



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації – добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 3 (496) лютий 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Кандидат медичних наук
Федір Лапій



**Впровадження вакцин
проти COVID-19:
оновлення даних**

Читайте на сторінці **11**

Доктор медичних наук, професор
Михайло Орос



**Хронічна запальна
дем'єлінізувальна полінейропатія:
нове в діагностиці та лікуванні**



Читайте в рубриці **Неврологія**
на сторінці **53**

Доктор медичних наук, професор
Валерій Потабашній



**Хронічна серцева недостатність
у хворих на ЦД 2 типу:
нові рекомендації**

Читайте на сторінці **40**

Ренгалін

НОВИЙ
ПРОТИКАШЛЬОВИЙ ПРЕПАРАТ

**Лікування сухого та вологого кашлю
з 1-го дня терапії з протизапальною дією^{1,3}**

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову¹
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 рази²
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50% пацієнтів уже на 4-й день²



1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.

2. Игнатова Г.Л. и соавт. «Острый бронхит влияние схемы терапии на течение заболевания» МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. Пульмонология; 2016; стр. 1-7.

3. Акопов А.Л. и соавт. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с ОРВИ. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1-2): 19-26.

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.

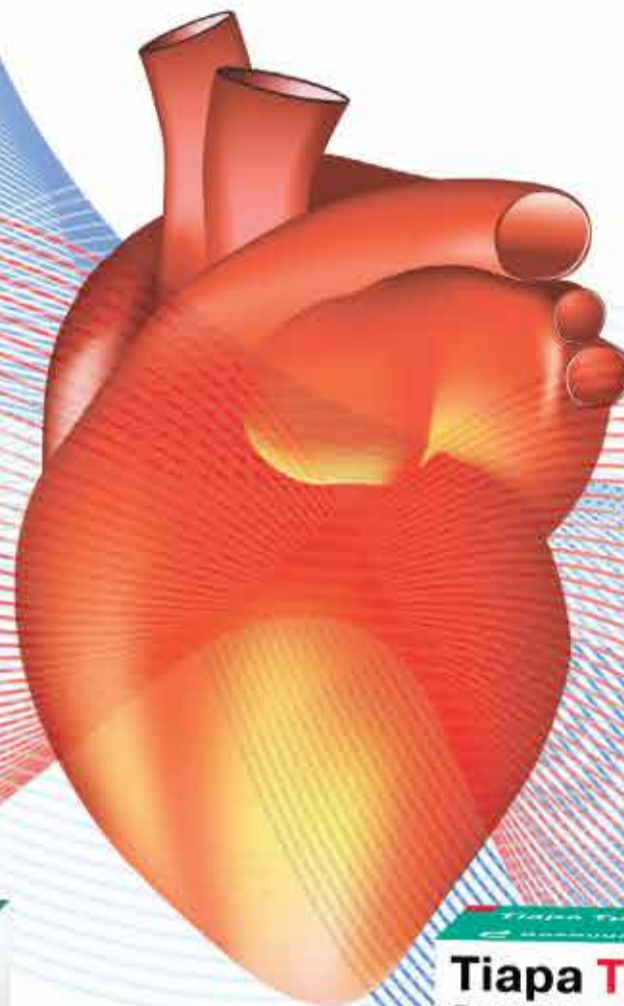
Ренгалін. Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.

Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.

ОБЕРІТЬ ВІДПОВІДНУ ТІАРУ



ДАРНИЦЯ



Подвійна сила нормалізації АТ* та органопротекція

Тіара Дуо у дозуванні:¹

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду

Потрійна сила нормалізації АТ та потрійний захист органів-мішеней²⁻⁶

Тіара Тріо[®] у дозуванні:¹

- ♥ 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану

Тіара Дуо — Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03 від 04.09.2017.

Склад: 1 таблетка містить валсартану 80 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів та інших. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: часто головний біль, втома та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Тіара Тріо[®] — Р.П. № UA/15069/01/01 від 06.04.2016, № UA/15070/01/01 від 06.04.2016.

