою та системним хронічним запаленням низької інтенсивності (ХЗНІ) при ПТСР, схожі на ті, що виникають за МС, ожиріння, ЦД 2 типу. Зокрема, все більше доказів підтверджують гіпотезу про те, що травматичні події можуть бути пов'язані з імунною системою та маркерами ХЗНІ. Отримані результати здатні пояснити імунометаболічні порушення в пацієнтів із ПТСР (Bartoli F. et al., 2020).

Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між ПТСР і МС

Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між ПТСР і МС залишаються активною галуззю досліджень, яка на сьогодні зосереджена здебільшого на вивченні стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі (ГГНВ), системного ХЗНІ, порушення імунної регуляції, ІР, симпатоадреналової системи та вегетативної нервової системи (ВНС).

Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь

Експозиція загрози, яка може бути або фізичною, або психологічною, зумовлює фізіологічну реакцію. Реакція на стрес спричиняє активізацію біологічних механізмів, які дозволяють реагувати на загрозу. Центральне регулювання цього процесу забезпечує ГГНВ, функціональні зміни якої пов'язані з такими станами/захворюваннями, як депресія, тривога та ПТСР (Maguire D.G. et al., 2020).

Стресорні чинники впливають на нейрони паравентрикулярного ядра в гіпоталамусі, які реагують вивільненням кортиколиберину, аргінін-вазопресину до портальної системи судин і сприяють виділенню кортикотропіну до загального кровообігу. Кортикотропін впливає на надниркові залози, стимулюючи синтез і вивільнення глюкокортикоїдів, серед яких основним є кортизол. Регулювання активності ГГНВ зумовлюється

кортизол-опосередкованим негативним зворотним зв'язком між передньою частиною гіпофіза, паравентрикулярним ядром і гіпокампом, що зумовлює гальмування вивільнення кортиколиберину, аргінін-вазопресину, кортикотропіну (Van Drunen R., Eckel-Mahan K., 2021).

Глюкокортикоїди організують діяльність декількох фізіологічних функцій через сигналізацію глюкокортикоїдних рецепторів (ГР). Отже, чутливість зворотного зв'язку сигналізації глюкокортикоїдів (серед інших факторів) може впливати на подальші наслідки впливу стресу. Сигналізація ГР регулюється на транскрипційному та епігенетичному рівнях і порушується при розладах, пов'язаних із ГГНВ. Декілька молекулярних процесів можуть сприяти зміні чутливості ГР. Зокрема, це внутрішньоклітинна доступність гормонів, рівень їхньої експресії, експресія ізоформ рецепторів, конформаційні зміни через мультибілковий комплекс теплового шоку (білки стресу), афінність зв'язування гормонів, фосфорилування ГР, ядерна транслокація. Крім того, підкреслюється важливість зв'язку між генетичними поліморфізмами гена ГР із метаболічними порушеннями та ПТСР (Somvanshi P.R. et al., 2019).

Дисрегуляція ГГНВ сприяє накопиченню вісцерального жиру, що провокує системне запалення, опосередковане підвищеною секрецією адипокінів, здатних спричинити дисбаланс системи стресових / антистресових гормонів (кортизолу, дегідроепіандростерону). Це хибне коло може стати поштовхом до розвитку МС. Вплив травми, ймовірно, є поштовхом до розвитку нейроендокринних реакцій та довготривалих змін у регуляції ГГНВ (Lee R.A. et al., 2018). Зокрема, повідомляється, що порушення функцій симпатичної та адренергічної нервової систем, які впливають на вивільнення гормонів через ГГНВ, здатні відігравати певну роль у метаболічних дисфункціях в осіб із ПТСР. Окрім того, стимуляція кортизолу може сприяти змінам біомаркерів запалення, зокрема С-реактивного білка (СРБ), а також розвитку центрального ожиріння та МС (Aaseth J. et al., 2019).

Однак результати низки досліджень неоднозначно підтверджують цю гіпотезу, демонструючи зниження або відсутність змін рівня кортизолу в осіб із ПТСР. Зокрема, об'єднані дані 37 випробувань, що включали 828 осіб із ПТСР і 800 із релевантних контрольних груп, не виявили жодних відмінностей у рівнях кортизолу в плазмі / сироватці крові при ПТСР (Bartoli F. et al., 2021). Висловлено припущення, що гіпоактивність ГГНВ у претравматичний період може сприяти розвитку ПТСР. Приєднання ПТСР спричиняє нездатність організму мобілізувати адекватні енергетичні ресурси для подолання стресових розладів і відновлення гомеостазу після усунення травматичного виклику. Крім того, зменшення рівня кортизолу може

сприяти адаптації ГГНВ до підвищення чутливості ГР у гіпофізі (Hori H., Kim Y., 2019).

Хронічне запалення низької інтенсивності

Існує достатня кількість доказів, що підтверджують причетність прозапальних шляхів до розвитку нейрозапалення і безпосереднього ураження нервової тканини. Однак усе більше дослідників припускають, що нейрогліальні клітини є сполучною ланкою між оксидантним стресом (ОС) і нейрозапальними процесами. Зокрема, ОС глії сприяє надмірній продукції прозапальних цитокінів, які, своєю чергою, впливають на рецептори мембран нервових клітин, активують прозапальні шляхи, зумовлюють нейрозапалення (Rodriguez-Saldana J., 2023).

На рисунку наведено механізми нейрозапалення при ПТСР (Lee D.-H. et al., 2022).

Цитокіни, як-от ІЛ-1, ІЛ-6 і ІЛ-17, здатні сенсibilізувати периферичні рецептори. Крім того, активація нейрозапальних процесів зумовлює ушкодження структур нервів унаслідок апоптозу, індукованого протеїназами, що активуються мітогенами. Фактор некрозу пухлини (ФНП) також сприяє експресії молекул адгезії клітин, здатних зменшувати швидкість перфузії крові та в такий спосіб пригнічувати нейротрофічну підтримку. Отже, активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокінів і дисрегуляція нейроімунних шляхів сприяють ушкодженню функціональної та структурної організації структур нервової тканини (Bookwalter D.V. et al., 2020).

Результати метааналізу продемонстрували, що в осіб із ПТСР підвищуються рівні ІЛ-6, ІЛ-1β та інтерферону-γ. Крім того, в хворих із ПТСР, які не отримували антидепресантів, спостерігалися вищі рівні ФНП. Це заслуговує на увагу з огляду на те, що особи із ПТСР і великим депресивним розладом зазвичай мають вищий ризик метаболічних порушень (Passos I.C. et al., 2019). Результати великого проспективного дослідження продемонстрували, що базові рівні СРБ у плазмі крові були значущими предикторами оцінки симптомів ПТСР у морських піхотинців після завершення воєнних операцій у зоні бойових дій. Зокрема, кожне 10-кратне зростання концентрації СРБ пов'язувалося зі збільшенням ризику виникнення ПТСР. Висновки метааналізу, що базувався на обстеженні 14 991 учасника, показали, що вплив травми позитивно асоціюється із СРБ, ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП (Bartoli F. et al., 2021). Отримані результати свідчать на користь гіпотези про те, що ХЗНІ може бути одним із можливих механізмів, які лежать в основі ризику розвитку ПТСР. Моделювання ПТСР у щурів лінії Sprague-Dawley супроводжується активацією низки показників ХЗНІ й ОС у крові, надниркових залозах і тканинах структур ЦНС (Wilson M.A. et al., 2019). Крім того, підвищена частота ССЗ, МС, ЦД 2 типу, синдрому хронічної втоми в хворих із ПТСР (станів, за яких спостерігається дисрегуляція процесів запалення) додатково свідчить на користь гіпотези значення активації процесів ХЗНІ в патогенезі ПТСР (Maguire D.G. et al., 2020).

Інсулінорезистентність

ІР як одна з важливих складових МС може бути однією із провідних ланок патофізіологічних механізмів у зв'язках між ПТСР і МС. Зокрема, продемонстровано, що ІР асоціюється із ПТСР у ветеранів-учасників бойових дій молодого віку (Doan S.N. et al., 2023). Повідомляється, що збільшення вираженості симптомів ПТСР у змішаній гендерній групі цивільних осіб літнього віку передбачало помірне зниження чутливості до інсуліну. Результати метааналізу демонструють зв'язок між депресивними симптомами чи загальним дистресом, МС і ЦД 2 типу. У хворих із депресією (незалежно від змін індексу маси тіла) спостерігається розвиток ІР, причому зв'язок між депресією та ІР виявлено навіть в осіб без надмірного накопичення вісцерального жиру. Вищий рівень негативного афекту чи емоційного дистресу та нижчий рівень позитивного афекту або позитивних емоцій, що оцінювалися за допомогою шкали позитивного і негативного афектів, пов'язані з підвищенням маси тіла (Doan S.N. et al., 2023).

Хронодеструкція сну, тривога, депресивні розлади, а також розлади харчування є частиною патогенезу ІР, ожиріння, МС і ЦД 2 типу. Дефіцит сну в поєднанні зі зміною циркадних ритмів взаємопов'язаний зі зниженням швидкості обміну речовин у спокої, а також збільшенням постпрандіальної глікемії. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів. Зокрема, спостерігається зниження рівня лептину; водночас експресія греліну збільшується, що, своєю чергою, сприяє відчуттю голоду, незважаючи на меншу потребу в енергії для відпочинку (Martelli D., Brooks V.L., 2023). Важливо, що тяжкість цих змін пов'язана з ожирінням і МС, а резистентність до лептину відіграє важливу роль в ІР, ожирінні, МС і ЦД 2 типу (Civelek E. et al., 2023).

Продовження на стор. 45.

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



ЩОДНЯ



ЩОТИЖНЯ

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D3 — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ А11С С05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D; **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу; гіперкальціємія; гіперкальціурія; гіпервітаміноз D; псевдогіпаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування); нефролітіаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000–40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері; по 2 блистери в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Вітамін D і ризик цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із предіабетом

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних розладів, що характеризуються гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. За останні 15 років поширеність діабету зростає в усьому світі (Guariguata et al., 2014). Згідно з даними Diabetes Atlas (IDF), глобальна поширеність діабету серед осіб віком 20-79 років становила 10,5% (536,6 млн у 2021 році; очікується, що вона зростає до 12,2% (783,2 млн у 2045 році (Sun et al., 2022). Наразі триває Програма профілактики діабету (ППД), метою якої є визначити, які підходи до зниження інсулінорезистентності (ІР) можуть допомогти в створенні профілактичних заходів ЦД 2 типу (The Diabetes Prevention Program (DPP), 2002). У цьому світлі визначення впливу вітаміну D на розвиток ЦД є актуальним питанням.

ЦД 2 типу – захворювання, спричинене гіперглікемією, внаслідок зниження периферичної чутливості тканин до інсуліну (Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2013). При ЦД 2 типу виникають порушення секреції інсуліну, гіпертонія, погіршується ліпідний обмін, які одночасно є і факторами ризику розвитку діабету (Sun et al., 2022). ІР – основний патогенетичний фактор ЦД 2 типу, що сприяє розвитку порушення толерантності до глюкози, виникненню ускладнень. Незважаючи на широкий вибір фармакологічних засобів для лікування ЦД, терапія ЦД 2 типу – складне завдання, оскільки ІР безпосередньо залежить від способу життя та генетичної складової (Reaven and Laws, 1999; American Diabetes Association clinical practice recommendations, 2001).

Сучасні дослідження продемонстрували, що макроелементи – прогностична ознака розвитку ІР (Chen et al., 2020). Протягом останніх десятиліть, як зазначено в огляді I.R. Wallace (2016), багато досліджень оцінювали зв'язок між сироватковим рівнем вітаміну D і чутливістю до інсуліну. Було встановлено, що вітамін D пов'язаний із чутливістю до інсуліну, а також ЦД 2 типу (Lemieux et al., 2019; Ehrampoush et al., 2021; Lips et al., 2017).

Сироваткові рівні вітаміну D та ІР

25(OH)D – основна форма вітаміну D, що відображає його рівень у сироватці крові. Встановлено, що вітамін D чинить прямий або опосередкований вплив на патофізіологічні механізми ЦД 2 типу. Ще в доклінічних дослідженнях було доведено, що добавки вітаміну D знижують резистентність та регулюють секрецію інсуліну, крім того, сприяють виживанню β -клітин (Cade & Norman, 1986-1987; Bourlon et al., 1999), тоді як дефіцит вітаміну D погіршує секрецію інсуліну і функцію β -клітин підшлункової залози (Norman et al., 1980; Chertow et al., 1983; Tanaka et al., 1984). Водночас вітамін D регулює позаклітинну концентрацію кальцію та потік через β -клітини підшлункової залози (Sergeev et al., 1995), а також функцію цитозольного білка, що зв'язує кальцій, як модулятор вивільнення інсуліну (Johnson et al., 1994; Kadowaki et al., 1984). Кореляційні дослідження виявили, що концентрація вітаміну D у сироватці крові обернено

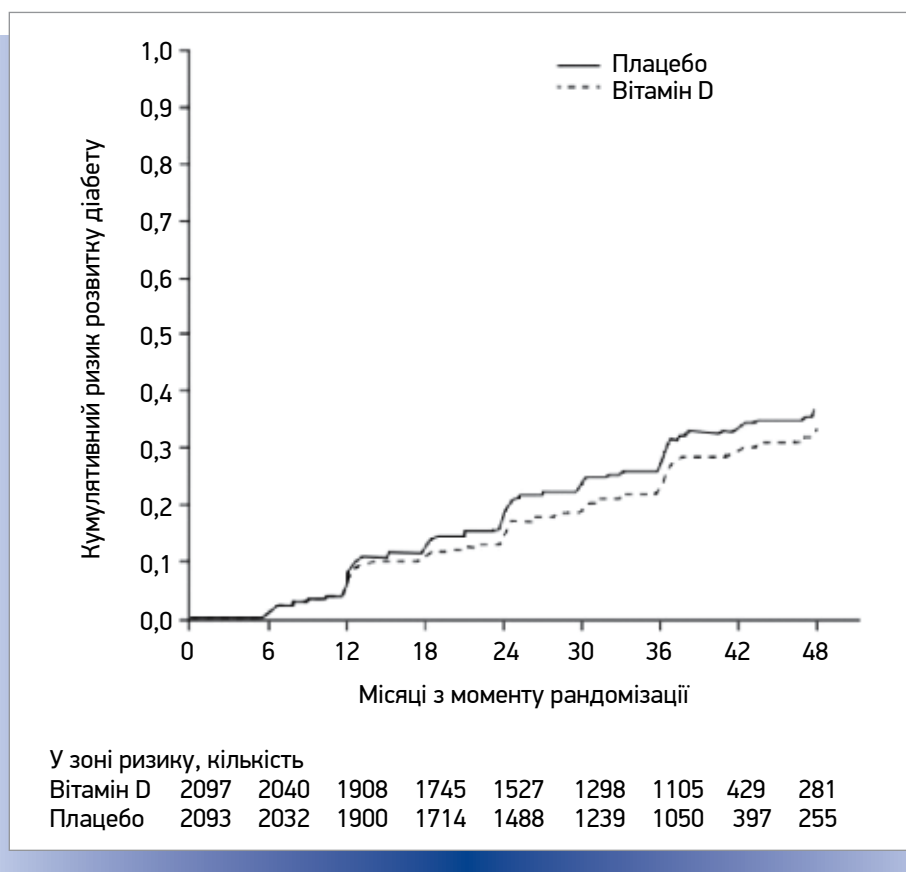


Рис. Криві захворюваності на вперше виявлений діабет серед дорослих осіб із предіабетом: аналіз усіх рандомізованих пацієнтів

пропорційна ІР (Jain et al., 2014; Chen et al., 2021; Grimmes et al., 2011), а це свідчить про те, що особи з вищим рівнем вітаміну D мали вищий індекс ІР. Крім того, в дослідженні Pittas і співавт. (2023) виявлено, що вітамін D сприяє зниженню ризику діабету, а гіповітаміноз D, навпаки, підвищує резистентність до інсуліну (Rafiq & Jerpesen, 2021). Дослідження Lei Xingxing і співавт. (2023) свідчить про негативну кореляцію підвищеного сироваткового рівня вітаміну D і рівнів інсуліну, глюкози, індексу НОМА-ІР у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено достовірний зв'язок між гіповітамінозом D, маркерами ІР і розвитком ЦД 2 типу, а це свідчить про те, що підвищення рівня вітаміну D у сироватці крові може певною мірою пригнічувати розвиток ІР.

Дієтичні добавки вітаміну D та ІР

Дефіцит вітаміну D – досить поширене явище серед пацієнтів із діабетом, проте вплив добавок вітаміну D на його динаміку здебільшого невідомий. Зростає кількість досліджень, у яких вивчається вплив добавок вітаміну D на ІР, глікемічні індекси та метаболічні наслідки (Seida J.C. et al., 2014;

Andersen et al., 2013; Lawson et al., 1979). У дослідженні Xingxing і співавт. (2023) вивчався вплив добавок вітаміну D у хворих на ЦД 2 типу. Отримані результати демонструють зниження резистентності до інсуліну в групі вітаміну D порівняно із групою звичайного лікування. Це свідчить про те, що добавки з вітаміном D можуть не лише знижувати ІР, а й позитивно впливати на перебіг діабету.

У більшості перехресних клінічних досліджень, які вивчали вплив прийому вітаміну D на контроль гомеостазу глюкози, ризик розвитку предіабету, поширеність і тяжкість ускладнень ЦД 2 типу, отримано суперечливі результати (Bouillon et al., 2019). Деякі навіть вважають, що добавки вітаміну D не можуть покращити ІР. Декілька метааналізів показали, що додавання вітаміну D ефективно знижує резистентність до інсуліну (Li et al., 2018). Дослідження С.І. Lee та співавт. (2017) виявили помірне зниження HbA_{1c} і відсутність різниці в рівні глюкози натще після лікування вітаміном D у хворих на ЦД 2 типу. У систематичному огляді George та співавт. (2012) не встановлено впливу добавок вітаміну D на рівень глікемії чи зниження резистентності до інсуліну. Однак оцінити цю варіацію складно через відмінності в дозуванні,

лікарській формі, тривалості, популярності відмінності, а також через можливий вплив епігенетичних факторів.