Склад: 1 таблетка 5 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 5 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг 1 таблетка 10 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 10 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією з амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дігідропірідину або до будь-якої допоміжної речовини. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові та лімфатичної системи. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препаратів Тіара Тріо[®], Тіара Дуо. 2. Селюк М.М., Козачок М.М. «Комбінована терапія артеріальної гіпертензії – запорука успішного лікування» Український медичний вісник №8, 2016. 3. Свіщенко Є.П. «Фіксована комбінація Тіара Тріо: раціональний вибір у лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис, №4 2016. 4. Березін О. Є. «Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис, №4 2016. 5. Колесник Т.В. «Комбінована терапія в лікуванні артеріальної гіпертензії» журнал Здоров'я України №10, 2016. 6. Black H.R., Bailey J., Zappe D., Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs. 2002;56(13):1983-2005.

*АТ – артеріальний тиск.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

Диклоберл® diclofenac sodium



ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ¹

Диклоберл® N 75

Розчин для ін'єкцій, 75 мг/3мл
диклофенаку натрію

1 ампула по 3 мл містить
диклофенаку натрію 75 мг.

Допоміжні речовини:
ацетилцистеїн, мв.
Дотримуватись вк.
Зберігати при тем.
Для захисту від ді.
в оригінальній упк.
Лікарський засіб з
в недоступному д.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

МЕУВІ
ВЕНГІА-СН

в інформаційній
у відповідній упк.
в об'єктивній
у відповідній упк.

Диклоберл® ретард

Діюча речовина: диклофенак натрію

20 капсул твердих пролонгованої дії
Для перорального застосування

Анальгетичний засіб
Протизапальний засіб

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

МЕУВІ
ВЕНГІА-СН

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад:** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію). Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального більового синдрому, несуплового ревматизму; гострих нападів подагри; нервової та біліярної колики; болю та набряку після травми і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл Ретард

Поліетиленова оболонка та зазначені заповнення різного ступеня при рівних станах, виключаючи патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, гострі напади подагри, гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечо-опіхотоповий періартрит), тенісний, тендовагіт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розгинання, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів діагностованої виразки або кровотечі). Підчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, геміостатичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Шемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найкоротшого терміну, достатнього для контролю симптомів. Дорослі. Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. Діти. Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75-150 мг на добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано однією склянкою. Діти: Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

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

За повною детальною інформацією звертайтеся до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1562 від 08/07/2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 №1630). Перед застосуванням, будь-якою, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повинні перевірити побічні реакції, протипоказання, особливості застосування препарату.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Лорістік енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Санти 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РІТ №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ІмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 25, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer»/«Фармстандарт» компанія «Proxima Research». 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78 Jan;28(1):163-78. 3. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-V1-Visual. Затверджено 24.07.2020.

- ✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²
- ✓ СЕРЕДНЯ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ДОСЯГАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{3*}



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

НПЗП у лікуванні больових синдромів: на першому місці – питання безпеки

Найпопулярнішим інструментом анагетичної терапії в медичній практиці завдяки поєднанню ефективності, безпеки, доступності та зручності застосування є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вони швидко й ефективно долають гострі больові синдроми (БС), а в лікуванні деяких хронічних захворювань (зокрема, ревматичних) відіграють роль не тільки симптомомодифікувальної, а й патогенетичної терапії, сповільнюють прогресування патологічного процесу.

Якщо передбачувана тривалість лікування НПЗП ≥ 4 тиж (навіть у разі епізодичного чи прийому ліків на вимогу), вважається, що пацієнт застосовує НПЗП хронічно; це асоціюється зі збільшенням ризику розвитку побічних ефектів. Безпека цього класу засобів і стратегії профілактики НПЗП-асоційованих побічних ефектів регулярно стають темою для обговорення під час спеціалізованих медичних заходів.

Ефективність і безпека НПЗП: розвіємо міфи



Вибору НПЗП з огляду на ефективність і безпеку в терапевтичній практиці присвятила online-довідь у рамках Міжнародного науково-практичного форуму «Сучасна сімейна медицина в розрізі різних спеціальностей, експертна думка» (25-26 листопада 2020 року)

доктор медичних наук, професор Єлизавета Давидівна Єгудіна.

– Однією з найважливіших характеристик НПЗП, що визначає їхній протизапальний потенціал і значно впливає на профіль безпеки, є селективність щодо ізоформ ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Цей показник оцінюють за співвідношенням ступеня інгібування ЦОГ-1 до ЦОГ-2: якщо коефіцієнт $>1:5$, НПЗП вважається селективним, $>1:50$ – високоселективним.

До неселективних НПЗП належать диклофенак, ібупрофен, індометацин, кеторолак, кетопрофен, напроксен тощо; до селективних інгібіторів ЦОГ-2, що менше впливають на ЦОГ-1, – лорноксикам, мелоксикам, набуметон, німесулід тощо; до високоселективних інгібіторів ЦОГ-2, що в терапевтичних дозах практично не діють на ЦОГ-1, – парекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб, еторикоксиб тощо.

Доведено, що за тривалого/постійного застосування НПЗП (доволі поширена ситуація в практиці ревматолога) зростає кумулятивна частота появи побічних ефектів, тому правильний вибір препарату з позиції «користь/ризик» є вкрай важливим. Для короткострокового/епізодичного прийому за інтенсивного БС (наприклад, у разі гострого подагричного артриту (ГПА), гострого БС у нижній ділянці спини (БНС) тощо) рекомендуються засоби з потужною дією. У метааналізі W. Stam і співавт. (29 досліджень, >18 тис. пацієнтів) установлено, що максимальну знеболювальну активність за остеоартрозу (ОА) мали диклофенак і еторикоксиб. Метааналіз 74 досліджень (>58 тис. учасників), проведений B.R. da Costa та співавт. (2017), теж продемонстрував максимальний знеболювальний ефект диклофенаку 150 мг і еторикоксибу 60 мг, а також підтвердив, що цей ефект є дозозалежним. Анагетичну активність напроксену, мелоксикаму науковці

Ускладнення	Частота (на 100 пацієнтів на рік)	Основний механізм	Клінічні прояви	Діагностика
НПЗП-диспепсія	10-40	Контактна дія НПЗП, підвищення проникності слизової оболонки для іонів H^+	Біль у шлунку, нудота, тяжкість в епігастрії після прийому НПЗП (окрім печії та рефлюксу)	Відсутність змін (морфологічного субстрату) при ЕГДС
НПЗП-гастропатія	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 і пригнічення синтезу ПГ, зменшення захисного потенціалу слизової оболонки, ушкодження її кислотним умістом шлунка	Виразка шлунка та 12-палої кишки, кровотеча, перфорації, стриктура верхніх відділів шлунково-кишкового тракту	Зміни при ЕГДС (морфологічний субстрат присутній). Ⓢ Ризик виникнення гастропатії знижує попередня ерадикація <i>Helicobacter pylori</i> , що слід урахувати при плануванні тривалого лікування НПЗП
НПЗП-ентеропатія	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 і пригнічення синтезу ПГ, підвищення проникності слизової оболонки, пов'язане з транслокацією бактерій	Симптоми ЗДА й гіпоальбуміємії на тлі відсутності проявів НПЗП-гастропатії	Відеокапсульна ендоскопія, маркери запалення кишечника (кальпротектин тощо), консультація гастроентеролога
АГ	2-10	Блокада ЦОГ-2, зниження синтезу ПГ та ПЦ	Підвищення АТ, зменшення ефективності ІАПФ, БРА (але не антагоністів кальцію!)	Монітування АТ, добовий моніторинг АТ
Тромбоемболічні ускладнення	0,5-1	Посилення тромбоутворення через блокаду ЦОГ-2 та зниження синтезу ПЦ	Інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, раптова коронарна смерть	Погіршення перебігу ішемічної хвороби серця на тлі НПЗП-терапії
НПЗП-нефропатія	≈ 1	Зниження ЦОГ-1/ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ та ПЦ	Затримка рідини, зниження ШКФ, розвиток гострого ураження нирок, прогресування хронічної хвороби нирок	Контроль ШКФ, загальний аналіз сечі

Примітки: ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія; ЗДА – залізодефіцитна анемія; АГ – артеріальна гіпертензія; ПЦ – простацикліни; АТ – артеріальний тиск; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

оцінюють як значно нижчу, що слід урахувати при терапії гострих БС.

Істотних відмінностей в ефективності знеболення при різних способах застосування НПЗП (пероральному прийомі, внутрішньовенному (в/в), внутрішньом'язовому (в/м), внутрішньораневому введенні, використанні ректальних супозиторіїв) немає, за винятком переваги в/в уведення в разі ниркової кольки (Combe V. et al., 2001). Введення НПЗП в/в, в/м може розглядатись як короткочасна опція за гострого БС високої інтенсивності, зокрема в разі травм, ниркової та біліарної кольок, при хірургічних втручаннях, ГПА тощо (Motov S. et al., 2017; Fraquelli M. et al., 2016).