Ризик розвитку ІР

Як було зазначено вище, ІР посилюється за дефіциту вітаміну D і знижується після його екзогенного введення (Kelishadi et al., 2014). У пацієнтів із предіабетом було виявлено, що додавання вітаміну D притримувало прогресування діабету та покращувало контроль глікемії (Zhang et al., 2020; Niroomand et al., 2019). Сироватковий рівень вітаміну D має міцну зворотну кореляцію з більшістю інших причин ІР і ризиком ЦД 2 типу (Sacerdote et al., 2019; Song et al., 2013). Імовірно, дефіцит вітаміну D – ключовий фактор прискорення виникнення та розвитку ІР, а отже, і ЦД 2 типу. За результатами проспективного дослідження Ely, проведеного Радою з медичних досліджень (The Medical Research Council), встановлено, що початковий сироватковий рівень вітаміну D обернено пропорційний 10-річному ризику розвитку гіперглікемії, а це в майбутньому може спровокувати підвищення рівня глюкози в крові та розвиток ІР (Forouhi et al., 2008).

Крім того, клінічні дослідження показали, що вітамін D опосередковано знижує альбумінурію (Gupta et al., 2019), а це свідчить про можливу його роль в уповільненні прогресування діабетичної нефропатії, а також серцево-судинних захворювань. Таким чином, варто припустити, що вітамін D чинить захисну дію на судини, запобігаючи виникненню та розвитку мікро- і макроангіопатії у пацієнтів із ЦД 2 типу (Yang et al., 2019). Оскільки дефіцит вітаміну D широко поширений у всьому світі (Bilezikian et al., 2020), а також пов'язаний із захворюваністю на ЦД 2 типу та його ускладненнями, рекомендується визначати рівні вітаміну D у всіх пацієнтів із ЦД 2 типу. Крім того, вітамін D бере участь у розвитку та прогресуванні різних захворювань (Trummer et al., 2016), включаючи рак, захворювання імунної системи, серцево-судинні захворювання тощо. Саме тому профілактика та вчасна корекція дефіциту вітаміну D дуже бажані. Потрібні подальші дослідження з метою отримання детальніших даних, необхідних для повноцінного клінічного використання добавок вітаміну D як багатообіцяльної допоміжної терапії для пацієнтів із ЦД 2 типу.

Вплив вітаміну D на розвиток діабету

Метааналіз 3 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих

Продовження на стор. 44.

Вітамін D і ризик цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із предіабетом

Продовження. Початок на стор. 43.

досліджень, спеціально розроблених для виявлення профілактичних заходів розвитку діабету, встановив, що **рівень вітаміну D у осіб із предіабетом впливав на ризик розвитку діабету та контроль глікемії**. У групі пацієнтів, які приймали холекальциферол, високий рівень сироваткового вітаміну D сприяв зниженню ризику розвитку діабету (Pittas et al., 2023). Так, протягом середнього періоду спостереження 3 роки нові випадки діабету зафіксовано в 22,7% учасників групи вітаміну D і в 25,0% у групі плацебо. В некоригованому аналізі коефіцієнт ризику для групи вітаміну D становив 0,88 (рис.).

Після поправки на вік, стать, індекс маси тіла, расу та рівень HbA_{1c} коефіцієнт ризику для групи вітаміну D склав 0,85. Абсолютне зниження ризику в групі вітаміну D порівняно із плацебо становило 3,3%, а кількість осіб, яка потребувала лікування, складала 30. Вторинний аналіз проводився на етапі, коли учасники припинили прийом досліджуваних препаратів і почали застосовувати ліки від діабету чи для схуднення або додатково приймали вітамін D у дозі >1000 МО/добу, призначених поза випробуванням. Первинний результат спостерігався в 447 учасників у групі вітаміну D і в 505 осіб групи плацебо (8,26 і 9,61 події на 100 пацієнтороків відповідно). Нескоригований коефіцієнт ризику для вітаміну D становив 0,85, а скоригований – 0,83.

Результати окремих досліджень цього метааналізу свідчать про статистично незначуще зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на 10 (Tromsø), 12 (D2d) і 13% (DPVD) (Pittas et al., 2019; Jorde et al., 2016; Kawahara et al., 2021). Після об'єднання персональних даних пацієнтів з'ясувалося, що **вітамін D знижував ризик розвитку діабету на 12 і 15% у нескоригованих та скоригованих аналізах відповідно** (користь, яку не вдалося виявити в початкових випробуваннях). На перший погляд здається, що ступінь зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на тлі вживання вітаміну D є незначним в порівнянні з іншими стратегіями його профілактики, однак, якщо екстраполювати отримані дані на >374 млн дорослих у всьому світі, які мають переддіабет, виявляється, що недорогий і доступний вітамін D може затримати розвиток діабету в >10 млн людей.

Серед учасників, котрі отримували холекальциферол (дослідження Tromsø та D2d), ті, хто підтримував вищий сироватковий рівень 25-гідроксिवітаміну D, мали нижчий ризик діабету з найбільшим відсотком його зниження (76%), який спостерігається за концентрації 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові ≥ 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл), порівняно з тими, хто підтримував рівень у межах середнього значення від 50 до 74 нмоль/л (20-29 нг/мл). Отримані результати підтверджують дані

дослідження D2d (Dawson-Hughes et al., 2020), а також узгоджуються зі звітами сукупних метааналізів (Barbarawi et al., 2020) та результатами поздовжнього обсерваційного дослідження (Song et al., 2013; Pittas et al., 2010). Такі дані свідчать про те, що необхідний для зниження ризику розвитку діабету сироватковий рівень 25-гідроксिवітаміну D має бути наближеним і, ймовірно, навіть вищим за діапазон 125-150 нмоль/л (від 50 до 60 нг/мл), що, згідно з даними Комітету з питань перегляду дієтичних рекомендацій, відповідає дозі 4000 МО/день для вітаміну D (Ross et al., 2011).

Про клінічно значущі побічні ефекти, як-от формування каменів у нирках, гіперкальціємія, гіперкальціурія, повідомлялося в усіх 3 дослідженнях. Згадані випадки зустрічалися нечасто – 1,3% для каменів у нирках; 0,4% для гіперкальціємії; 0,8% для гіперкальціурії; в об'єднаному аналізі не спостерігалось статистично значущої різниці між групами вітаміну D і плацебо. Детальний аналіз дослідження D2d показав, що холекальциферол у дозі 4000 Од/добу добре переносився, а загальна частота побічної дії виявилася нижчою в групі вітаміну D порівняно із плацебо (Johnson et al., 2022). У поздовжніх обсерваційних випробуваннях не повідомлялося про побічну дію за вищих рівнів вітаміну D. Однак переваги та безпека прийому вітаміну D є популяційно-залежними, крім того, баланс «користь – безпека» потребує постійної оцінки в міру накопичення нових доказів.

Препарати, які використовували в дослідженнях, не були однакою через різницю в рекомендаціях між Європою, США (холекальциферол був досліджуваним препаратом у Tromsø та D2d) та Японією (ельдекальцитол вивчався в DPVD). Ельдекальцитол – синтетичний аналог кальцитріолу (1,25-дігідроксивітамін D), який є активною формою вітаміну D, що безпосередньо зв'язується з рецептором вітаміну D і застосовується для профілактики та лікування остеопорозу в Японії (Kawahara et al., 2022). Холекальциферолу необхідно пройти процес двоступеневого гідроксилування для перетворення на кальцитріол. Об'єднання результатів цих 3 випробувань є прийнятним, оскільки фізіологічні ефекти холекальциферолу й ельдекальцитолу не відрізняються з огляду на те, що кінцевим продуктом шляху біосинтезу вітаміну D для холекальциферолу є кальцитріол. Це чудово підтверджується схожими результатами обох випробувань стосовно зниження відносного ризику розвитку діабету, про що повідомлялося в кожному дослідженні окремо (від 10 до 13%).

Особливу увагу необхідно звертати на осіб із ожирінням. Існують докази того, що надлишкова вага пригнічує біоактивацію вітаміну D печінкою, це зумовлює зниження продукції 25-гідроксивітаміну D (Roisen et al., 2019; Elkhwankey et al., 2020). Аналізуючи дослідження,

у яких застосовували холекальциферол (Pittas et al., 2019; Jorde et al., 2016), спостерігався взаємозв'язок з індексом маси тіла (ІМТ). Учасники з початковим ІМТ нижче середнього ($31,3 \text{ кг/м}^2$) мали на 26% менший ризик розвитку діабету в групі холекальциферолу порівняно з плацебо, тоді як серед учасників з ІМТ на рівні чи вище середнього ефекту не спостерігалось. Отже, ці результати свідчать про те, що ефект вітаміну D на ризик розвитку діабету опосередковується його перетворенням на 25-гідроксивітамін D за участю цитохрому печінки (The Human Protein Atlas. CYP27B1, 2023). Це може пояснити, чому холекальциферол діє на худих людей із предіабетом (незмінна біоактивність цитохрому печінки), але менш ефективний в осіб із надмірною масою тіла чи ожирінням, які не здатні повністю перетворювати вітамін D на 25-гідроксивітамін D. В такий спосіб зменшується можливість отримати максимальний ефект від дії повністю активованої молекули вітаміну D β -клітинами підшлункової залози. Професор Гарвардської школи медицини JoAnn Manson (Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School), коментуючи результати цього метааналізу, зазначила, що в їхньому дослідженні VITAL показник ІМТ також змінював вплив вітаміну D на тотальний інвазивний рак, смертність від раку, автоімунні захворювання та деякі інші результати (Chandler et al., 2020). Вона додала, що є необхідність порівняння застосування середніх доз вітаміну D в осіб із предіабетом, оскільки така опція теж може бути ефективною для досягнення мети в розробці профілактичних заходів.

Крім зменшення прогресування діабету, покращення контролю глікемії, важливо те, що стан еуглікемії протягом тривалого часу сприяє зменшенню ризику розвитку мікроангіопатії, нефропатії та ретинопатії через відсутність тривалого впливу гіперглікемії (Perreault et al., 2019). Імовірність покращення контролю глікемії становила 30% у групі вітаміну D порівняно із групою плацебо. Отже, оцінюючи загальну користь від прийому вітаміну D в осіб із предіабетом, окрім зниження ризику прогресування діабету, необхідно враховувати також і покращення контролю глікемії.

Проведений метааналіз має декілька сильних сторін. Він збільшує статистичну потужність у виявленні переваг і ризиків завдяки гармонізації даних, покращує точність результатів і дозволяє проводити додаткові ретельні та відповідні аналізи, включаючи аналізи для встановлення надійності результатів у важливих підгрупах (Riley et al., 2010; Debray et al., 2015; Jones et al., 2009; Tudur Smith et al., 2016). Ключова сила цього метааналізу полягає в однорідності та високій якості включених клінічних випробувань, усі з яких були рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані, а також із низьким ризиком упередженості. На відміну від інших метааналізів у цій галузі (Barbarawi et al., 2020; Zhang et al., 2020), відповідні випробування в цьому метааналізі були розроблені та проведені спеціально для профілактики розвитку діабету з використанням сучасних визначень предіабету задля виявлення осіб, котрі перебувають у зоні ризику розвитку діабету.

Висновки

Проведені дослідження свідчать про доцільність використання вітаміну D у людей з предіабетом із метою зниження ризику прогресування ЦД 2 типу. Оскільки вітамін D забезпечує оптимальний контроль глікемії, а отже, підвищує чутливість до інсуліну, його варто призначати не лише пацієнтам із предіабетом, а й хворим на ЦД 2 типу. Загальновідомо, що дефіцит вітаміну D можна легко діагностувати та контролювати; препарати вітаміну D доступні; їхнє призначення з метою зменшення резистентності до інсуліну – приваблива опція. Очікується, що вітамін D буде активніше залучатись до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу з метою пом'якшення тягаря діабету для окремих людей і суспільства загалом.

Підготувала Людмила Суржко

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку вітамін D представлено препаратом **Відеїн (виробництва АТ «Київський вітамінний завод»)**, що виробляється з якісної сировини; він доступний у таблетованій формі в дозуванні **1000, 2000, 4000 і 20000 МО**. Широкий спектр дозування покриває потреби пацієнтів із різними станами; є зручним інструментом для лікаря щодо індивідуального підходу в лікуванні. Доза **Відеїну 20000 МО** містить тижневу дозу вітаміну D в 1 капсулі, що надає пацієнту можливість застосовувати препарат 1 р/тиж, а не щодня, а це сприяє покращенню комплаєнсу.

Діагностика і лікування потиличної невралгії та цервікогенного головного болю

У лютому відбувся медичний форум Ukraine Neuro Global 2024, організований ГО «Українська асоціація медичної освіти» (м. Київ). Під час заходу обговорювалися найактуальніші проблеми сучасної неврології. У рамках форуму відбувся сателітний симпозиум «Актуальні питання фармакотерапії в неврології». Слово мала в.о. завідувача кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Марина Анатоліївна Тріщинська з доповіддю «Краніоцервікалії: особливості діагностики та лікування».



М.А. Тріщинська

– Краніоцервікалія – проблема, яка поєднує головний біль і біль у шиї, що спричиняє погіршення якості життя. Розповсюдженими вторинними головними болями з потиличною локалізацією як ключовою ознакою є потилична невралгія (occipital neuralgia, ON) і цервікогенний головний біль (cervicogenic headache, CGH). ON – односторонній / двобічний нападаподібний (стріляючий чи колючий) біль у задній ділянці голови – в зоні іннервації великого, малого та/або третього потиличного нерва; іноді супроводжується зниженням чутливості або дизестезією в ураженій ділянці та пов'язаний із чутливістю залучених нервів. CGH – головний біль, спричинений ураженням шийного відділу хребта (кісток, дисків, м'яких тканин); зазвичай (але не завжди) супроводжується болем у шиї.

Незважаючи на те що між цими двома станами існує певна клінічна схожість, чіткі додаткові ознаки можуть допомогти клінічно диференціювати головний біль при ON і CGH, механічно пов'язаний із конвергенцією між верхніми шийними ноцицептивними аферентами та тригемінальними ноцицептивними аферентами в тригеміноцервікальному комплексі. Це дозволяє зрозуміти, чому біль, що виникає при ураженні верхніх шийних нервів, досягає ділянок голови, які іннервуються трійчастими аферентами, наприклад орбітальної, лобової та тім'яної ділянок (Bogduk N., 2004).

Слід пам'ятати, що в шийному трійчастому шляху низхідні волокна трійчастого нерва взаємодіють зі спинномозковими нервами та спинномозковим трактом, а висхідний трійчасто-таламичний тракт несе інформацію назад до середнього мозку, таламуса і кори головного мозку. Великий потиличний нерв (ВПН) – найчистіший чутливий нерв в організмі; походить від дорсальної гілки C2, щоб іннервувати шкіру голови, яка покриває задню ділянку черепа (до маківки). Малий потиличний нерв походить від дорсальної гілки C2 (іноді C3), щоб іннервувати шкіру голови латеральніше зони ВПН, а також шию позаду та вище від вуха. Третій потиличний нерв відходить від дорсальної гілки C3 та іннервує покриви нижньої потиличної ділянки голови і верхньої ділянки шиї.

ON характеризується нападаподібним, одностороннім або двобічним болем стріляючого, гострого або колючого характеру. Біль виникає над задньою ділянкою скальпа, іррадіює вгору до передньої ділянки голови, слідує розподілу великого, малого та/або третього потиличного нерва. Біль може поширюватися до лобово-орбітальної зони за рахунок з'єднання трійчастого нерва з потиличними нервами.

ON має певні клінічні особливості. Так, біль при ON зазвичай іррадіює від підпотиличної ділянки до маківки та є одностороннім у 85% пацієнтів. Можуть відбуватися тяжкі та пароксизмальні напади, що тривають від секунд

до хвилин. У проміжках між пароксизмами можуть бути постійний тупий біль на території потиличного нерва, дизестезія або алодинія. Постійний потиличний біль за відсутності будь-якої супутньої дизестезії чи алодинії може свідчити про джерело болю із шийних структур. Зазвичай відчувається болючість ураженого нерва, гілок; може виявлятися тригерна точка болючості в зоні іннервації великого потиличного нерва чи в зоні іннервації C2. Може спостерігатися поколювання, зумовлене легким натисканням або перкусією в зоні іннервації, відоме як симптом Тінеля, а також біль при гіперекстензії або ротации шиї, коли пацієнти знаходяться в ліжку (знак подушки).

Фактори ризику ON включають неправильне положення (або рухи) шиї, спазми трапецієподібного та груднинно-ключично-соскоподібного м'язів.

ON може бути фенотипом посттравматичного головного болю, CGH, болю після встановлення вентрикулоперитонеального шунта (від місцевого подразнення шунтовою трубкою).

Згідно з IHS Classification ICHD-3, діагностичними критеріями ON є:

- ✓ односторонній / двобічний біль у зоні іннервації великого, малого та/або третього потиличного нерва, що відповідає критеріям B-D;
- ✓ біль має щонайменше 2 з таких 3 характеристик:
 - повторюваний у вигляді пароксизмальних нападів тривалістю від кількох секунд до хвилин;
 - тяжкий за інтенсивністю;
 - стріляючий, колючий або різкий;
- ✓ біль, пов'язаний з дизестезією та/або алодинією, очевидними під час нетравматичної стимуляції шкіри голови та/або волосся:
 - 1 або 2 з такого:
 - а) болючість над ураженими гілками нерва;
 - б) тригерні точки при виході великого потиличного нерва або за розподілу C2;
- ✓ біль тимчасово зменшується за допомогою місцевої анестетичної блокади ураженого нерва (або нервів);
- ✓ не краще пояснюється іншим діагнозом ICHD-3.

Біль при ON може досягати лобово-орбітальної ділянки через тригеміноцервікальні міжнейрональні зв'язки ядер трійчастого нерва. ON слід відрізнити від потиличного болю, що виникає в атлантаоаксальному ураженні чи ураженні зигапофізарних суглобів або міофасціальному синдромі м'язів шиї та/або прилеглих ділянок.