Золотим стандартом знеболення серед НПЗП вважається диклофенак; він максимально ефективно пригнічує синтез прозапального простагландину (ПГ) E_2 (на 93%, що перевищує показники рофекоксибу, мелоксикаму, ібупрофену, напроксену), а в дослідженні MELISSA продемонстрував кращу ефективність порівняно з мелоксикамом (Hawkey C. et al., 1998; Hecken A. et al., 2000). Початок дії диклофенаку (75 мг / 3 мл) спостерігається вже через 20 хв, максимальна концентрація в синовіальній рідині – через 2-4 год і підтримується приблизно 12 год (для мелоксикаму в/м 1,5 мл – 60-90 хв і 5-6 год відповідно).

Також для лікування гострого БС широко використовується німесулід. Висока концентрація препарату в крові відзначається вже через 30 хв, а знеболювальний і протизапальний ефекти реалізуються через 1-3 год після прийому.

Для тривалого використання (лікування ревматоїдного артриту, анкілозивного спондиліту) раджу обирати НПЗП із нижчим анагетичним потенціалом, але кращим профілем безпеки. Також варто брати до уваги зміну парадигми стосовно призначення парацетамолу: в настановах

із лікування ОА (2017) його рекомендували як засіб першочергового вибору, проте в останньому документі, що з'явився торік, ступінь доказовості рекомендації змінився із «сильний» на «дуже слабкий». Знеболювальна активність парацетамолу досить низька, а ризик гепатотоксичної дії є високим. Недоцільно застосовувати комбінацію парацетамолу та НПЗП в одній таблетці через потенційне збільшення ризику гепатотоксичності.

Слід розуміти, що повністю безпечних НПЗП не існує: кожному представнику класу притаманні гастро-, кардіо-, нефро- та гепатотоксичність. Основні НПЗП-асоційовані ускладнення наведено в таблиці 1.

Максимальне підвищення АТ фіксується через 4 тиж прийому НПЗП. Для контролю АГ рекомендуються регулярний моніторинг показників, оцінка затримки рідини. Якщо пацієнт уже отримує ІАПФ/БРА, не варто збільшувати їхню дозу; краще доповнити терапію антагоністами кальцію, адже вони є препаратами вибору в описаній ситуації.

Усі НПЗП збільшують імовірність серцево-судинних ускладнень: із максимальним ризиком асоціюється прийом еторикоксибу (1,97), меншим (за порядком зменшення) – етодолак, індометацин, диклофенак, рофекоксиб, мелоксикам, ібупрофен, целекоксиб, напроксен (Varas-Lorenzo C. et al., 2013). У пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (ССР) краще уникати тривалої терапії НПЗП; із високим ССР – застосовувати їх з обережністю, в мінімальних дозах нетривалими курсами; з помірним ССР – обережно, в стандартних дозах; із низьким ССР дозволяється прийом будь-яких НПЗП

Продовження на стор. 52.



Алгоритми лікування постковідного синдрому спеціалістами різного профілю

26 січня відбулася онлайн-конференція «Сходинки до здоров'я: алгоритми лікування постковідного синдрому (ПКС) спеціалістами різного профілю», під час якої було представлено погляди фахівців різних спеціальностей на ведення пацієнтів із наслідками коронавірусної хвороби (COVID-19).



Завідувач кафедри сімейної медицини й амбулаторної допомоги Ужгородського національного університету, кандидат медичних наук Павло Олегович Колесник детально зупинився на веденні пацієнтів із ПКС на рівні ланки первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД). Доповідач проілюстрував свій виступ таким

клінічним випадком: чоловік віком 45 років, підприємець, звернувся до лікаря через 3 міс після COVID-19. Шкідливих звичок не має, фізично активний (щодня робить фізичні вправи впродовж 1 год), звертається до лікаря дуже рідко, наявність хронічних захворювань заперечує. За словами пацієнта, вся його сім'я перехворіла на COVID-19, але жінка та діти вже через 2 тиж почувалися абсолютно нормально, натомість він і через 3 міс не відчувається повністю здоровим.

ПКС визначають як мультисистемне захворювання, що з'являється після перенесеної гострої COVID-19. Такий стан спостерігається приблизно в 10% пацієнтів із COVID-19. ПКС практично не підлягає прогнозуванню, оскільки може розвиватися навіть після легкого перебігу COVID-19 і, навпаки, не з'являється після тяжкої хвороби з госпіталізацією. Значна частка пацієнтів одужує спонтанно, проте протягом тривалого часу. Хворі з ПКС потребують комплексної допомоги, в т. ч. відпочинку, симптоматичного лікування та поступового збільшення активності.