Причини класичного варіанта CGH – розлад або ураження шийного відділу хребта чи м'яких тканин. Головний біль має часовий зв'язок з ускладненням шийного відділу. Обсяг рухів шиї може бути зменшений. Головний біль можна посилити провокаційними маневрами в шиї. Причинно-наслідковий зв'язок слід розглядати в контексті клінічної картини та підозрюваного основного захворювання.

Фактори ризику CGH – біла раса, поперекова радикулопатія в анамнезі, регулярний підйом важких вантажів, куріння, управління вібрвальними механізмами, керування машиною, травма.

Діагностичні критерії CGH (за IHS Classification ICHD-3):

- ▶ будь-який головний біль, що відповідає критерію C;
- ▶ клінічні та/або візуалізаційні докази ушкодження чи ураження шийного відділу хребта або м'яких тканин шиї, які можуть спричинити головний біль;
- ▶ докази причинно-наслідкового зв'язку, що підтверджуються щонайменше двома з такого:

- головний біль розвинувся в часовому сенсі до початку захворювання шиї або появи ураження;
- головний біль значно зменшився або зник паралельно з покращенням чи усуненням ушкодження або ураження шийного відділу хребта;
- діапазон рухів шийного відділу зменшується, а головний біль значно посилюється під час провокаційних маневрів;
- головний біль припиняється після діагностичної блокади шийної структури або її нервового забезпечення;

▶ не пояснюється іншим діагнозом ICHD-3.

Лікування краніоцервікалії включає нефармакологічні заходи (масаж, прохолодні компреси, фізичні вправи, покращення постави, фізіотерапію, черезшкірну електричну стимуляцію нервів, блокади з анестетиком) і фармакологічний підхід (нестероїдні протизапальні препарати, трициклічні антидепресанти, міорелаксанти, протисудомні засоби). Для більшості пацієнтів із компресійною шийною радикулопатією є консервативна терапія.

Ефективний препарат для регенерації мієлінової оболонки, відновлення функціональності аксона та зменшення нейропатичного болю – Нуклео ЦМФ Форте, який має унікальний склад 4 нуклеотидів – попередників нуклеїнових кислот (ДНК і РНК): цитидинмонофосфат (СМР), уридинмонофосфат (УМР), уридиндифосфат (UDP) і уридинтрифосфат (УТР). Ці молекули забезпечують відновлення структурних складових нейронів і шваннівських клітин (фосфоліпідів, гліколіпідів, глікопротеїнів, глікоцеребросидів), нейропротекцію в умовах ішемії нервового волокна, анагетичну дію.

Крім того, УТР – сигнальна молекула запуску регенерації шваннівських клітин та ремієлінізації; забезпечує надолуження енергодефіциту, покращення трофіки нерва та м'яза (Martínez T. et al., 2011). Також УТР довів свою антиноцицептивну дію (зменшення нейропатичного болю і сенситизації) (Andó R.D. et al., 2010).

Нуклео ЦМФ Форте в пацієнтів із компресійною нейропатією має достовірну перевагу над вітаміном В₁₂ у монотерапії у зменшенні болю та поліпшенні функціонального стану пацієнтів (Goldberg H. et al., 2017).

Іншим препаратом, який використовується в комплексній терапії краніоцервікалії, є Веносміл – інноваційна молекула гідросміну, що містить одночасно ліпофільні та гідрофільні фрагменти, а це забезпечує швидке всмоктування із шлунково-кишкового тракту, високу біодоступність (до 80%) і швидку дію. Гідросмін пригнічує рівні циклооксигенази-2, фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), простагландину Е2, а також інгібує ядерний фактор каппа В.

Гідросмін посилює деформованість еритроцитів, отже, змінює розподіл регіонарного кровотоку зі зменшенням в'язкості крові, що зумовнює достатню оксигенацію тканин, а тому зменшує їхню гіпоксію. Завдяки цим властивостям препарат Веносміл зменшує в'язкість крові, колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, покращує реологічні властивості еритроцитів і оксигенацію тканини, зменшує капілярну проникність, ламкість капілярів і набряк, поліпшує циркуляцію лімфи, діє на веномоторний тонус і венозний відтік, нормалізує функцію венозної стінки, а також усуває наслідки венозного стазу, спричиненого варикозною дилатацією. Результати нещодавнього дослідження продемонстрували, що гідросмін може бути потенційною молекулою для зупинки прогресування та розвитку остеоартриту (Luo Jun, Yu Mingchuan et al., 2023).

Підготував **Олександр Соловій**

Нуклео ЦМФ Форте
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках
- Послідовність лікування: від ін'єкцій до капсул - сприяє зворотному розвитку діабетичної нейропатії, згідно з даними клінічного та електро-нейромиографічного обстеження*

ferrer

Показання. Лікування невропатії кістково-суглобового (базис, радикуляр), метаболічного (діабетична поліневропатія), інфекційного походження (постгерпетичний синдром) та травмаційного (посттравматична, травматична, хронічного нерва, м'язово-нервове, локальне).
Льодий релієф. Не бути опієм. У разі з гострим болюм рекомендується додатково застосувати анальгетик. Виключати алкоголь, сировіжне м'ясо, гіпернатріємію.
У разі виникнення особливих реакцій, зупинити застосування препарату, проконсультуватися з лікарем.
Противопоказання. Високі ступені реакції на окремі компоненти препарату.
*Результати клінічного дослідження Nucleo CMF Forte (за даними дослідження (Luo Jun, Yu Mingchuan) 2023) 10.1016/j.ijm.2023.10.012.

Т.В. Марушко, д.м.н., професор, В.Г. Козачук, Т.В. Тараненко, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ; Н.Є. Смульська, Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1»

Синдром підвищеної тривоги як фактор порушення поведінки та самопочуття дитини під час воєнного стану

Наші діти зростають та живуть у складний час. Під час воєнного стану окупантами завдано значної шкоди як інфраструктурі України, так і життю й здоров'ю багатьох людей, особливо дітей, адже це найнезахищеніша категорія нашої спільноти. Найвищими цінностями зараз залишаються відчуття захищеності та безпеки як дітей, так і родини; однак на сучасному етапі наявність стійких стресів, постійної потреби переміститися із класів або домівок до сховища на тлі відчуття страху обстрілів, почуття особистої тривоги, внутрішнього занепокоєння є невід'ємними супутниками загального стану наших дітей.

Тривога як психологічний феномен – суб'єктивний та неприємний емоційний стан, що характеризується відчуттям дискомфорту через невизначеність, очікування поганих подій, складно визначені передчуття. За нормальних умов тривога, що виникає у відповідь на незначену або загрозову ситуацію, – пристосувальна реакція, яка мобілізує організм на випадок виникнення реальної загрози чи складної ситуації, однак із досягненням вираженого ступеня може бути причиною різноманітних скарг, розвитку патологічних станів (поява частих головних болів, болі в ділянці серця, запаморочення, нестабільний артеріальний тиск, слабкість, швидка втомлюваність, порушення якості сну), що сприяє зверненню родини до сімейного лікаря, педіатра, невролога, дитячого кардіоревматолога. **Цей стан наразі виникає часто, зберігається на тривалій термін, тому починає заважати щоденній активності, що зумовлює порушення самопочуття та поведінки дитини.**

Відповідно до даних літератури, між стресом і відповіддю на нього існує емпіричний зв'язок; є оптимальний рівень стресу, який відповідає оптимальному рівню відповіді організму (закон Йеркса-Додсона, 1908). Клінічні симптоми підвищеної тривоги розподіляються на загальні та специфічні [1, 3]. Саме через наявність загальних проявів тривожних симптомів, за яких спостерігається полісистемність соматичних порушень, батьки дітей звертаються до сімейних лікарів, педіатрів, спеціалістів вузького профілю.

Соматичні порушення, які можуть виникнути на тлі тривожних симптомів загального профілю, пов'язані зі змінами з боку:

- серцево-судинної системи (біль у ділянці серця, тахікардія, порушення ритму серця, підвищення артеріального тиску) [4];
- шлунково-кишкового тракту (порушення моторики, вісцеральна гіперчутливість, зміна слизової та імунної функції, мікробіоти кишечнику) [12];
- нервової системи (поганий сон, гіперактивність, зниження уваги, головний біль, дратливість) [8];
- дихальної системи (кашель, утруднення дихання, задишка) [14];
- терморегуляції (лихоманка, субфебрилітет) [7].

Специфічні клінічні симптоми тривожних розладів, які включають генералізований тривожний / панічний розлад, специфічні фобії та соціальний тривожний розлад, слід розглядати психіатрам для своєчасної діагностики і призначення адекватного лікування [15].

Наразі за синдрому підвищеної тривоги можна спостерігати два полюсні варіанти поведінки в дітей на тлі воєнного стану: перший – дитина стає замкнутою, постійно до чогось прислухається, на щось очікує, про щось думає, а якщо їй дати планшет, усамітнюється, вдень спить, уночі спати може неспокійно, але не прокидається, може висловлювати неспецифічні скарги з боку різних органів і систем; другий варіант – дитина знаходиться в стані постійного руху, їй увесь час хочеться зі всіма спілкуватися, вона починає щось робити, одразу переключається на інші справи, проявляє значну залежність від зв'язку з батьками, однолітками, а також від гаджетів, швидко втомлюється, ввечері погано засинає, спить неспокійно. Отже, друга категорія дітей має симптоми гіперактивності. Звичайно, лише лікар-спеціаліст може встановити діагноз гіперактивності, але зараз не йдеться про діагноз, ми говоримо про специфічний симптом, який

з'явився під час воєнного стану. Деякі ознаки можуть слугувати попередженням для батьків, сімейних лікарів, педіатрів, щоб симптоми гіперактивності виявилися якнайраніше, що може покращити якість життя дітей.

Розуміння зв'язку між тривогою та гіперактивністю має вирішальне значення для ефективно підтримки дітей. Розрізняють 3 підтипи синдрому гіперактивності: переважно неухвальної, переважно гіперактивно-імпульсивної і комбінованої типу [5]. Дітям із переважно неухвальною формою гіперактивності складно бути уважними, виконувати завдання, вони часто виглядають мрійливими, відстороненими. Діти з гіперактивно-імпульсивним типом можуть бути надмірно активними, вередувати, їм складно всидіти на місці. Вони також можуть діяти імпульсивно, не замислюючись про наслідки. Ці дітки можуть отримувати часті травми, наражатися на небезпеку на майданчиках, у розважальних центрах [1, 10]. Комбінований тип поєднує симптоми неухвальної, гіперактивності та імпульсивності. Однак поведінка (хоч би якою специфічною вона була) – це прояв, а не діагноз. Стрес і хвилювання є нормальною частиною життя дітей, а помірна тривожність – функціональний фізіологічний стан, що допомагає дітям досягти успіху вдома, з однолітками та в школі, зберегти своє здоров'я за певних ситуацій. Але коли рівень тривоги зростає, лікар

або спеціаліст повинен визначити, чи є тривога первинною або вторинною. Вторинна тривога виникає за певних обставин, тому виявлення причин незвичайної поведінки та вплив на них, своєчасне скерування до психолога – перший крок дій для медичного працівника первинної або вторинної ланки надання медичної допомоги під час спілкування з таким пацієнтом. Раннє втручання та цілеспрямована підтримка можуть значно змінити розвиток дитини і віддалені результати [9].

Медичні та психологічні заходи, які можуть покращити шлях до здоров'я, є різноманітними: ліки, психологічне консультування, соціальна підтримка, освіта. Рекомендації лікаря мають різні форми – від вивчення навичок релаксації, призначення різноспрямованих препаратів до інтенсивної переробки моделей мислення. Соціальна підтримка, прийняття та заохочення з боку друзів, родини мають відповідне значення. Своєчасне лікування дозволяє не лише покращити соціальну адаптацію дітей, а й зменшити ризик розвитку чи прогресування соматичної патології, первинно або вдруге пов'язаної з тривожними станами. Терапевтична стратегія впливу на тривожні стани в дітей на сьогодні має складатися із психотерапевтичних і фармакологічних методів. Різноманітність лікарських препаратів, ефективно застосовуваних за тривожних станів, створює проблему вибору для лікаря загальної медичної практики.



Т.В. Марушко

Сумніви у виборі лікування посилюються ризиком розвитку побічних ефектів, дії при різних типах захворювання, незрозумілістю діагнозу, відсутністю вільного доступу до професійної психологічної підтримки, відсутністю в лікарів загальної практики достатнього досвіду лікування вищезазначених станів у дітей [1].

Отже, мета нашої роботи – аналіз поведінки дітей шкільного віку під час воєнного стану з акцентом на пріоритетний вплив хронічного стресу, а також корекція виявлених порушень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз поведінки 72 дітей м. Києва віком 7-12 років, батьки котрих зверталися до педіатра, дитячого кардіоревматолога, невролога зі скаргами на порушення соматичного стану до Комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» на тлі тривожного стану. Методи дослідження включали клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні та статистичні.

Клініко-анамнестичний аналіз – аналіз життя дитини та клінічна оцінка наявних скарг відповідно до діагностичних критеріїв виявлених порушень.

У 19 дітей у процесі клініко-лабораторного й інструментального обстеження, огляду невролога, психолога при проведенні тестування за допомогою опитувальника (діагностичні критерії СДУТ за DSM-IV) визначено відсутність синдрому дефіциту уваги / гіперактивності (1-ша група). В 11 дітей (2-га група) в процесі обстеження, огляду невролога, психолога діагностовано синдром дефіциту уваги / гіперактивності. Цю групу дітей спрямовано на подальше лікування до психолога. У 42 дітей (3-тя група) синдром дефіциту уваги не виявлено, але спостерігалися симптоми гіперактивності та імпульсивності:

- Гіперактивність:
- підвищена рухова активність руками чи ногами або непосидючість – 95,2%;
 - дитина часто залишає своє місце в класі чи в інших ситуаціях, коли очікується, що вона сидітиме, – 92,8%;
 - часто бігає або надмірно рухається в ситуаціях, коли це недоречно, – 100%;
 - часто відчуває труднощі зі спокійною грою або дозвіллям – 100%;
 - часто діє так, ніби вона «керована двигуном» – 100%;
 - часто говорить надмірно – 100%.
- Імпульсивність:
- часто надає відповіді на запитання, не прослухавши їх до кінця, – 83,3%;
 - часто відчуває труднощі з очікуванням черги – 59,5%;
 - часто перебиває або втручається в розмови або взаємовідносини інших – 100%.

На першому етапі проаналізовано скарги дітей, причому проводилася така градація: 1 бал – скарга незначного характеру, 2 бали – скарга, характеристика якої має середню інтенсивність, 3 бали – скарга, характеристика якої має високу інтенсивність. Після отримання відповідей на анкету скарг було прораховано середні бали на 1 пацієнта для кожної групи.

Скарги, з якими діти зверталися до лікарів, представлені в таблиці 1.

Отже, в дітей 3-ї групи, в котрих спостерігалися симптоми гіперактивності та імпульсивності, мали найвищий показник суми балів скарг на 1 пацієнта, серед яких переважали скарги на підвищення артеріального тиску, головний біль, поганий сон, дратливість, біль у ділянці черевної порожнини, напади задишки, утруднення дихання тощо (рис. 1).

Відповідно до аналізу даних відзначено, що 3-тя група пацієнтів, у яких спостерігалися

Таблиця 1. Скарги пацієнтів відповідно до груп спостереження

Скарги	1-ша група дітей (n=19) (загальна кількість балів / кількість балів на 1 пацієнта)	2-га група дітей (n=11) (загальна кількість балів / кількість балів на 1 пацієнта)	3-тя група дітей (n=42) (загальна кількість балів / кількість балів на 1 пацієнта)
Біль у ділянці серця	15/0,79	12/1,36	48/1,14
Порушення ритму серця	4/0,21	4/0,36	14/0,33
Підвищення артеріального тиску	2/0,1	8/0,72	37/0,88
Головний біль	17/0,89	7/0,63	45/1,07
Поганий сон	11/0,58	5/0,45	37/0,88
Дратливість	14/0,74	8/0,72	42/1,0
Біль у ділянці черевної порожнини	2/0,1	3/0,27	51/1,21
Закрепи	0	1/0,1	12/0,29
Рідкі випорожнення	0	0	4/0,1
Непереносимість окремих інгредієнтів їжі	5/0,26	7/0,63	18/0,43
Напади задишки, утруднення дихання	0	1/0,1	39/0,92
Нав'язливий сухий кашель	0	1/0,1	12/0,29
Субфебрилітет	0	0	2/0,05
Загальна кількість скарг на 1 пацієнта	3,67	5,44	8,59

Таблиця 2. Патологічні стани, виявлені в дітей із тенденцією до наявності тривожного розладу (1-ша та 3-тя група)

Патологічні стани згідно із МКХ-10	Патологія з боку серця I42.8	Артеріальна гіпертензія I10	Патологія з боку нервової системи G90.9	Патологія з боку шлунково-кишкового тракту K30, K29.7, K58.9	Патологія з боку дихальної системи R05	Субфебрилітет R50
1-ша група (n=19) кількість дітей / %	4/21%	3/15,8%	9/47,4%	6/31,6%	0	0
3-тя група (n=41) кількість дітей / %	9/22%	11/26,8%	35/85,4%	18/43,9%	1/2,4%	1/2,4%

Глюкокортикоїди при ревматоїдному артриті: балансування користі та шкоди шляхом використання терапевтичного вікна можливостей

Глюкокортикоїди (ГК), які використовуються з початку 1950-х рр., стали невід'ємною частиною лікування ревматоїдного артриту (РА) [1]. Ключовою перевагою ГК є швидке настання ефекту, особливо порівняно з класичними синтетичними хворобомодифікувальними антиревматичними препаратами (ХМАРП) на кшталт метотрексату. Відповідно, ГК мають привабливий профіль для лікування спалахів хвороби або для застосування в ролі засобів для бридж-терапії на ранніх стадіях РА в очікуванні ефекту класичних синтетичних ХМАРП. Ця стратегія широко використовується після публікації результатів дослідження COBRA в 1997 р. [2].