Клініка ПКС і стратегія ведення пацієнтів із таким станом остаточно не з'ясовані, а чіткої доказової бази щодо цього питання не існує. ПКС може характеризуватися як відносно нетяжкими неспецифічними проявами (слабкість, задишка тощо), так і тяжкими ускладненнями (тромбоемболії). Відповідно до номенклатури діагнозів, за тривалості симптомів до 4 тиж встановлюється діагноз гострого перебігу COVID-19, а в межах 4-12 тиж – затяжного. Якщо симптоми тривають понад 12 тиж і не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом, цей стан розглядають як ПКС.

Чому ж з'являється ПКС? Існує кілька можливих причин: тривала віремія через слабку імунну відповідь або відсутність антитіл, рецидиви чи реінфекції COVID-19, імунно-запальні й інші імунні реакції, синдром дезадаптації, фонові захворювання дихальної, нервової, серцево-судинної чи опорної систем, психічні фактори.

Клінічна картина ПКС є надзвичайно багатогранною. Основні неврологічні симптоми ПКС – когнітивні розлади («затуманення мозку»), втрата концентрації уваги чи порушення пам'яті, головний біль, розлади сну, периферична нейропатія (відчуття поколювання або оніміння кінцівок), запаморочення. З боку шлунково-кишкового тракту найчастіше з'являються біль у животі, нудота, діарея, анорексія чи зниження апетиту (переважно в осіб похилого віку). Нерідко спостерігаються психічні/психіатричні розлади: депресія, тривога, делірій (в осіб похилого віку). Можливі також порушення з боку опорно-рухового апарату (болі в суглобах і м'язах) і дерматологічні проблеми (різного роду висипання). Що стосується ЛОР-органів, то можуть з'являтися шум і біль у вухах, біль у горлі, запаморочення, спостерігається втрата смаку та/або нюху.

Пацієнт із вищезазначеного клінічного випадку впродовж 2 міс після повторного негативного результату полімеразно-ланцюгової реакції скаржився на слабкість, запаморочення, відчуття нестачі повітря, відсутність апетиту, нічні поти, головні болі, що не знімаються

парацетамолом та ібупрофеном. Окрім того, пацієнт постійно відчував слабкість, в'ялість, сонливість, небажання працювати та виконувати фізичні навантаження, страх перед тим, що залишиться в цьому стані назавжди. Хворий був налаштований обстежуватися, щоби знайти причину незадовільного самопочуття.

При спілкуванні з пацієнтом із ПКС особливо важливим є холистичний підхід. Необхідно оцінити вплив хвороби на життєдіяльність: роботу чи навчання, сімейне життя, хобі, мобільність, незалежність, добробут тощо, а також з емпатією вислухати переживання хворого та визначити необхідність у соціальній, фінансовій або іншій підтримці. За потреби та за згодою пацієнта до обговорення можна долучити членів його сім'ї.

Під час діагностики ПКС слід ретельно зібрати анамнез від початку COVID-19, з'ясувавши дати хвороби, наявність фонових патологічних станів, особливості симптоматики (тип і тяжкість симптомів, характеристики їх прогресування та зникнення). Необхідно також провести фізикальне обстеження, визначивши температуру, пульс (частоту та правильність ритму) й артеріальний тиск (АТ), виконавши аускультацию легень і пульсоксиметрію, встановивши загальний функціональний статус. Для оцінки психічного статусу можуть застосовуватися спеціальні опитувальники (GAD-7, PhQ-2/9), але наявна симптоматика нерідко спотворює результати. Консультації вузьких спеціалістів хворі з ПКС зазвичай не потребують. Пацієнта з ПКС необхідно скерувати до вузького спеціаліста чи госпіталізувати, якщо посилюється задишка, PaO_2 становить $<96\%$, з'являється неояснюваний біль у грудях або інші симптоми, котрі не можна пояснити іншим захворюванням, локальна слабкість. У таких випадках з'являється підозра на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), тромбоемболію легеневої артерії, транзиторну ішемічну атаку, міокардит, перикардит або серцеву недостатність. Загалом сімейного лікаря має насторожувати поява нових або прогресування раніше наявних клінічних респіраторних, серцево-судинних або неврологічних симптомів.

Лабораторні дослідження при ПКС можуть взагалі не знадобитися, але іноді вони дають змогу виключити вищезазначені гострі стани. Зокрема, може бути доцільним проведення загального аналізу крові (для виключення анемії при задишці, виявлення лімфопенії після тяжкого перебігу COVID-19 або лейкоцитозу за умови приєднання вторинної бактеріальної інфекції), загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові (печінкові проби, електроліти), визначення натрійуретичного пептиду, феритину, тропонінів, D-димеру. Останні два показники можуть бути хибнопозитивними, але нормальні показники допомагають усунути клінічну невизначеність.

З інструментальних досліджень при ПКС доцільним є проведення електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії (ЕхоКГ), рентгенографії органів грудної клітки (ОГК). Останнє дослідження може призначатися протягом 12 тиж після гострого перебігу COVID-19, якщо раніше рентгенографії не проводили, а розлади з боку дихальної системи зберігаються. Наявність типових змін на попередніх рентгенограмах або комп'ютерних томограмах ОГК («матове скло») за відсутності скарг не є показанням для подальшого обстеження пацієнта в постковідному періоді.

Слід особливо уважно ставитися до пацієнтів із коморбідною патологією та проводити скринінг прихованих патологічних станів: опитувати хворих щодо куріння та зловживання алкоголем, виявляти депресію, вірусні гепатити, ожиріння, захворювання, що передаються статевим шляхом, вимірювати АТ, визначати рівень глікемії

та ліпідний склад крові. Важливе значення має також сімейний анамнез передчасної смерті. У пацієнта з клінічного випадку було виявлено депресію, артеріальну гіпертензію (АГ), гіперхолестеринемію й обтяжений анамнез – смерть батька від ГІМ у віці 50 років.

Принципами доказового ведення пацієнта з ПКС є цільове консультування й емпатія, симптоматичне лікування, оцінка та контроль наявних хронічних захворювань, оцінка необхідності антибактеріальної терапії за приєднання бактеріальної інфекції, лікування специфічних ускладнень. Значна роль належить і самопомозі: здоровому способу життя (відмова від шкідливих звичок, обмеження вживання алкоголю, правильне харчування, повноцінний відпочинок і сон), щоденній пульсоксиметрії в домашніх умовах, поступовому розширенню фізичної активності з урахуванням стану, встановленню особистих цілей щодо стану здоров'я, контролю хронічних хвороб.

Прицільні рекомендації щодо ведення пацієнтів із неврологічними наслідками COVID-19 наразі відсутні; рекомендовані лише підтримувальне лікування та моніторинг на рівні ПМСД. Хронічний кашель (>8 тиж) лікують дихальними вправами та призначенням інгібіторів протонної помпи за наявності гастроєзофагеального рефлюксу. При задишці показано самостійне проведення пульсоксиметрії; цільові показники насичення крові киснем становлять 94-98%. За відсутності протипоказань можна визначати насичення крові киснем до та після ходьби (40 кроків рівною поверхнею з подальшим відпочинком протягом 1 хв). Зниження сатурації на 3% обґрунтовує потребу в подальшому обстеженні.

Найважливішою складовою в лікуванні постковідної слабкості та втомлюваності є запевнення пацієнта в миттєвості симптомів. Доцільне також поступове розширення фізичної активності.

Виявлені при скринінгу хронічні хвороби потребують повноцінного лікування. Так, за АГ слід призначати стартову терапію у вигляді фіксованої комбінації двох антигіпертензивних засобів (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) + блокатор кальцієвих каналів (БКК) або діуретик), а за її неефективності – комбінацію трьох засобів (ІАПФ або БРА + БКК + діуретик). Препарат **Тіара Дуо (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** містить валсартан і гідрохлортиазид (ГХТЗ), тобто відповідає рекомендаціям як оптимальний препарат для лікування АГ. У зв'язку з вибірковою й специфічною антагонізмом валсартану до рецепторів ангіотензину II на тлі тривалого прийому цього препарату з часом не спостерігається збільшення кількості заблокованих рецепторів або зниження їхньої чутливості. Валсартану властива низка переваг: сприятливий вплив на тривалість життя при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), доведена ефективність при ГІМ, метаболізм без участі цитохрому P450 (отже, низька ймовірність лікарських взаємодій), позитивний вплив на вуглеводний і ліпідний обмін, ефективне зниження АТ протягом 24 год, нічне зниження АТ у non-dipper-пацієнтів, відсутність залежності гіпотензивного ефекту від часу прийому препарату. За даними М.Ю. Ніжегородцева та співавт. (2009), 3-місячна курсова терапія комбінацією валсартан + ГХТЗ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу забезпечувала досягнення цільового АТ у 85% пацієнтів, регрес коронарної недостатності на 84,6% і підвищення толерантності до фізичних навантажень на 42,6%. За неможливості досягти цільового АТ на тлі застосування двокомпонентної комбінації необхідно призначати трикомпонентні препарати, як-от **Тіара Тріо® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)**, до складу котрого входять валсартан, ГХТЗ й амлодипін. Перевагами амлодипіну є швидке досягнення цільового рівня АТ, м'який початок дії без ризику гіпотензії, довгий період напіввиведення (36 год),