Ефективність ГК у лікуванні РА добре доведено. Ці препарати застосовують як для контролю активності захворювання, так і для затримки прогресування ураження суглобів [3, 4]. Однак, незважаючи на низку переваг, ГК мають і добре відомі побічні ефекти, включаючи гіперглікемію, остеопороз, катаракту, інфекції та серцево-судинні події [5]. Ці побічні ефекти вже давно формують уявлення про ГК при РА, особливо після того, як стали доступними біологічні й таргетні синтетичні ХМАРП. Загальнови-знано, що тривале застосування ГК, особливо у високих дозах, є небажаним, тому останні рекомендації щодо лікування РА радять не використовувати ГК [6] або пропонують використовувати їх лише як бридж-терапію [7].

Переконавання в шкідливому впливі ГК досі існують, хоча переважно ґрунтуються на обсерваційних дослідженнях [8]. Утім, тривала терапія ГК у низьких дозах усе ще дуже поширена в клінічній практиці [9, 10], а нещодавні дані прагматичного дослідження GLORIA свідчать про досить сприятливий баланс ризику та користі для цієї стратегії, навіть у пацієнтів похилого віку [11]. Отже, співвідношення переваг і ризиків лікування РА за допомогою ГК залишається суперечливим питанням.

У цьому описовому огляді окреслено історичну та сучасну позиції ГК у лікуванні РА, узагальнено нещодавні дані щодо їхньої користі й несприятливих ефектів, а також сформульовано практичні стратегії використання та поступового скасування ГК при РА.

Багатогранні протизапальні ефекти ГК

Розробка ГК стала результатом ґрунтовної роботи біохіміків клініки Мейо, які вперше виявили кортизон як необхідний компонент для підтримки життя у тварин із видаленими наднирковими залозами [12]. Невдовзі було визнано, що ця сполука має потужну протизапальну дію, і на початку 1950-х рр. кортизон став широко доступним у формі напівсинтетичних ГК. Згодом було розроблено препарати з уповільненим вивільненням для боротьби з нічним підвищенням прозапальних цитокінів, яке спричиняє ранкову скутість у разі РА (ця стратегія називається хронотерапією) [13].

ГК являють собою ліпофільні гормони стероїдної природи, які виробляються в корі надниркових залоз під контролем гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [14]. Завдяки своїй ліпофільній структурі ГК можуть проходити крізь клітинні мембрани та зв'язуватися з відповідними рецепторами в цитозолі ядерних клітин. Потім гормоно-рецепторний комплекс переміщується в ядро для зв'язування з ділянками ДНК на різних цільових генах або субклітинних елементах відповіді на ГК.

Після цього зв'язування ГК проявляють низку геномних ефектів, зокрема активують транскрипцію протизапальних і регуляторних білків (трансактивація) та пригнічують експресію прозапальних білків (транспресія) [14]. Цікаво, що рівні білка не змінюються безпосередньо після введення ГК, а це свідчить про те, що ці геномні механізми відбуваються з певною затримкою. Проте швидкі протизапальні ефекти, зазвичай притаманні ГК, вказують на додаткову наявність негеномних ефектів. Вважають, що ці швидкі ефекти є наслідком трьох різних механізмів: взаємодії ГК з компонентами клітинної

мембрани, взаємодії з мембранними глюкокортикоїдними рецепторами та негеномних впливів, опосередкованих цитозольним глюкокортикоїдним рецептором [15]. Разом узяті, геномні та негеномні ефекти ГК сприяють пригніченню запальних процесів завдяки впливу на різні типи імунних клітин і зниження синтезу ними цитокінів і простагландинів.

ГК при РА: коротка історія

Кортизон було вперше застосовано в ревматологічній практиці в клініці Мейо, в ході подвійного сліпого контрольованого дослідження за участю пацієнтів із РА, яке продемонструвало різке клінічне покращення [16]. Хоча на початку 1960-х рр. кілька досліджень підтвердили ефективність ГК при РА навіть у низьких добових дозах, як-от 7,5 мг преднізону, побічні ефекти також були очевидними та швидко почали домінувати у сприйнятті цих препаратів [17]. Незважаючи на загальний висновок про те, що оптимальна добова доза не має перевищувати 10 мг преднізону, підхід із застосуванням низьких доз недостатньо застосовувався на практиці, й побічні ефекти продовжували затмарювати переваги ГК при РА протягом десятиліть [12].

Лише в 1990-х рр. з'явилися важливі нові докази та кілька знакових публікацій, які дали початок двом відмінним підходам до лікування РА за допомогою ГК: тривалого низькодозового підходу та бридж-терапії.

Тривалий низькодозовий підхід

У 1995 р. було опубліковано результати подвійного сліпого контрольованого дослідження, в якому порівнювали преднізон у дозі 7,5 мг/добу з плацебо на ранніх стадіях РА, водночас призначаючи базисну терапію [18]. Через 2 роки в групі, яка приймала преднізон, спостерігалось зменшення болю, набряку та пошкодження суглобів, що підтвердило результати попередніх досліджень 1960-х рр. Це ключове дослідження надихнуло науковців на кілька інших випробувань, проведених у наступні роки для підтвердження ефективності низьких доз преднізону на ранніх стадіях РА порівняно з плацебо на тлі застосування ХМАРП або без нього [19-21]. Нещодавно дослідження CAPRA-2 продемонструвало таку саму високу ефективність низьких доз преднізону з модифікованим вивільненням у популяції хворих на РА [22].

Хоча подібні випробування підтвердили клінічну користь низьких доз ГК при РА, залишалася певна невизначеність щодо кількох ключових питань. По-перше, занепокоєння щодо кумулятивної токсичності ГК ускладнюють їх використання в уразливих групах пацієнтів. Нещодавні докази з цього питання було отримано в результаті прагматичного дослідження GLORIA, яке прицільно включало пацієнтів віком ≥ 65 років зі встановленим діагнозом активного РА та з мінімальними критеріями виключення [11]. Пацієнтів було рандомізовано в групи преднізолону 5 мг/добу або плацебо як доповнення до іншого протиревматичного лікування на 2 роки. Хоча побічні явища справді були поширенішими в групі преднізолону, вони переважно були нетяжкими. Крім того, досліджуваний низькодозовий підхід був одно-значно ефективним у цій популяції як щодо активності

захворювання, так і щодо рентгенологічного прогресування, а отже, загалом було забезпечено сприятливий баланс користі та ризику.

Другим питанням у аспекті постійної невизначеності щодо низьких доз ГК є їхня додаткова користь для пацієнтів, які отримують біологічні ХМАРП. Хоча доказів для обґрунтування клінічних рішень досі мало, деякі висновки можна зробити на підставі результатів нещодавнього дослідження SEMIRA [23].

У цьому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні пацієнтів із РА зі стабільно низькою активністю захворювання, котрі отримували тоцилізумаб і низькі дози ГК, було рандомізовано в групи продовження прийому преднізону в дозі 5 мг/добу та поступового зменшення дози преднізону аж до його скасування протягом 16 тиж. Досліджувана схема поступового скасування преднізону передбачала зменшення дози на 1 мг що 4 тиж з відновленням прийому в разі загострення. Загалом пацієнти, які продовжували приймати преднізон на додачу до тоцилізумабу, зберігали кращий контроль захворювання, ніж пацієнти, які зменшували дозу, хоча $\frac{2}{3}$ учасників у групі зменшення дози врешті-решт удалося припинити терапію преднізоном, не відчувачи загострень. Ці результати свідчать про те, що низькі дози ГК справді ефективні навіть у разі додавання до біологічних ХМАРП, хоча ці переваги слід зіставляти з можливими побічними ефектами й альтернативними варіантами ХМАРП у кожному конкретному випадку.

Бридж-терапія

Незважаючи на ефективність тривалого застосування низьких доз ГК, переваги, про які повідомлялося в попередніх дослідженнях цієї стратегії, часто не зберігалися після припинення застосування преднізону, особливо у монотерапії [18]. У зв'язку із цим у дослідженні COBRA (1997) було започатковано інший підхід до лікування раннього РА за допомогою ГК [2]. Натхненні новими доказами того, що раннє введення ХМАРП може бути ефективнішим за традиційний поетапний підхід, автори дослідження COBRA прагнули досягти раннього контролю захворювання, використовуючи швидкі ефекти ГК, перш ніж скорочувати та припиняти їх застосування, коли почнуть діяти повільніші ХМАРП. У цьому надважливому дослідженні пацієнтів із раннім РА рандомізували для прийому або окремо сульфасалазину, або комбінації сульфасалазину з метотрексатом і схемою поступового зниження дози ГК, починаючи з 60 мг преднізолону на добу з поступовим його скасуванням до 28-го тижня. Комбінована схема забезпечувала кращий контроль захворювання та пригнічувала рентгенографічне прогресування ефективніше та швидше, ніж монотерапія сульфасалазином. Ба більше, це сповільнення структурного прогресування залишалось очевидним у візитах довгострокового подальшого спостереження за учасниками дослідження COBRA [24].

Відтоді численні випробування цієї стратегії, зокрема дослідження BeST [25], tREACH [26], IMPROVED [27], CareRA [28], IDEA [29], COBRA-light [30], NORD-STAR [31] і ARCTIC [32], підтвердили ефективність поєднання схеми зниження дози ГК із класичними синтетичними ХМАРП у лікуванні раннього РА (табл.). Цікаво, що результати багатьох із цих досліджень свідчать про те, що зазначений підхід має аналогічну ефективність за початкових доз ГК нижче тих, які застосовувалися в дослідженні COBRA, а саме 30 мг/добу в дослідженнях CareRA [33] та COBRA-light [30], 15 мг/добу в дослідженнях tREACH [26] і ARCTIC [32], 10 мг у нещодавньому дослідженні CORRA [34]. Ба більше, поточні дані свідчать про те, що

Продовження на стор. 54.

Глюкокортикоїди при ревматоїдному артриті: балансування користі та шкоди шляхом використання терапевтичного вікна можливостей

Продовження. Початок на стор. 53.

ефективність комбінації бридж-терапії ГК та класичних синтетичних ХМАРП є не меншою за ефективність використання біологічних ХМАРП у ролі першої лінії терапії, особливо з огляду на додаткові витрати [29, 31].

Отже, бридж-терапія, що поєднує класичні синтетичні ХМАРП, як-от метотрексат, зі схемою поступового зниження дози ГК, наразі рекомендована Європейським альянсом ревматологічних асоціацій (EULAR) як перша лінія терапії раннього РА [7]. Однак у цих рекомендаціях додається, що дозу ГК потрібно скорочувати настільки швидко, наскільки це можливо, а нещодавно опубліковане оновлення (2022) додатково визначає, що варто прагнути до якомога швидшого скасування цих препаратів [35].

Бридж-терапія для використання терапевтичного вікна

Використання ГК як бридж-терапії раннього РА має кілька важливих переваг. Ключовою перевагою ГК є швидкий ефект, що робить ці препарати особливо привабливим варіантом лікування за потреби у швидкому контролі запальних захворювань. Це особливо важливо на ранній стадії РА, оскільки давно стало очевидним, що затримка в лікуванні пов'язана з погіршенням його результатів. Із часом це розуміння сприяло формуванню концепції вікна можливостей – вирішального періоду ранніх стадій захворювання, протягом якого прогресування хвороби можна ефективніше модифікувати за допомогою ХМАРП [36].

Нещодавно з'явилися дані, які свідчать про те, що інтерпретацію вікна можливостей можна розширити до вирішального періоду часу, коли слід не лише розпочати лікування, а й досягти клінічно значущої відповіді на нього.

Вікно можливостей для стійкого контролю захворювання

По-перше, сприятливий перебіг захворювання під час раннього лікування РА часто асоціюється з більшою ймовірністю тривалої ремісії [37]. Переколивим прикладом цього є випробування IMPROVED. У цьому дослідженні пацієнти з раннім РА або недиференційованим артритом спочатку отримували бридж-терапію преднізоном і метотрексатом, а потім їх рандомізували в групи двох різних терапій другої лінії (якщо через 4 міс не вдавалося досягти ремісії) [38]. Пацієнти, які досягли ранньої ремісії, мали значно кращі результати в довготривалій перспективі, в тому числі вищу частку тривалої ремісії та ремісії без прийому ліків. Ці висновки було підтверджено в нещодавній публікації Лейденської групи науковців [39]. Аналогічно в дослідженні CareRA нижча активність захворювання на 4-му місяці була пов'язана з вищою ймовірністю стійкої ремісії протягом 2 років [40], а рання відповідь на лікування зазвичай асоціювалася зі сповільненням виявленого рентгенографічно прогресування [41].

Разом узяті, ці результати підтверджують існування раннього вікна можливостей, під час якого досягнення контролю захворювання покращує ймовірність досягнення хороших довгострокових клінічних результатів.

Вікно можливостей для покращення результатів, про які повідомляють пацієнти

Важливо, що сприятлива відповідь на лікування в межах вікна можливостей також може забезпечити довгострокове покращення результатів, про які повідомляють самі пацієнти. Наприклад, повідомлялося про меншу втомлюваність через 2 і 5 років спостереження в пацієнтів, які досягли ремісії на ранніх стадіях у дослідженнях ARCTIC і CareRA відповідно [42, 43]. Аналогічно пацієнти дослідження IMPROVED, які досягли

Дослідження, рік публікації	Стартова терапія	Стартова доза ГК	Схема зниження дози ГК
COBRA (1997) [2]	– група комбінованого лікування: ГК + метотрексат (7,5 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – контрольна група: монотерапія сульфасалазином	Преднізолон 60 мг/день (група комбінованого лікування)	Знизити до 7,5 мг/день протягом 7 тиж; припинення через 28 тиж
BeST (2005) [25]	– група 1: послідовна монотерапія класичними синтетичними ХМАРП – група 2: комбінована терапія класичними синтетичними ХМАРП з ескалацією – група 3: ГК + метотрексат (7,5 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – група 4: метотрексат (25–30 мг/тиж) + інфліксимаб	Преднізолон 60 мг/день (група 3)	Знизити до 7,5 мг/день протягом 7 тиж; припинення через 8 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
tREACH (2013) [26]	– група 1: ГК внутрішньом'язово + метотрексат (25 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) + гідроксихлорохін (400 мг/день) – група 2: ГК перорально + метотрексат (25 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) + гідроксихлорохін (400 мг/день) – група 3: ГК перорально + метотрексат (25 мг/тиж)	– група 1: метилпреднізолон 120 мг або тріамцинолон 80 мг – групи 2 та 3: 15 мг/день	Знижувати дозу до скасування протягом 10 тиж (групи 2 та 3)
IDEA (2014) [29]	– група інфліксимабу: інфліксимаб + метотрексат (10 мг/тиж) – група ГК: ГК внутрішньовенно + метотрексат (10 мг/тиж)	Метилпреднізолон 250 мг (група ГК)	–
IMPROVED (2014) [27]	Усі пацієнти: ГК + метотрексат (25 мг/тиж)	Преднізолон 60 мг/день	Знизити дозу до 7,5 мг/добу протягом 7 тиж. Скасування через 20 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
COBRA-light (2015) [30]	– група COBRA: ГК у високих дозах + метотрексат (7,5 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – група COBRA-light: ГК у помірних дозах + метотрексат (25 мг/тиж)	– група COBRA: преднізолон 60 мг/день – група COBRA-light: преднізолон 30 мг/день	– група COBRA: знизити дозу до 7,5 мг/день протягом 7 тиж – група COBRA-light: знизити дозу до 7,5 мг/день протягом 9 тиж – обидві групи: скасування через 32 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
CareRA (2015) [28]	Пацієнти високого ризику: – COBRA Classic: ГК у високих дозах + метотрексат (15 мг/тиж) + сульфасалазин (2 г/день) – COBRA Slim: ГК у помірних дозах + метотрексат (15 мг/тиж) – COBRA Avant-Garde: ГК у помірних дозах + метотрексат (15 мг/тиж) + лефлуномід (10 мг/день) Пацієнти низького ризику: – COBRA Slim – монотерапія метотрексатом з ескалацією	– COBRA Classic: преднізолон 60 мг/день – COBRA Slim & COBRA Avant-Garde: преднізолон 30 мг/день	– COBRA Classic: знизити до 7,5 мг/день протягом 7 тиж, подальше зниження з 28-го тижня – COBRA Slim & COBRA Avant-Garde: знизити до 5 мг/день протягом 6 тиж, подальше зниження з 28-го тижня – всі групи: скасування через 34 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
ARCTIC (2016) [32]	Усі пацієнти: ГК + метотрексат (25 мг/тиж)	Преднізолон 15 мг/день	Знизити дозу до скасування протягом 7 тиж залежно від ступеня активності хвороби (DAS-28)
NORD-STAR (2020) [31]	– група 1: метотрексат (25 мг/тиж) + або ГК, або сульфасалазин (2 г/день) і гідроксихлорохін (200 мг/день), і внутрішньосуглобові ГК – група 2: метотрексат (25 мг/тиж) + цертолізумаб пегол – група 3: метотрексат (25 мг/тиж) + абатацепт – група 4: метотрексат (25 мг/тиж) + тоцилізумаб	Преднізолон 20 мг/день (група 1)	Знизити дозу до 5 мг/день протягом 9 тиж. Скасування через 9 міс
CORRA (2022) [34]	– група 1: ГК у високих дозах + метотрексат (15 мг/тиж) – група 2: ГК у низьких дозах + метотрексат (15 мг/тиж) – група 3: монотерапія метотрексатом (15 мг/тиж) + плацебо	– група 1: преднізолон 60 мг/день – група 2: преднізолон 10 мг/день	Усі групи: знизити дозу до скасування протягом 12 тиж

ремісії протягом 4 міс, мали сприятливіші 5-річні оцінки за опитувальником оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire) [38], а в дослідженні CareRA рання ремісія асоціювалася з покращенням психосоціального добробуту й оцінки власної ефективності через 1 і 2 роки [44, 45]. Цікаво, що додатковий аналіз даних дослідження CareRA виявив: рання реакція на лікування позитивно вплинула на втомлюваність і психосоціальні результати в довгостроковій перспективі переважно через покращення психологічних аспектів, а не безпосередньо через зменшення запалення [43, 45]. Інакше кажучи, може існувати психосоціальне вікно можливостей, досягнення раннього контролю захворювання під час якого сприяє позитивнішому довгостроковому прогнозу для пацієнтів.