Продовження на стор. 6.



Алгоритми лікування постковідного синдрому спеціалістами різного профілю

Продовження. Початок на стор. 5.

відсутність впливу на частоту серцевих скорочень, метаболічна нейтральність, додаткові сприятливі ефекти (антиангінальний, антиагрегантний, антиатеросклеротичний).

При виявленні дисліпидемії слід розглянути доцільність призначення статинів. Незалежно від вихідного рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) статини показані хворим з ІХС (окрім коронарного синдрому Х), пацієнтам з АГ високого ризику, а також із ЦД 1 та 2 типів, особам, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку. На сьогодні найефективнішим статином є розувастатин, який здатен знижувати вміст ХС ЛПНЩ на 25% (при застосуванні дозою 5 мг/добу), 45% (10 мг/добу), 52% (20 мг/добу) та 55% (40 мг/добу). Препарату **Превентор (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** властива доведена біоеквівалентність оригінальному розувастатину.

Отже, ПКС являє собою мозаїчне багатосимптомне захворювання, доказова база щодо лікування котрого відсутня. Незважаючи на поліморфізм клінічної картини, при ПКС слід уникати гіпердіагностики та поліпрагмації. Незалежно від пандемії надзвичайно важливими є скринінг і контроль хронічних захворювань.



Доцент кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Іванівна Насонова у своєму виступі підкреслила, що COVID-19 – це не лише хвороба легень. Велика кількість несприятливих ускладнень і високі показники летальності при COVID-19 зумовлені не тільки порушенням газообміну, а й декомпенсацією та структурним ураженням багатьох органів і систем організму, в т. ч. головного та спинного мозку.

Як відомо, COVID-19 є вірусною хворобою з ураженням нервової системи та розвитком коронавірусної енцефалопатії. В основі патогенезу COVID-19 лежить синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання та тромбоваскуліт. Вірус проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і може спричинити клінічні прояви менінгіту, енцефаліту, енцефалопатії. За літературними даними, до патологічного процесу можуть залучатися оболонки, судини та паренхіма головного мозку. Ураження черепних і периферичних нервів проявляється моно- та полінейропатіями, м'язовою втомлюваністю, міалгіями, рабдоміолізом. У частині випадків перебіг є безсимптомним або моносимптомним.

Неврологічні ускладнення COVID-19 включають гострий менінгоенцефаліт, гострий геморагічний енцефаліт / некротизувальну енцефалопатію, гостру геморагічну задню зворотну енцефалопатію, краніальні мононевропатії, синдром Гієна-Барре, цереброваскулярні ускладнення. У патогенезі неврологічних ускладнень беруть участь такі процеси, як гіпоксія, інтоксикація, порушення гомеостазу, цитокиновий шторм, надмірне запалення та гіперкоагуляція, постінфекційні імунні розлади тощо. Крім того, вважається, що коронавірусу SARS-CoV-2 притаманні нейротропність і нейровірулентність. Спайковий білок цього вірусу має високу спорідненість до рецепторів АПФ-2, котрі експресуються на гліальних клітинах і нейронах головного мозку, що робить їх потенційною мішенню для нового коронавірусу. Ймовірно, саме вплив на ці рецептори спричиняє порушення авторегуляції та перепади АТ із розривами стінки внутрішньочерепних артерій. Своєю чергою, ішемічні інсульти в пацієнтів із COVID-19 можна пояснити дисфункцією ендотелію й посиленням згортання крові, про що свідчить збільшення концентрації D-димеру та С-реактивного

білка, а також тромбоцитоз. За іншою гіпотезою, ішемічні інсульти – наслідок тяжкої гіпоксії, спричиненої респіраторним дистрес-синдромом. За COVID-19 у мозку спостерігаються такі патоморфологічні явища, як численні мікротромбози й діapedезні крововиливи, сладж еритроцитів, набряк тканин, дистрофія й ішемія. Через тромбоваскуліт запускається неспецифічний вірусний енцефаліт, а падіння сатурації артеріальної крові киснем унаслідок пневмонії поглиблює патологічні зміни за рахунок погіршення трофіки тканин.