Бридж-терапія ГК збільшує ймовірність відповіді на лікування під час вікна можливостей

Ці результати ілюструють, чому клініцистам слід віддавати перевагу тим стратегіям лікування раннього РА, які дають змогу швидко контролювати запалення.

Включаючи засоби швидкої дії, як-от ГК, до лікування першої лінії, клініцисти можуть максимально збільшити ймовірність сприятливого впливу на активність захворювання в межах терапевтичного вікна, що забезпечує довгострокові переваги в контролі захворювання та загальному добробуті пацієнтів. Ці переваги поширюються навіть на суспільний рівень, вартий уваги приклад знову ж таки з дослідження CareRA: пацієнти, яким призначали метотрексат і бридж-терапію ГК, а не один метотрексат, мали значно нижчий ризик хронічного вживання анальгетиків [46]. Аналіз економічної ефективності також віддав перевагу підходу бридж-терапії [47].

Загалом численні докази підтверджують те, що ГК з їхнім швидким початком дії залишаються важливою частиною початкового лікування раннього РА. Однак останні рекомендації Американського коледжу ревматології (ACR) та EULAR радять обмежити використання ГК короткочасними курсами й низькими дозами, наприклад як частину бридж-терапії з якомога швидшим скасуванням цих препаратів.

Зворотний бік медалі: побічні ефекти, пов'язані з ГК

Починаючи з перших публікацій на тему використання ГК, повідомлялося про побічні ефекти, які зазвичай залежали від дози та тривалості лікування. Незважаючи на те що великий перелік потенційних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК, включає катаракту, міопатію й інше, безперечно, найважливішими побічними явищами є остеопороз, серцево-судинні та метаболічні ефекти, а також підвищений ризик інфекцій [8].

Остеопороз

Тривале застосування ГК у добових дозах >10 мг за преднізоном має беззаперечний несприятливий вплив на здоров'я кісток, збільшуючи ризик остеопорозу [48]. Проте зв'язок між використанням ГК і мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) опосередковується й іншими аспектами, включаючи активність захворювання.

Наприклад, нещодавнє обсерваційне дослідження не виявило впливу на МЩКТ у пацієнтів із запальними ревматичними захворюваннями при щоденних дозах преднізону ≤5 мг, тоді як дози >7,5 мг негативно асоціювалися з МЩКТ лише в пацієнтів із помірною або високою активністю захворювання [49]. Крім того, в дослідженні COBRA-light короткочасна терапія ГК була пов'язана з обмеженою втратою кісткової тканини протягом 4 років [50]. Нарешті, підвищення ризику переломів у разі застосування ГК було виявлено переважно в обсерваційних дослідженнях, які не повністю враховували відмінності в активності захворювання [51]. Загалом дані свідчать про те, що при застосуванні менших доз шкідливий вплив ГК на здоров'я кісток компенсується їхнім сприятливим впливом на контроль запальних захворювань.

Серцево-судинні та метаболічні побічні ефекти

ГК мають добре відомий несприятливий вплив на метаболізм ліпідів і гомеостаз глюкози, що спричиняє гіперглікемію та погіршення серцево-судинних наслідків. Однак останні дані свідчать про те, що ці ризики здебільшого виникають у разі застосування добових доз ≥5 мг преднізону та при вищій кумулятивній дозі ГК і більшій тривалості їх застосування [52]. Крім того, управління серцево-судинним і метаболічним ризиками при РА додатково потребує адекватного контролю запалення, й ефективність ГК у цьому відношенні може частково компенсувати їхній шкідливий вплив на серцево-судинну систему та метаболічний стан [53].

Інфекції

ГК діють шляхом пригнічення активності різних імунних клітин, що завжди збільшує ризик інфекцій. Нещодавнє ретроспективне когортне дослідження виявило підвищений ризик серйозних інфекцій у пацієнтів із РА, які стабільно лікувалися ХМАРП і додатково отримували ГК [54]. Хоча цей ризик був дозозалежним, невеликий, але значні побічні ефекти були очевидними навіть за щоденних доз <5 мг преднізону. Інші обсерваційні дослідження виявили схожі асоціації, причому ризик зазвичай залежав від дозування та тривалості лікування ГК [55].

Побічні ефекти, які особливо турбують пацієнтів

Дослідження виявили кілька побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК, які особливо турбують пацієнтів [56]. До цих ефектів належать утомлюваність, серцебиття й естетичні зміни, як-от атрофія шкіри. Для оптимального контролю побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК, клініцистам слід додатково розглянути питання адекватного навчання та консультування хворих, приділяючи особливу увагу думці пацієнта.

Обсерваційні дані з дослідження GLORIA

Нещодавні дослідження свідчать, що побоювання стосовно побічних ефектів, пов'язаних із ГК, часто є більшими, ніж тяжкість і поширеність цих ефектів відповідно до опублікованих даних, що перешкоджає оптимальному використанню цих препаратів [57, 58]. Частково це, мабуть, пов'язано з надмірною увагою до результатів обсерваційних досліджень, у яких неминуче відбувається викривлення показників через наявність симптомів, які можуть бути спричинені як захворюванням, так і лікуванням [8]. На протипагу обсерваційним дослідженням, рандомізовані контрольовані дослідження загалом надають обнадійливіші дані щодо безпеки [48], але високоякісні

дослідження, здатні виявляти побічні явища, донедавна були недоступні.

Ця прогалина в знаннях була головним підґрунтям дослідження GLORIA, яке не лише мало достатню статистичну потужність для виявлення проблем безпеки, але й навмисно включало пацієнтів похилого віку, котрі більш схильні до виникнення побічних ефектів лікування [11]. Отже, дослідження GLORIA, ймовірно, надає найнадійніші з наявних оцінки безпеки низьких доз ГК при РА. Загалом у дослідженні повідомлялося про більшу частку пацієнтів із принаймні одним побічним ефектом на тлі преднізолону (60% проти 49% у групі плацебо), але це було здебільшого зумовлено легкими та помірними інфекціями, тоді як істотних відмінностей в інших сферах, що можуть викликати занепокоєння, не спостерігалось. Враховуючи популяцію високого ризику, ці результати, ймовірно, відображають найгірший сценарій для цієї дози та тривалості застосування ГК. Окрім того, деякі несприятливі ефекти, включаючи втрату кісткової маси, ймовірно, були нейтралізовані покращеним контролем запалення.

Наявні дані про використання ГК при РА свідчать про те, що ці препарати можуть забезпечити сприятливий баланс користі та шкоди, якщо їх застосовувати в мінімальних дозах і протягом часу, необхідного для досягнення контролю захворювання [48].

Балансування користі та ризику: від рекомендацій до клінічної практики

Те, що велику кількість побічних ефектів ГК можна пом'якшити шляхом зменшення дози або тривалості застосування, відображено в останніх рекомендаціях ACR та EULAR щодо лікування РА. Керівні вказівки ACR (2021) умовно рекомендують розпочинати монотерапію класичними синтетичними ХМАРП, а не застосовувати бридж-терапію з коротким курсом ГК [6]. Оновлені рекомендації EULAR (2019) указують на те, що короткостроковий курс ГК слід розглядати щоразу, коли призначаються класичні синтетичні ХМАРП або змінюється препарат цієї групи [7]. У рекомендаціях EULAR (2019) додатково вказано, що зменшувати дозу ГК слід настільки швидко, наскільки це клінічно можливо, а в нещодавньому опублікованому оновленні (2022) це формулювання розширено до «зменшувати дозу та скасовувати» [35]. Крім того, останні рекомендації EULAR (2022) передбачають застосування ГК у різних дозах і з різними способами введення. Незважаючи на відмінності, рекомендації США та Європи спрямовані на уникнення тривалого використання ГК.

Поширеність лікування РА за допомогою ГК від початку 2000-х рр. зменшилася, а тенденції останніх десятиліть демонструють чітке зниження середніх застосовуваних доз [59], але тривале використання ГК все ще поширене в рутинному лікуванні РА, а реальні клінічні підходи до терапії є дуже різними. Наприклад, кілька нещодавніх когортних досліджень за участю пацієнтів із РА повідомили про відносно високу частку хронічного використання ГК. У канадській когорті SATCH 30% пацієнтів, які отримували ГК, все ще використовували їх через 2 роки [10], а близько 55% пацієнтів, які отримували

ГК у французькій когорті ESPOIR, продовжували їх застосування понад 2 роки [60].

Ці показники різко контрастують із даними клінічних випробувань. У нещодавньому метааналізі вивчалися показники успішності зниження доз ГК у клінічних дослідженнях із застосуванням бридж-терапії [61]. Загалом скасування ГК за протоколом було здебільшого успішним: лише 10% пацієнтів, які розпочали бридж-терапію, продовжували приймати ГК через 2 роки. Проте частота припинення лікування була різною: від ≈40% через 1 рік в обох групах дослідження COBRA-light до 100% через 1 рік у 2-й групі дослідження IMPROVED. Ці відмінності показують, що успішність скасування ГК може принаймні частково залежати від протокольних етапів лікування [61].

Загалом поточні дані клінічних випробувань, додатково підтверджені даними 5-річного спостереження за учасниками досліджень CareRA й IMPROVED [33, 38], свідчать про те, що успішне скасування ГК можливе тоді, коли клініцисти активно до нього заохочують, особливо якщо це скасування входить у протокол лікування.

Інакше кажучи, балансування переваг і ризиків лікування ГК при РА видається цілком реалістичною метою. Загальний підхід для сприяння цьому може бути таким:

- дотримуючись рекомендацій EULAR, одразу при встановленні діагнозу РА розпочніть лікування класичними синтетичними ХМАРП, бажано метотрексатом, і бридж-терапію ГК зі зниженням дози цих препаратів у режимі лікування до цільових показників (treat-to-target). Згідно з останніми даними, щоденної початкової дози на рівні ≤30 мг преднізону може бути достатньо;
- активно заохочуйте своєчасне зменшення дози ГК, прагнучи до їх якомога швидшого скасування. У кожного пацієнта, який досяг низької активності захворювання, варто спробувати зменшити дозу ГК на підставі рішення, прийнятого спільно з пацієнтом. Вказівки щодо конкретних схем поступового зниження дози досі відсутні, хоча нині триває дослідження з цього питання (дослідження STAR, NCT02997605). Поки ми очікуємо на його результати, єдині доступні рекомендації походять із дослідження SEMIRA, в ході котрого зниження дози на 1 мг/добу що 4 тиж у пацієнтів, які одночасно отримували тоцилізумаб, було можливим і безпечним у більшості випадків;
- пам'ятайте, що зниження дози ГК може бути неуспішним для деяких пацієнтів: наприклад, коли лікування ускладнюється поліморбідністю або наявністю протипоказань. У цих випадках варто спиратися на нещодавно отримані дані про ефективність і відносну безпеку тривалого лікування низькими дозами ГК. Відповідно до цих даних перехід на наступну лінію ХМАРП слід зіставити з продовженням терапії ГК у низьких дозах (бажано ≤5 мг/добу преднізону) протягом тривалого часу. Приймаючи рішення, слід також зважати на побічні ефекти біологічних або таргетних синтетичних ХМАРП у кожному конкретному випадку;
- зрештою, якщо зниження дози ГК є неефективним через виражені ранкові симптоми, розгляньте хронотерапію ГК, вечірній прийом препарату або розділення дози для прийому 2 р/день, зважаючи на патофізіологію нічного запалення. У будь-якому разі варто прагнути до найменшої можливої добової дози.

Висновки

ГК залишаються ефективним засобом лікування РА, навіть у часи біологічних і таргетних синтетичних ХМАРП. Їхній швидкий ефект і економічна доцільність роблять ці препарати особливо підходящими засобами для бридж-терапії на ранніх стадіях РА, оскільки ГК допомагають швидко досягти контролю захворювання, використовуючи терапевтичне вікно для покращення довгострокових клінічних і психосоціальних наслідків лікування, в тому числі для суспільства загалом. Останні дані клінічних випробувань підтверджують доцільність зниження дози ГК після фази бридж-терапії аж до скасування, якщо лікар-клініцист підтримує цей протокол і керується ним. Очевидно, що побічні ефекти ГК є поширеними, їх варто враховувати, але сучасна література свідчить про сприятливий баланс користі та шкоди за умов застосування ГК у найнижчій дозі та протягом найкоротшого періоду, потрібного для досягнення контролю запальних захворювань.

Отже, хоча завжди слід заохочувати своєчасне зниження дози ГК після бридж-етапу лікування, продовження прийому ГК у дозах ≤5 мг преднізону можна розглядати як альтернативу ескалації лікування ХМАРП, якщо зниження дози не дає успіху. У цих випадках відомі несприятливі ефекти низьких доз ГК слід зіставити з побічною дією конкретних ХМАРП для кожного пацієнта індивідуально та спільно з пацієнтом прийняти рішення.

Список літератури знаходиться в редакції.

Doumen M., Pazmino S., Bertrand D., Westhovens R., Verschueren P. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: balancing benefits and harm by leveraging the therapeutic window of opportunity. *Joint Bone Spine*. 2023; 90 (3): 105491.

Переклала з англ. *Лариса Стрільчук*

Стаття надрукована за підтримки компанії «Файзер».
PP-MED-UKR-0103

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ



- **Подафєб є біоеквівалентним оригінальному препарату**
- **Подафєб — єдиний фебуксостат на ринку, для якого і виробник, і заявник є українською компанією^{1,2}**

<http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua> / <http://www.viz.com.ua>

Реєстраційне посвідчення № UA/19325/01/01 та UA/19325/01/02. Наказ МОЗ України від 22.04.2022 р. № 673.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, Інститут ревматології, м. Київ

Можливості контролю серцево-судинних ризиків при подагрі та гіперурикемії.

Роль уратзнижувальної терапії

Сечова кислота (СК) – кінцевий продукт метаболізму пуринів, який здебільшого синтезується в печінці та виводиться нирками і кишечником [1, 2]. Гіперурикемія – підвищений рівень СК у сироватці крові – є метаболічною основою подагри, одного з найпоширеніших запальних артритів. У середні віки подагра вважалася хворобою надмірності аристократії, нині її поширеність зростає у всьому світі через зміни в харчуванні, переважання в дієті оброблених продуктів, фруктози та збільшення поширеності ожиріння [3].

Безсимптомна гіперурикемія є поширеним станом, що сприяє розвитку багатьох коморбідних станів. Масштабне дослідження в популяції США показало, що в 2015-2016 рр. поширеність гіперурикемії становила 20,2%, тоді як подагри – 3,9% [4]. Сьогодні відомо, що як подагра, так і безсимптомна гіперурикемія асоціюються з підвищеним ризиком розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету та серцево-судинних захворювань (ССЗ), включаючи артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця (ІХС), серцево недостатність (СН).

Гіперурикемія та подагра. Ризик розвитку СН і віддалена смертність: нові дані дослідження NHANES

Попередні дослідження свідчать про те, що гіперурикемія і подагра асоційовані з підвищеним ризиком СН. Це пов'язують з посиленням розпадом пуринів та окислювальним стресом [5, 6]. З іншого боку, окислювальний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення та інсулінорезистентність можуть частково пояснити збільшення частоти СН у популяції людей з гіперурикемією і подагрюю [7, 8].

У 2001-2018 рр. у США проводилося масштабне Національне опитування здоров'я та харчування (NHANES). Зокрема, вивчалися метаболічні чинники ССЗ. Нещодавно китайські автори провели новий аналіз даних дослідження NHANES, застосовуючи сучасні методи статистичної обробки даних, для вивчення зв'язку між гіперурикемією, подагрюю та СН [9]. Гіперурикемія визначалася як рівень СК ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у чоловіків і ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у жінок. Також досліджували вплив гіперурикемії та подагри на віддалену смертність пацієнтів із СН.

До аналізу залучили дві когорти учасників дослідження NHANES за 2001-2018 (204 179 060 учасників) і за 2007-2018 рр. (223 702 171 учасник), з яких 40 044 228 (19,6%) мали гіперурикемію, 9 158 600 (4,1%) – подагру. Літній вік, діабет, інсульт, ІХС виявилися факторами ризику розвитку СН у пацієнтів із гіперурикемією та подагрюю. Було показано, що пацієнти з гіперурикемією або подагрюю мали вищу ймовірність розвитку СН: у 2,46 і 2,35 раза відповідно. Також наявність підвищеного рівня СК або подагри збільшувала ризики розвитку ІХС (у 1,33 та 1,85 раза відповідно), інсульту (в 1,43 та 1,63 раза відповідно) з урахуванням поправок на вік, стать, расу, індекс маси тіла.

Співвідношення між рівнем СК і ризиком розвитку СН представлено на рисунку 1А. Було встановлено, що рівні СК позитивно асоціювалися з ризиком СН у людей віком ≥ 20 років і показали нелінійну кореляцію ($p < 0,001$). Співвідношення між рівнем СК і ризиком смертності від усіх причин представлено на рисунку 1Б. Виявлено J-подібний зв'язок між рівнем СК і смертністю від усіх причин ($p < 0,001$).

Криві виживаності Каплана – Мейера для пацієнтів із СН наведено на рисунку 2. Показник 5-річної виживаності становив 59,9% у групі хворих із СН і гіперурикемією, а також 55,9% у групі СН + подагра. Середня виживаність складала 7 років і 6,25 року відповідно. У групах СН + гіперурикемія та СН + подагра було зареєстровано статистично вищу смертність від усіх причин порівняно з групами учасників із СН без гіперурикемії або подагри.

Отже, в межах масштабного дослідження NHANES [9] було отримано важливі для охорони здоров'я результати щодо зв'язків гіперурикемії та подагри з розвитком СН і смертністю.

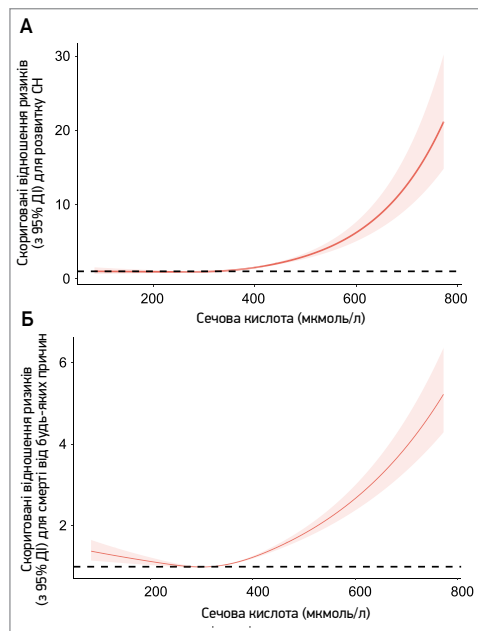


Рис. 1. Залежність між рівнем СК (мкмоль/л) і ризиком СН, виявлена за допомогою моделі обмеженого кубічного сплайну (А); залежність між рівнем СК (мкмоль/л) і смертністю від усіх причин, виявлена за допомогою обмеженої моделі кубічного сплайну (Б)

Примітка: модель була скоригована з урахуванням віку, статі, раси і індексу маси тіла; ДІ – довірчий інтервал.

В амбулаторних пацієнтів із гіперурикемією чи подагрюю в 2,46 та 2,35 раза частіше виникала СН. У хворих із СН і гіперурикемією або подагрюю в 1,37 та 1,45 раза спостерігалася більша ймовірність смерті від усіх причин у довгостроковому періоді спостереження порівняно з тими, хто не мав гіперурикемії або подагри. Таким чином, у клінічній практиці слід звертати увагу на рівні СК і суглобові симптоми в пацієнтів із СН. З іншого боку, в разі встановлення діагнозу подагри необхідно оцінити серцево-судинні ризики та розглянути питання про початок уратзнижувальної терапії (УЗТ).

Лікування до цілі. Принципи та можливості сучасної УЗТ

Згідно із сучасними експертними настановами, основа лікування подагри – довготривала УЗТ, спрямована на досягнення та підтримання цільового рівня СК у сироватці крові < 357 мкмоль/л (або $< 6,0$ мг/дл). Ця стратегія отримала назву «лікування до цілі» та наразі є загально визнаною. Європейською протиревматичною лігою (EULAR) та Американською колегією ревматології (ACR) УЗТ рекомендовано хворим із діагностованою подагрюю, котрі перенесли щонайменше 2 напади гострого артриту на рік, а також за наявності тофусів, хронічної подагричної артропатії, нефролітазу, коморбідних станів, наприклад ССЗ, хронічної хвороби нирок [10, 11]. Важливо пояснити хворому, що після досягнення цільового сироваткового рівня уратів УЗТ слід продовжити, лікування зазвичай є позитивним.

Що стосується безсимптомної гіперурикемії, то єдиний підхід відсутній. EULAR та ACR не рекомендують розпочинати УЗТ таким пацієнтам. Однак, за даними епідеміологічних досліджень, гіперурикемія визнається незалежним фактором серцево-судинного ризику. Зокрема, опубліковане в 2021 р. дослідження CARDIA показало, що чоловіки та жінки, в яких рівень СК був підвищеним на початку спостереження та зростав найвищими темпами протягом наступних

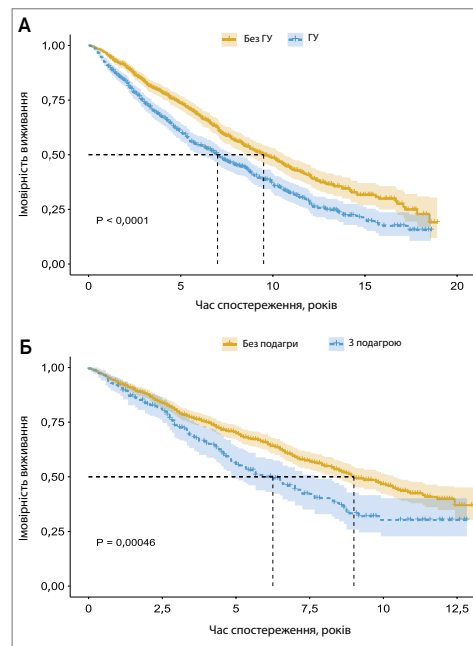


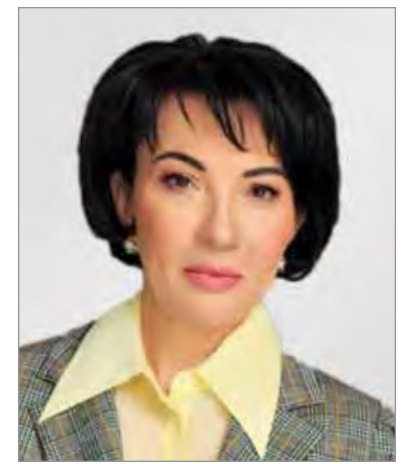
Рис. 2. Криві виживаності Каплана – Мейера, які демонструють смертність від усіх причин у пацієнтів із СН, ускладненою гіперурикемією (А) або подагрюю (Б)

20 років життя (від 7,57 і 5,60 мг/дл у перший рік до 8,38 і 6,95 мг/дл відповідно в чоловіків і жінок), мали 2,89-кратне збільшення ризику розвитку серцевих захворювань, СН або цереброваскулярних подій порівняно з тими, чий рівень СК залишався в межах норми (до 6 мг/дл) [12]. Паралельно накопичуються експериментальні докази того, що гіперурикемія сприяє прогресуванню ССЗ, оскільки відкладення уратів у тканинах і внутрішньоклітинне накопичення СК спричиняють хронічне запалення [13, 14]. З іншого боку, встановлено, що УЗТ покращує функції артеріального ендотелію та знижує рівень системного запалення, наявного у хворих на подагру навіть у періоді між загостреннями [15]. Таким чином, ранній початок УЗТ може бути корисним як із погляду контролю загострень подагри, так і з метою профілактики майбутніх ускладнень з боку серцево-судинної системи, нирок [16]. З урахуванням цього деякі національні експертні асоціації, наприклад у Японії, уже пропонують лікувати безсимптомну гіперурикемію, коли рівень СК ≥ 536 мкмоль/л (9 мг/дл) [17].

Вибір інгібітора ксантиноксидази

Згідно з експертними рекомендаціями, УЗТ слід розпочинати із препаратів, які блокують фермент ксантиноксидазу, перешкоджаючи в такий спосіб продукуванню СК [10, 11]. До інгібіторів ксантиноксидази належать алопуринол і фебуксостат. Алопуринол тривалий час залишався найзастосовуванішим препаратом для проведення УЗТ через цінову доступність і добре вивчені профілі ефективності й безпеки. До недоліків алопуринолу належать підвищений ризик побічних реакцій з боку шкіри, тривалий процес титрування для досягнення ефективної дози, неефективність у пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

Сучасним засобом для довготривалої УЗТ є селективний інгібітор ксантиноксидази фебуксостат. Підвищена вибірковість дії на фермент ксантиноксидазу та відмінна від пуринів структура фебуксостату пояснюють нижчу частоту побічних явищ і можливість його застосування навіть після реакцій гіперчутливості до алопуринолу [18].



Є.Д. Єгудіна

Дані численних клінічних досліджень демонструють ключові переваги фебуксостату:

- ♦ простий підбір дози (80 мг для всіх пацієнтів, 120 мг – у разі недостатньої ефективності початкової дози);
- ♦ швидше досягнення та краще утримання цільових рівнів СК у пацієнтів із подагрюю порівняно з алопуринолом [19, 20];
- ♦ збереження ефективності щодо зниження СК при зниженій функції нирок;
- ♦ нефропротекторний ефект – здатність стримувати прогресування ниркової дисфункції [21, 22].

У деяких дослідженнях вивчали потенційні кардіопротекторні ефекти фебуксостату. Перші порівняння двох інгібіторів ксантиноксидази в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком – у дослідженнях CARES [23] та FAST [24] – показали, що терапія алопуринолом і фебуксостатом була однаково безпечною для серцево-судинної системи.

У японському дослідженні FREED [25] порівнювали частоту церебральних, серцево-судинних і ниркових подій у хворих із гіперурикемією, які отримували фебуксостат, і тих, хто одержував традиційну терапію алопуринолом з модифікацією способу життя. Загалом у дослідженні взяли участь 1070 пацієнтів літнього віку із СК від $>7,0$ до $\leq 9,0$ мг/дл і підвищеним ризиком розвитку церебральних, серцево-судинних або ниркових захворювань, що визначався наявністю гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, захворюваннями нирок або обтяженим анамнезом. Пацієнтів розподілили до груп лікування фебуксостатом або алопуринолом та спостерігали протягом 36 міс. У результаті досягнутий рівень СК становив $4,50 \pm 1,52$ мг/дл у групі фебуксостату та $6,76 \pm 1,45$ мг/дл у групі традиційної терапії алопуринолом ($p < 0,001$). Застосування фебуксостату асоціювалося зі значущим зниженням частоти комбінованої кінцевої точки, яка включала церебральні, серцеві та ниркові події (23,3 проти 28,7%; $p = 0,02$) [25]. Потенційні кардіо- та нефропротекторні властивості фебуксостату заслуговують на подальше вивчення з огляду на зростання поширеності гіперурикемії у популяції та експериментально доведені зв'язки підвищеного рівня СК із розвитком і прогресуванням ССЗ.

Подафіб (АТ «Київський вітамінний завод») – єдиний фебуксостат українського виробництва повного циклу. Одна таблетка **Подафіб** містить 80 або 120 мг фебуксостату. **Подафіб** показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артриту на цей час або в анамнезі. Рекомендована доза становить 80 мг 1 р/добу перорально (незалежно від прийому їжі). Ефект лікарського засобу спостерігається досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації СК через 2 тиж. Якщо концентрація СК у сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тиж лікування, слід розглянути підвищення дози до 120 мг 1 р/добу. Метою лікування є зменшення концентрації СК у сироватці крові та підтримання її на рівні < 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Рекомендована тривалість прийому для профілактики нападів подагри, відповідно до інструкції, становить не менше 6 міс, а згідно з експертними рекомендаціями, УЗТ має бути тривалою та пожиттєвою.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

Життя в дослідженні нових ліків

До 100-річчя з дня народження лауреата Нобелівської премії Джеймса Блека

Однією із найвагоміших знахідок із часу відкриття дигіталісу Нобелівський комітет назвав синтез і дослідження β -блокаторів, які зараз мають провідні стабільні позиції у лікуванні більшості серцево-судинних хвороб (ішемічна хвороба серця – стенокардія, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, тахіаритмії) (Радченко О.М., 2010). Це епохальне відкриття зроблено під керівництвом британського фармаколога Джеймса Блека (James Whyte Black), який отримав за нього Нобелівську премію в 1988 році.



О.М. Радченко

Цьогоріч у червні виповниться 100 років із дня народження Дж. Блека, який не лише забезпечив синтез і клінічне застосування першого β -адреноблокатора пропранололу, а й дослідив та впровадив у практику перший антагоніст H_2 -гістамінових рецепторів – циметидин. На жаль, номер Британського журналу фармакології (BJP) 2009 року, який готувався до святкування 85-річчя Дж. Блека, виявився одночасно присвяченим і його пам'яті. Остання автобіографічна стаття Дж. Блека в ньому, що мала назву «Життя в дослідженні нових ліків» (A Life in New Drug Research, Black J.W., 2010), чітко окреслила весь життєвий шлях ученого (рис.).

Особиста біографія Дж. Блека не свідчить про певні особливості характеру, крім математичного складу розуму, наполегливості в навчанні та порядності. Джеймс народився 14 червня 1924 року в родині інженера гірської справи в шотландському місті Уддігстон у Південному Ланаркширі (Uddingston, South Lanarkshire). Під впливом старшого брата Вільяма Джеймс обрав вивчення медицини в університеті Святого Ендрю (St. Andrews University) в Шотландії. З 1946 року був одружений з Хіларі Вохан (Hilary Vaughan) до її смерті в 1986 році, мав дочку Стефанію (1951 року народження); в 1994 році одружився вдруге з Роною Маккай (Rona McLeod MacKie) (McGregor A., 2010).

Науково-дослідницька робота Дж. Блека розпочалася після закінчення навчання в університеті (в 1946 році) на кафедрі фізіології під керівництвом професора Р. Гаррі (R.C. Garry), який вивчав вибірковість поглинання цукрів тонкою кишкою. В 1947-1950 роках Дж. Блек викладав фізіологію в медичному коледжі (King Edward VII College of Medicine) в Сінгапурі. Після повернення до Великої Британії Дж. Блек заснував кафедру фізіології в університетській ветеринарній школі Глазго (University's Veterinary School) і створив сучасну дослідницьку лабораторію, де працював 8 років (McGregor A., 2010). Разом з абдомінальним хірургом Адамом Смітом (Adam Smith) Дж. Блек досліджував фармакологію гістамін-стимульованої продукції соляної кислоти (Black J.W., Duncan W.A., Durant C.J. et al., 1972). Співпраця із Джоржем Смітом (George Smith), який шукав шляхи збільшення доставки кисню в пацієнтів зі звуженими коронарними артеріями, дозволила Дж. Блеку запропонувати власне вирішення проблеми зменшення потреби міокарда в кисні через зменшення симпатичного впливу на серце.

В 1956 році Дж. Блек уже чітко сформулював мету власних наукових прагнень – пошук антагоніста адреналінового рецептора, базуючись на дуалістичній адреноцепторній концепції Раймонда Олквіста (Raimond Ahlqvist; 1914-1983), який у 1948 році описав низку

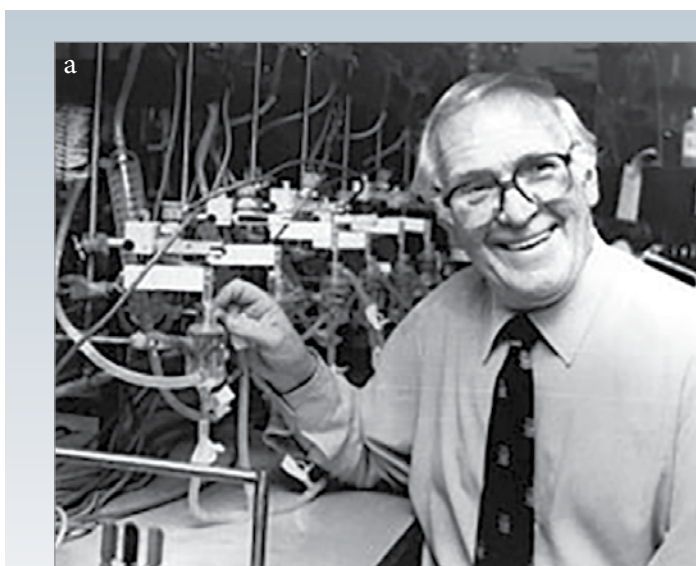


Рис. Сер Джеймс Блек у лабораторії Стоматологічного та аналітичного інституту Рейн (Dentistry, Analytical Pharmacology Raune Institute) в Лондоні (фото: Associated Press®) (а); спеціальний номер Британського журналу фармакології 2009 року, присвячений життю та діяльності нобелівського лауреата Джеймса Блека (б)

симпатоміметичних амінів, що чинили вплив на рецептори органів і систем двох типів, названі ним адренотропні, а зараз відомі як адренергічні (Ahlqvist R.P. A study of adrenotropic receptors. Am. J. Physiol. 1948; 153: 586-600). Ця ідея пошуку антагоніста адреналінового рецептора була втілена в новій лабораторії фармацевтичної компанії I.C.I. Pharmaceuticals Division у місті Чеширі, де Дж. Блек працював із 1958 по 1964 рік разом із хіміком Джоном Стефенсоном (John Stephenson) над синтезом і дослідженням властивостей пропранололу (Black J.W., Stephenson J.S., 1962; 1964).

Робота над антагоністами β -адренорецепторів розпочалася в 1958 році. Було відомо, що стенокардія зумовлюється як фізичним навантаженням, так і емоціями, а застосування нітрогліцерину швидко знімало напад стенокардії та спричиняло надходження крові до обличчя, усувало головний біль. Проте новіші селективні коронарні вазодилататори (дипіридамоли) виявилися клінічно неефективними, незважаючи на дилатацію коронарних артерій, що ставило знак питання в стратегії пошуку ліків для підвищення коронарного кровотоку. Відомо, що використання кисню міокардом залежить від величини артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), тому зниження АТ унаслідок вазодилатації може небезпечно зменшити перфузію через звужені коронарні артерії. І справді, гіпотензія здатна спричинити серцевий напад. Водночас ЧСС значною мірою визначається автономною нервовою системою, тому вона може бути зменшена симпатичною блокадою серця. Такі клінічні та фізіологічні особливості реакції серця на коронарну хворобу свідчили про доцільність припинення дії

симпатичних гормонів (норадреналіну й адреналіну) на серце.

Антиадреналінові препарати були відомі ще раніше. В 1940 році Konzett показав, що ізопреналін зумовлює тахікардію, вазо- та бронходилатацію, що не знімаються антиадреналіновими засобами. Саме тому R. Ahlqvist висловив ідею, що ефекти адреналіну опосередковуються двома різними класами рецепторів – α і β . Тодішні антиадреналінові препарати були антагоністами α -рецепторів, а відомий уже ізопреналін – селективним стимулятором β -рецепторів, тому перед науковцями постало нове завдання синтезу препарату із протилежною дією – β -блокатора. В синтезі нового антагоніста β -рецепторів єдиною підказкою була структура ізопреналіну: якщо за заміни атома азоту в адреналіні ізопропілом виник селективний агоніст, тоді, ймовірно, заміна іншою та більшою групою може спричинити виникнення селективного антагоніста.

Отже, синтез β -блокаторів розпочинався з добре зрозумілої клінічної задачі того часу за допомогою специфічного гіпотетичного лабораторного моделювання. На думку Дж. Блека, моделі в аналітичній фармакології не мають бути пристрасними описами природи, а повинні розкривати припущення, надавати визначення і допомагати винаходити нові речовини. Саме тому відкриття про те, що не всі агоністи зумовлюють однакову відповідь (є т. зв. часткові агоністи), зумовило створення нових речовин із наявністю одночасно як зв'язувальних (афінні), так і ефекторних (що спричиняють відповідь) властивостей. У процесі моделювання та синтезу β -блокатора хімічна модифікація нативної речовини спричинила виникнення спочатку



селективних агоністів, потім – часткових агоністів, а також, зрештою, – чистих антагоністів. Операційна модель агонізму Дж. Блека та Leff дозволяла розрахувати потрібні гіпотетичні властивості активної речовини та необхідні для цього зміни хімічної будови молекули. Щоб не пропустити частковий агоніст під час синтезу нових засобів, найкращим шляхом було вимірювання потужності нативної речовини чи повного агоніста на якнайбільшій кількості тканин і відбір для подальших досліджень тих субстанцій, що демонстрували як високу, так і низьку ефективність.

У 1964 році β-блокатор пропранолол був промислово випущений та рекомендований для застосування насамперед у разі артеріальної гіпертензії. Цей рік вважається початком клінічного застосування β-блокаторів (Black J.W., Stephenson J.A., 1964). У роботі над синтезом і вивченням першого β-блокатора важливу роль відіграли також хімік Берт Кроутер (Bert Crowther), біохімік Білл Дункан (Bill Duncan) і клініцист Брайан Прітчард (Brian Pritchard), який відповідав за клінічне дослідження β-блокаторів та став першовідкривачем їхньої гіпотензивної дії.

Після завершення величезного етапу роботи над пропранололом Дж. Блек у 1963 році почав працювати в компанії «Сміт-Кляйн» (Smith, Kline and French) і займатися новим напрямом – дослідженнями антагоніста H₂-гістамінових рецепторів (Black J.W., Fisher E.W., Smith A.N., 1958; Black J.W., Duncan W.A., Durant C.J. et al., 1972) – циметидину. В 1973 році циметидин був готовий для маркетингу та клінічного застосування.

Дж. Блек повернувся до викладацької роботи та очолив кафедру фармакології у коледжі Королівського університету в Лондоні (King's University College). В 1977-1984 роках він проводив наукові дослідження з аналітичної фармакології у фармацевтичній компанії Велкам (Wellcome Foundation) разом із хіміком Паулем Леффом (Paul Leff), після чого знову повернувся до основної викладацької роботи в коледжі медичної школи (King's University College and Medical School), а також у лабораторії Стоматологічного та аналітичного інституту Рейна (Dentistry, Analytical Pharmacology Rayne Institute) в Лондоні. В 1988 році Дж. Блек отримав звання професора аналітичної фармакології та очолював кафедру фармакології до 1992 року. В 1981 році отримав лицарську відзнаку, а в 1988 році – Нобелівську премію за відкриття важливих принципів медикаментозної терапії (блокада адренорецепторів і гістамінорецепторів). Із 1992 по 2006 рік Дж. Блек був ректором (Chancellor) університету в Данді (University of Dundee, Шотландія), що нині має його ім'я. Загалом сер Дж. Блек був автором ≈200 робіт, які мали фундаментальне значення для теоретичної та практичної медицини.

Отже, 60 років тому завдяки роботі Дж. Блека перший адреноблокатор пропранолол увійшов до клінічної практики. З того часу синтезовані нові β-блокатори з іншими властивостями, яких не мав пропранолол: селективність, внутрішня симпатоміметична активність, гідрофобність, додатковий вазодилатувальний ефект. Доказовою медициною з організацією численних великих досліджень (ASCOT, BCAPS, CAPRICORN, CIBIS, COMET, COPERNICUS, FEMINA, GISSI, HAPPY, IMAGE, IPPPSH, ISIS, MDC, MERIT-HF, MRC, MOCHATIBBS, PRECISE, RESOLVD,

REVERT, SENIORS, TIBET, TIMI тощо) була переконливо та достовірно доведена здатність β-блокаторів знижувати смертність і частоту гострих серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гострим і перенесеним раніше інфарктом міокарда, хронічною серцевою недостатністю (рівень доказів 1A), стенокардією напруги (1B), тахіаритміями (1C) (Радченко О.М., 2010).

Проте неселективний (без внутрішньої симпатоміметичної активності) ліпофільний β-блокатор пропранолол, синтезований під особистим керівництвом нобелівського лауреата Дж. Блека, зберігає свої тверді позиції у практичній медицині, особливо в некардіальних пацієнтів. До некардіальних показань до застосування β-блокаторів і, зокрема, неселективного пропранололу, належать нейроциркуляторна дистонія, гіпервентиляційний синдром, мігрень, тиреотоксикоз, портальна гіпертензія, алкогольна абстиненція, страх публічних виступів, есенціальний тремор, вазовагальні синкопи, неврогенні розлади сечовипускання (Радченко О.М., 2010), аутизм (Sagar-Ouriaghi I., Lievesley K., Santosh P.J., 2018), гемангіоми в дітей (Wu Y., Zhao P., Song W., Lu W., Dai T., Wang L., 2023).

Особливо важливим є застосування пропранололу для зменшення вираженості портальної гіпертензії (у дозі 0,01 г/добу тривало), оскільки 3-річне спостереження за 201 пацієнтом із портальною гіпертензією показало зменшення ризику декомпенсації цирозу та загальної смертності в групі неселективних β-блокаторів (16 vs 27%) (Tapper E.B., Parikh N.D., 2023). У світлі сьогоденних реалій України увагу привертає застосування пропранололу для лікування посттравматичного стресового розладу (Szeleszczuk Ł., Frączkowski D., 2022).

Дуже цікавою та остаточно не дослідженою є здатність пропранололу підвищувати противірусну активність азолів (Mayandi V., Kang W.T., Ting D.S.J., Goh E.T.L., Lynn M.N., Aung T.T. et al., 2023), здійснювати антикоронавірусну активність, пригнічувати активність фактора патогенного ангиогенезу (Thaler M., Salgado-Benvindo C., Leijts A., Tas A., Ninaber D.K., Arbiser J.L. et al., 2023), а також підвищувати ефективність лікування пацієнтів із тяжкими опіками (Rehou S., de Brito Monteiro L., Auger C., Knuth C.M., Abdullahi A., Stanojic M. et al., 2023).

В основу відкриття Дж. Блеком будови H₂-гістамінових рецепторів і синтезу їхніх блокаторів лягло уявлення про зв'язок між гастрином та гістаміном, обидва з яких є потужними стимуляторами кислотоутворення й обидва синтезуються в слизовій оболонці шлунка (Black J.W., 1988). Про роботу над цією проблемою в своїй нобелівській лекції Дж. Блек писав так: «Клінічною проблемою були виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. Я довго думав над цією задачею, коли працював з Адамом Смітом (Adam Smith; 1953 рік) над дією 5-гідрокситриптаміну на шлункову секрецію. Було виявлено, що безпосередня причина виразки – надмірна продукція кислоти, але природа фактора, який її зумовлював, була невідомою. Єдиним зрозумілим фактом було те, що пацієнти з виразками дванадцятипалої кишки мали підвищену секреторну відповідь на гістамін, що було основою діагностичного тесту. Проблема лікування полягала в тому, що лише хірургічне втручання (в ті часи це була

часткова гастректомія) було ефективним. Потенційна цінність антихолінергічних препаратів на кшталт атропіну була різко знижена через їхні побічні ефекти. Антациди стимулювали загоєння виразок, але лише при клінічно неприйнятних режимах прийому» (Black J.W., 1988). Ще MacIntosh у 1938 році висловив думку, що саме гістамін є остаточним стимулятором шлункової секреції при подразненні блукального нерва, а Code (1965), Rosengren і Kahlson (1972) поширили цю ідею на гастрин. У 1964 році Дж. Блек переконався, що гістамін має власні рецептори впливу на шлункову секрецію, тому можливо знайти та синтезувати новий вид хімічних речовин – селективний антагоніст гістаміну. В 1972 році ним був синтезований буримамід – перший антагоніст H₂-рецепторів, який в експерименті не діяв на зумовлену гістаміном вазодилатацію, однак у здорових добровольців спричиняв висипи на шкірі, кон'юнктивальну вазодилатацію, тобто зв'язувався з обома типами гістамінових рецепторів, що стало певною несподіванкою для вчених. Одразу після цього був синтезований циметидин, який і почав використовуватися в клініці.

До H₂-блокаторів рецепторів гістаміну належать циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин. Основні та плейотропні ефекти H₂-блокаторів рецепторів гістаміну продовжують досліджуватися. Із клінічного погляду мають значення описані під їхнім впливом підвищення смертності в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (Zhang X.S., Cai W.K., Wang P., Xu R., Yin S.J., Huang Y.H. et al., 2023), ефективна профілактика стрес-виразкування в пацієнтів кардіохірургії (Mekhail A., Young P., Mekhail A.M., Tinawi G., Haran C., Clayton N., Galvin S., 2023), а також певна антиоксидантна дія (Biedrzycki G., Wolszczak-Biedrzycka B., Dorf J., Michalak D., Żendzian-Piotrowska M., Zalewska A. et al., 2023), що відкриває нові напрями для використання препаратів цієї групи.

Важливо, що в клітинах серця H₂-гістамінові рецептори мають багато спільних властивостей та ефектів із β-адренергічними рецепторами; вони належать до суперродини рецепторів, пов'язаних із G-білками (GPCR), тому стимуляція H₂-гістамінових рецепторів також спричиняє позитивні інотропний та хронотропний ефекти, схожі на результат активації β-адренергічних рецепторів. Це дозволяє провести паралелі між фундаментальними напрямками фармакології, якими займався нобелівський лауреат Дж. Блек. Саме «Життя в дослідженні нових ліків» Дж. Блека та його фундаментальні дослідження, які ще чекають на своїх послідовників, поклато початок ері синтезу і раціонального патогенетичного клінічного використання блокаторів клітинних рецепторів (β-адренергічних, H₂-гістамінових), що має вирішальне значення для внутрішньої медицини.

На завершення хотілося б навести ще одну цитату з нобелівської лекції Дж. Блека, де він надав рекомендації науковцям-дослідникам, закликаючи їх до спостережливості, ретельності та постійного вдосконалення: «Як фармакологи-аналітики ми можемо побачити із властивостей нової молекули те, що дозволяє нам техніку біодослідження, яке ми використовуємо. Властивості самого дослідження незрозуміло як викривляють наш погляд і неясною мірою. Наш єдиний захист проти цього полягає у безперервному покращенні техніки та дизайну експерименту в надії на те, що поєднання декількох технік покращить надійність нашого бачення» (Black J.W., 1988).




РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб

КАПСУЛИ



ПОДВІЙНИЙ¹ контроль холестерину

-  Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЦ, ніж подвоєння дози розувастатину*
-  У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЦ у порівнянні з розувастатином*
-  Додавання езетимібу до терапії статинами знижує ризик кардіоваскулярних подій**

1. European Heart Journal (2021) 42, 32273337, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530. ** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЦ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.

РОЗУЛІП® ПЛЮС. 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. **Показання.** Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: • для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами; • заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспорину; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін***. Р.П. № UA/16808/01/01, № UA/16807/01/01. Категорія випуску. За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС

*** Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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



Розувастатин і розувастатин/езетиміб у лікуванні гіперхолестеринемії

Дисліпідемія та атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ) є провідною причиною передчасної смерті в усьому світі (Bianconi V. et al., 2021). Гіперхолестеринемія – третій за поширеністю (після артеріальної гіпертензії та дієтологічних порушень) фактор кардіоваскулярного ризику в світі (Roth G.A. et al., 2020), а в низці європейських країн і, зокрема, в Польщі вона посідає перше місце. Актуальні дані свідчать, що 70% дорослого населення Польщі страждають на гіперхолестеринемію (Banach M. et al., 2023). Загалом дані Польщі як сусідньої східноєвропейської країни можна екстраполювати і на Україну.

Найефективніший підхід до первинної та вторинної профілактики АСССЗ – ліпідознижувальна терапія (ЛЗТ). ЛЗТ як захід первинної профілактики асоціюється зі зменшенням ризику смерті від усіх причин на 11%, кардіоваскулярної смерті – на 20%, гострого коронарного синдрому – на 38%, інсульту – на 17%, нестабільної ішемічної хвороби серця – на 25% та значущих кардіоваскулярних подій – на 26% (Yebo H.G. et al., 2019). У разі вторинної профілактики ЛЗТ спричиняє зниження ризику смерті від усіх причин на 22%, кардіоваскулярної смерті – на 31%, гострого коронарного синдрому – на 38%, потреби в коронарній реваскуляризації – на 44% і цереброваскулярних подій – на 25% (Ma W. et al., 2021). Водночас статинотерапія та комбінована ЛЗТ дуже добре переносяться: 93-95% пацієнтів лікуються без жодних проблем із безпекою (Banach M. et al., 2023).

Оптимальна ЛЗТ має три ключові принципи: якнайраніший початок (the earlier the better – що раніше, то краще), висока інтенсивність статинотерапії для зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (the lower the better – що нижче, то краще), застосування впродовж усього життя (the longer the better – що триваліше, то краще) (Banach M. et al., 2023).

Під час обрання засобу для ЛЗТ у більшості випадків доцільно надати перевагу найпотужнішій та найсучаснішій молекулі – розувастатину. Крім доведеної потужної гіполіпідемічної дії, розувастатину властиві й інші переваги: низький потенціал міжлікарських взаємодій (Egom E.E., Hafeez H., 2016; Azemawah V. et al., 2019; Climent E. et al., 2021), достовірне зменшення кількості нефатальних інсультів та інфарктів міокарда, зниження показників смертності від усіх причин і кардіоваскулярної смертності (Yebo H.G. et al., 2019), зменшення сумарного об'єму атероматозних бляшок (Kumar A. et al., 2020), вмісту С-реактивного білка (Ma Q. et al., 2016), сприятливий вплив на метаболічний профіль у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисліпідемією (Werida R. et al., 2021), покращення функції ендотелію, антиоксидантна дія, протидія проліферації гладком'язових клітин судин, протизапальний, а також антитромботичний ефект (Choudhary A. et al., 2023).

Препарат Розуліп (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) представлено в дозах 10 та 20 мг. Застосування Розуліпу в первинній та вторинній профілактиці АСССЗ дозволяє безпечно досягати рекомендованих цільових показників ХС ЛПНЩ. Слід зауважити, що Розуліп – не розувастатин кальцію (як більшість представлених на світовому фармацевтичному ринку розувастатинів), а розувастатин цинку.

Формули солі розувастатину

У формулах технологічного виробництва розувастатину переважно застосовують солі кальцію та цинку. Кальцієва сіль розувастатину використовується в медицині для лікування гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії та атеросклерозу.

Органи охорони здоров'я встановлюють суворі критерії якості для фармацевтично активних інгредієнтів. Деякі із цих критеріїв пов'язані з хімічною чистотою та стабільністю фармацевтично

активних інгредієнтів. Іншими офіційними вимогами є виробництво лікарського засобу задовільної якості та його відповідна стабільність. Такі критерії визначаються та публікуються у відповідних статтях фармакопей.

З огляду на різні рівні технології та формули, виробництво кальцієвої солі розувастатину, придатної для приготування лікарських засобів, є особливо складним процесом. Неочищений первинний продукт необхідно піддати подальшим стадіям очищення та кристалізації, щоб отримати кінцевий продукт, відповідний щодо чистоти та фізичних властивостей. Це важко виконувати в промислових масштабах, тож використання цих процесів часто призводить до значних втрат матеріалу і тому є неекономічним. Отже, основна проблема у виробництві кальцієвої солі розувастатину полягає в тому, що отриманий первинний продукт погано фільтрується і не може бути очищений легким способом.

Перевага формули цинкової солі розувастатину полягає в тому, що цинкову сіль високої якості можна одержати за допомогою простого процесу, який можливо легко масштабувати до промислового виробництва. Додаткова перевага цинкової солі розувастатину полягає в тому, що на неї легко впливати і попередня обробка первинного продукту для фармацевтичного складу не потребує подальших дій.

Важливо, що цинкова сіль розувастатину є стійкою до тепла та світла, а це є перевагою під час фармацевтичної обробки, зберігання препарату та під час використання як ліків. Розувастатин цинк є перспективним для широкого використання в лікуванні розладів ліпідного обміну, як-от гіперхолестеринемія, гіперліпопротеїнемія та атеросклероз (Pal Vago, Gyula Simig et al., 2007).

Відповідно до бази даних реальної клінічної практики ehealthme.com, ефективність розувастатину цинку оцінюють як високу / дуже високу 58,1% пацієнтів, а ефективність розувастатину кальцію – 57,04%. Натомість про відсутність ефекту статину повідомляли 1,47% хворих, які приймають розувастатин кальцію, і 1,12% пацієнтів, котрі застосовують розувастатин цинку. Топ-5 найчастіших побічних ефектів розувастатину кальцію при довготривалому використанні включають хронічну хворобу нирок, міалгію, ниркову недостатність, рабдоміоліз і втомлюваність, а розувастатину цинку – втомлюваність, міалгію, діарею, задишку та загальне нездужання. Отже, розувастатин кальцію може бути менш безпечним для сечовидільної системи та в аспекті рабдоміолізу – одного з найтяжчих ускладнень статинотерапії.

Комбінована терапія

У пацієнтів із високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком слід розпочинати ЛЗТ одразу з комбінованої терапії; бажано – із фіксованої комбінації високоінтенсивних статинів з езетимібом (Ray K.K. et al., 2022; Banach M. et al., 2022). Європейським товариством кардіології та Європейським товариством атеросклерозу в своїх рекомендаціях з дисліпідемії надано пораду додавати езетиміб до лікування осіб із дисліпідемією, які не змогли досягти адекватного контролю за допомогою монотерапії статинами

(Mach F. et al., 2020). Метааналіз 14 досліджень виявив, що високоінтенсивна статинотерапія в поєднанні з езетимібом забезпечувала додаткове зниження ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією високоінтенсивними статинами на 14% і дозволяла більшій кількості хворих досягти цілей ХС ЛПНЩ (рис.) (Lee J. et al., 2021).

Дослідження RACING, яке включало 3780 учасників з АСССЗ, продемонструвало, що комбінація розувастатину в дозі 10 мг/добу й езетимібу забезпечувала досягнення цільового ХС ЛПНЩ на рівні <1,8 ммоль/л достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж монотерапія розувастатином у дозі 20 мг (72 проти 58%; $p < 0,0001$). Загалом у дослідженні RACING комбінація статину та езетимібу асоціювалася з нижчим ризиком досягнення комбінованої кінцевої точки, яка включала кардіоваскулярну смерть, інфаркт міокарда, потребу в коронарній реваскуляризації, госпіталізацію щодо серцевої недостатності чи нефатальний інсульт, ніж монотерапія статинами. Комбіноване лікування також забезпечувало нижчий ризик припинення лікування (0,85; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,94) та розвитку діабету (0,80; 95% ДІ 0,72-0,88) (Lee S.J. et al., 2023).

Переваги фіксованих комбінацій у формі твердих капсул

Нині у фармації широко застосовують технології, які дають змогу створювати вдосконалені форми лікарських препаратів. Такою є технологія застосування двох окремих таблеток, кожна з яких створена за своєю технологією, в одній капсулі. У тверді капсули можна вмещувати порошки, гранули, міні- / мікротаблетки або менші капсули – у більшу. Ці комбінації можуть містити кілька активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), щоб уникнути проблем несумісності, пов'язаних із певними препаратами. Меншу капсулу можна інкапсулювати в більшу, що дасть можливість ефективно розділити дві речовини та зберегти їхній синергетичний ефект. У такий спосіб вдається вирішити не тільки питання несумісності, а й утворення домішок через взаємодію АФІ, оскільки між препаратами немає контакту. Залежно від вимог до рецептури дві або більше активні речовини можна комбінувати у формі пелет, мікротаблеток або порошків. Ця комбінація надає пацієнтам можливість приймати препарат раз на добу, що сприяє поліпшенню прихильності до лікування. Ще одна перевага полягає в тому, що можна досягти комбінації різних параметрів профілю вивільнення (один препарат може бути у формі з негайним вивільненням, а інший – із модифікованим або кожен у складі комбінації може бути розроблений для вивільнення в різних ділянках шлунково-кишкового тракту). Це може бути досягнуто завдяки використанню декількох таблеток із різними покриттями для забезпечення кількох профілів вивільнення препарату. Використання міні- або мікротаблеток забезпечує вищу точність щодо варіації маси діючої речовини, а також можливість досягнення різних профілів її вивільнення (Diez et al., 2019; Bhat and Solanki, 2021).

Поєднаною комбінацією розувастатину цинку та езетимібу у формі твердих капсул є Розуліп Плюс (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина). Існують два варіанти дозування Розуліпу Плюс: розувастатин/езетиміб у дозах 10/10 і 20/10 мг. Наразі однозначно доведено, що застосування фіксованих комбінацій забезпечує кращу прихильність до лікування, ніж призначення двох діючих речовин окремо (Ma Y.B. et al., 2019). Крім того, фіксовані комбінації зменшують імовірність пропуску прийому препарату чи самовільно припинити його застосування, оскільки є зручнішими для пацієнта (Hennekens C.H., 2008). Це особливо важливо при хронічних хворобах і патологічних станах, які потребують лікування впродовж усього життя, як-от гіперхолестеринемія. Поєднана комбінація розувастатин/езетиміб ефективніше за подвоєння дози розувастатину знижує уміст загального холестерину та ХС ЛПНЩ у дорослих осіб із гіперхолестеринемією, а також дозволяє більшій частці пацієнтів досягти цільових показників, водночас не збільшуючи кількості побічних ефектів (Lamb Y.N., 2020). Наявність на фармацевтичному ринку України поєднаної комбінації розувастатин/езетиміб (Розуліп Плюс) розширює фармакотерапевтичний арсенал лікаря в боротьбі з проатерогенними дисліпідеміями.

Висновки

Через асоційовані з АСССЗ фатальні та тяжкі нефатальні ускладнення неадекватне лікування дисліпідемій є неприпустимим. Важливі аспекти терапії у цьому випадку – уникнення терапевтичної інерції, дотримання цільових показників відповідно до ризику та постійна освіта пацієнта з метою підтримки прихильності до лікування протягом усього життя (Banach M. et al., 2023). Для першої лінії ЛЗТ доцільно застосовувати високоінтенсивний статин, наприклад розувастатин цинку в дозі 10 або 20 мг (Розуліп), а в разі недосягнення цільових показників варто перейти на комбіноване лікування – розувастатин/езетиміб (Розуліп Плюс).

Підготувала Лариса Стрільчук

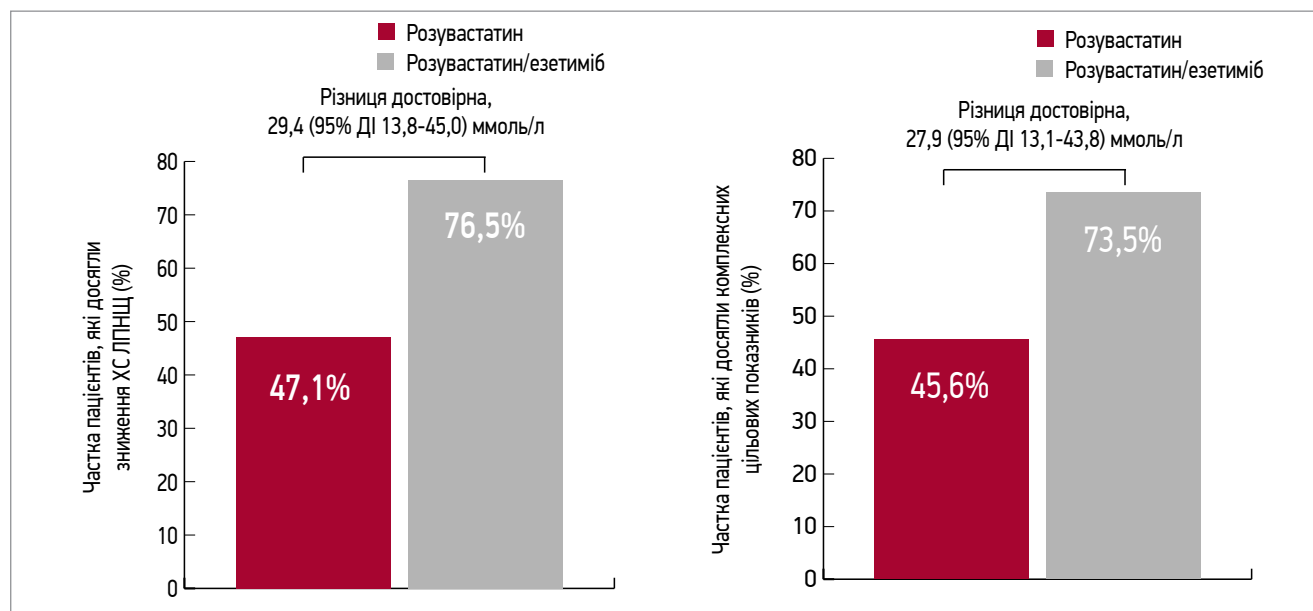


Рис. Порівняння монотерапії розувастатином і застосування комбінації розувастатин/езетиміб

Дослідження серцево-судинних захворювань кидають виклик міжнародним рекомендаціям щодо застосування аспірину

Дослідники серцевих захворювань визначили групу пацієнтів, для яких міжнародні рекомендації щодо використання аспірину для здоров'я серця можуть не застосовуватися. В дослідженні, опублікованому в журналі *Circulation*, результати огляду даних з клінічних випробувань ставлять під сумнів сучасну практику використання препарату для первинної профілактики серцевих захворювань або інсульту. Науковці вивчали результати клінічних випробувань за участю >47 000 пацієнтів із 10 країн, включно із США, Великою Британією й Австралією, які були опубліковані у 2018 році.

Аналіз переважно був зосереджений на висновках для підгрупи із 7222 пацієнтів, які вже приймали аспірин до початку з випробувань. Учасники мали підвищений ризик серцево-судинних захворювань і вживали цей препарат для запобігання розвитку інфаркту чи інсульту вперше. Дані показали вищий ризик серцевих захворювань або інсульту (12,5 проти 10,4%) для пацієнтів, котрі приймали ацетилсаліцилову кислоту до випробувань і згодом припинили, порівняно з тими, хто продовжував приймати препарат. Аналізи також не виявили суттєвої статистичної різниці щодо ризику розвитку масивних кровотеч між двома групами пацієнтів.

Згідно з результатами з основних клінічних випробувань, опублікованих у 2018 році, міжнародні спілки лікарів більше не рекомендують регулярне використання аспірину для запобігання першому інфаркту чи інсульту. Важливо, що цей нестероїдний протизапальний препарат залишається рекомендованим дорослим із групи високого ризику, які вже перенесли захворювання серця або інсульт, щоб зменшити ризик повторного стану. Відмова від аспірину для первинної профілактики в останніх рекомендаціях мотивована підвищеним ризиком сильних кровотеч, що спостерігаються в разі його застосування в з дослідженнях.

Зазначені випробування насамперед перевіряли ефект від початку прийому аспірину серед дорослих, котрі раніше не отримували препарату, для зниження ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання. Остаточо не зрозуміло, як діяти у випадку дорослих, які вже успішно приймають аспірин для первинної профілактики. Поки не з'являться додаткові докази, пацієнтам, котрі вже лікуються низькими профілактичними дозами препарату, доцільно продовжувати це робити, якщо не з'являться фактори ризику, пов'язані з прийомом ацетилсаліцилової кислоти.

Джерело: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065420>

Які зв'язки існують між високим рівнем ніацину та хворобами серця?

Дослідники Клівлендської клініки (штат Огайо, США) виявили новий шлях, який спричиняє серцево-судинні захворювання, пов'язані з високим рівнем ніацину. Вітамін PP, або B₃ (ніацин, нікотинова кислота, нікотинамід), застосовується при пелагрії, дерматитах, невритах, судинних захворюваннях, атеросклерозі, хворобах печінки. Раніше його активно використовували для зниження рівня холестерину. Впродовж десятиліть США та >50 інших країн вимагали збагачувати ніацином основні продукти харчування, як-от борошно, крупи й овес, щоб запобігти гіпо- та авітамінозу.

Команда під керівництвом доктора медичних наук Стенлі Хейзена виявила зв'язок між 4PY, продуктом розпаду надлишку ніацину, з хворобами серця. Вищі рівні 4PY були тісно пов'язані з розвитком серцевого нападу, інсульту й інших несприятливих серцевих патологій у великомасштабних клінічних дослідженнях. Науковці також показали, що 4PY безпосередньо спричиняє запалення судин, яке ушкоджує кровоносні судини та може із часом спричинити атеросклероз. «Важливо

те, що цей шлях, здається, був раніше невизнаним, але він є вагомим фактором розвитку серцево-судинних захворювань», – зазначив Хейзен.

Нові відкриття також можуть допомогти пояснити, чому ніацин більше неефективний для зниження рівня холестерину. B₃ був одним із перших засобів лікування, призначених для зниження ЛПНЩ, або «поганого» холестерину. Однак згодом ніацин виявився менш ефективним, ніж інші препарати, для зниження рівня холестерину, а також пов'язувався з деякими негативними ефектами й вищими показниками смертності в попередніх дослідженнях. Висновок: надлишок ніацину спричиняє незрозумілі побічні ефекти, які частково нейтралізують переваги зниження ЛПНЩ.

Головний підсумок полягає не в тому, що люди повинні повністю відмовитися від споживання ніацину, адже це нереалістичний і антинауковий підхід. Кожен 4-й суб'єкт у когортах пацієнтів дослідників отримує занадто багато вітаміну й має високий рівень 4PY. Отже, варто вирішити, чи є виправданим обов'язкове збагачення борошна та круп ніацином у США, адже нікотинова кислота і нікотинамід у достатній кількості містяться в продуктах тваринного й рослинного походження. Збалансоване харчування та консультація з лікарями перед прийомом добавок можуть вирішити одразу дві проблеми: нормальне надходження вітаміну до організму та профілактика серцево-судинних захворювань.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02793-8>

Установлено, що серцевий напад значно підвищує ризик інших захворювань

Дослідники з Університету Лідса (Велика Британія) проаналізували >145 млн записів щодо кожного дорослого пацієнта, госпіталізованого протягом 9 років, щоб визначити ризик довгострокових наслідків для здоров'я після серцевого нападу (це найбільше дослідження такого типу). Незважаючи на те що серцевий напад є серйозним і небезпечним для життя станом, за оцінками Британського кардіологічного фонду, сьогодні >7 із 10 людей виживають після них, якщо отримують швидку та невідкладну допомогу, спрямовану на відновлення припливу крові до серцевого м'яза. За висновками дослідників, у хворих, які перенесли серцевий напад, подальші захворювання розвивалися набагато швидше, ніж у людей того самого віку та статі, котрі його не мали.

В 1/3 хворих розвинулася серцева чи ниркова недостатність, 7% мали подальші серцеві напади, а 38% померли з інших причин протягом 9-річного періоду дослідження. Наукова розвідка показала значно підвищений ризик розвитку деяких станів після серцевого нападу порівняно з контрольною групою пацієнтів. Переважно це була серцева недостатність, причому в 29,6% досліджуваної групи захворювання розвинулося протягом 9 років після серцевого нападу порівняно з 9,8% контрольної групи за той самий проміжок часу. Ниркова недостатність розвинулася в 27,2% хворих основної групи проти 19,8% контрольної; ≈22,3% досліджуваної групи мали розвиток фібриляції передсердь порівняно із 16,8% контрольної групи. Необхідність госпіталізації щодо діабету спостерігалася в 17% досліджуваної групи проти 14,3% контрольної. Сильна кровотеча, інсульт і депресія частіше траплялися в людей, котрі перенесли серцевий напад, ніж у здорових. Загальні ризики раку різних видів і деменцій не відрізнялися в досліджуваних групах.

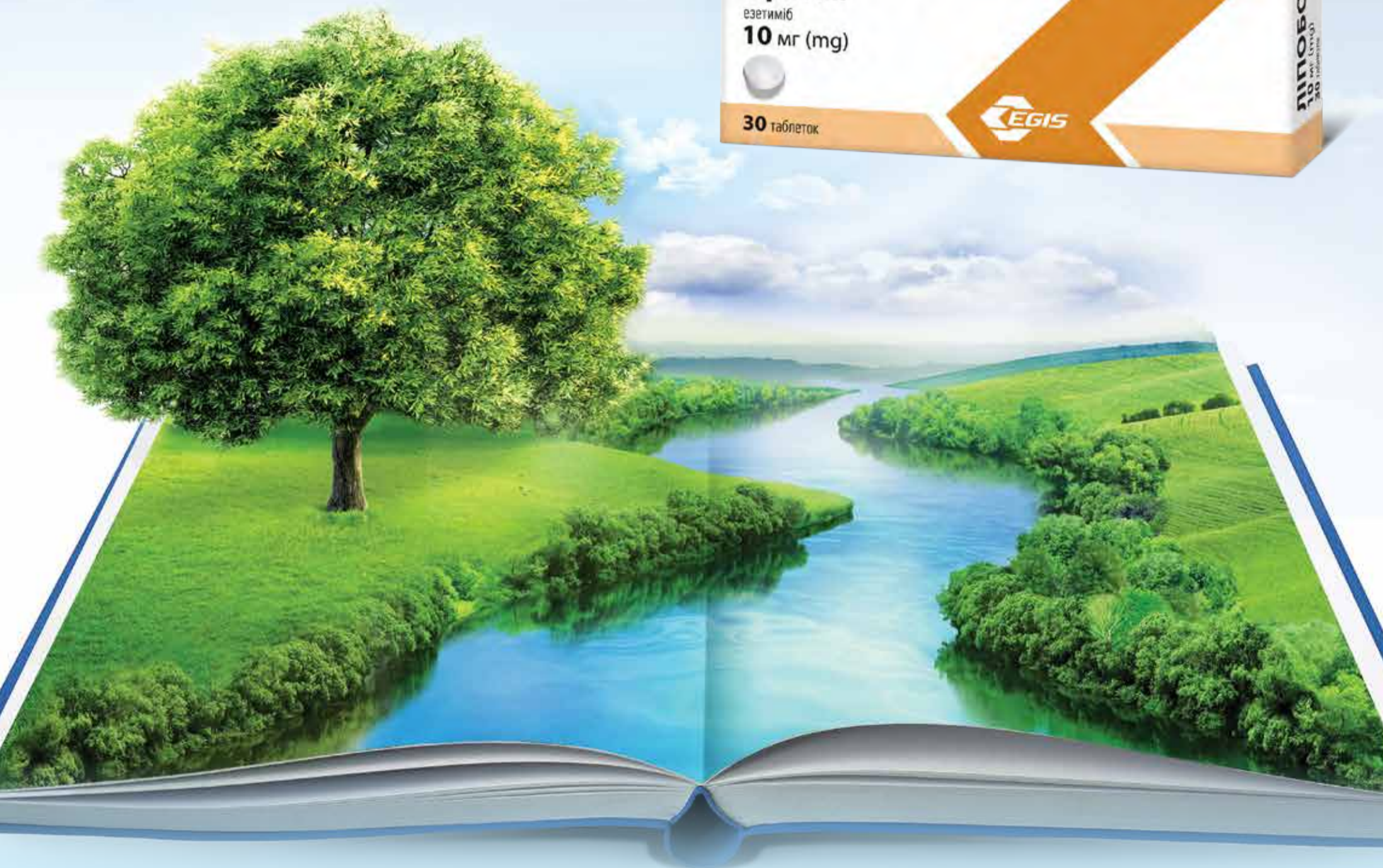
Це дослідження проливає додаткове світло на те, як серцеві напади пов'язані з підвищеним ризиком розвитку інших серйозних захворювань (включно із серцевою недостатністю і фібриляцією передсердь). Також виявлено, що люди, котрі походять із соціально та економічно несприятливого середовища, зазнають збільшеного ризику подальшого погіршення здоров'я після серцевого нападу та в молодшому віці.

Джерело: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004343>

ЛІПОБОН

езетиміб

ПОСИЛЮЄ
ДІЮ СТАТИНУ¹



ПОКАЗАННЯ:

*Первинна гіперхолестеринемія
Профілактика серцево-судинних подій*

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія
Гомозиготна ситостеролемія**

Езетиміб – новий клас ліпідознижувальних речовин, відмінний від статинів*

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

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

*Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38






РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб

КАПСУЛИ



ПОДВІЙНИЙ¹ контроль холестерину

-  Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*
-  У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*
-  Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

1. European Heart Journal (2021) 42, 32273337, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530. ** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. АНА, 2014.

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.

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

*** Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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