Загалом COVID-19 може як самостійно зумовлювати ураження мозку, так і погіршувати перебіг хронічних цереброваскулярних хвороб. Клінічними ознаками коронавірусного ураження мозку є головний біль, виражена слабкість, яскраві сновидіння, втрата орієнтації в часі, депресія (близько 60% пацієнтів), суїцидальні думки, емоційна нестабільність, порушення ритмів життєдіяльності (безсоння вночі та сонливість удень), порушення терморегуляції (гіпертермія, що не лікується парацетамолом). Для підтвердження вираженого впливу COVID-19 на емоційну сферу доповідка навела клінічний випадок пацієнтки віком 49 років, яка в продромальному (5-7 діб) і гострому періодах COVID-19 відчувала настільки виражені пригніченість, утомлюваність, зниження активності, неможливість зосередитися, наростання тривоги, головний біль і запаморочення, що самостійно призначила собі антидепресант, а також вирішила, що має онкологічне захворювання. Через 7 діб було діагностовано коронавірусну пневмонію з ураженням 45% легень. Згодом, коли аналізи крові та рентгенографія ОГК стали абсолютно нормальними, емоційний стан пацієнтки не нормалізувався.

Після COVID-19 нерідко з'являються скарги на напади головного болю та слабкість, депресію, когнітивні порушення, зміни настрою, плаксивість, тривогу, парестезії, перепади АТ, аритмії, бронхоспазми, зниження толерантності до фізичного навантаження. Такий ПКС не залежить від тяжкості та клінічної картини COVID-19, а також від віку хворого, хоча найвираженіші зміни спостерігаються зазвичай у молодих осіб і дорослих середнього віку. М. Almeria та співавт. (2020) оцінили когнітивні функції у хворих після COVID-19 і з'ясували, що в пацієнтів, які мали такі симптоми, як головний біль, аносмія, дисгевзія та діарея, а також в осіб, які потребували кисневої терапії, спостерігалися нижчі показники субтестів пам'яті, уваги й виконавчої функції, ніж у хворих, які перенесли COVID-19 безсимптомно та не потребували оксигенотерапії. Це підкреслює той факт, що клініцисти мають бути обізнаними стосовно можливості розвитку когнітивної дисфункції після COVID-19, виявляти та тривало спостерігати таких пацієнтів, щоб уникнути подальшого прогресування нейропсихологічних порушень.

Окрім неврологічних розладів, COVID-19 може спричинити психопатологічні порушення: заперечення факту захворювання, агресивність, конфліктність, тривожність, надмірну підозрливість, несприйняття вимушеної ізоляції, уникнення соціальних контактів тощо. За тривожних явищ порушується баланс афективної та когнітивної систем, тому може бути доцільним використання в лікуванні антидепресантів, бензодіазепінів і немедикаментозних методів усунення тривожності. Тривога також тісно пов'язана із запаленням, оскільки цитокиновий шторм «атакує» мигдалеподібне тіло, гіпокамп, таламус і гіпоталамус, провокуючи нейродегенерацію та нейромедіаторний дисбаланс.

Примітивні відповіді на стрес-реакцію в організмі людини розподіляються на «бігти!» та «боротися!». Зниження серотонінової активності зумовлює зменшення в'язкості крові та підвищення швидкості кровотоку, що покращує кровопостачання м'язів (реакція типу «бігти!»), проте може мати несприятливий вплив

на перебіг ССЗ, зокрема спричинити крововиливи в атеросклеротичні бляшки з подальшою їх дестабілізацією, а також, навпаки, збільшення серотонінової активності (реакція типу «боротися!») супроводжується схильністю до тромбозів, яка зменшує ймовірність кровотеч при ушкодженні тканин, але підвищує ризик ГІМ.

Для психофармакотерапії тривожних розладів можуть застосовуватися транквілізатори, антидепресанти, ноотропні та нейропротекторні препарати, вітаміни. Крім того, лікувальна тактика може включати застосування β-адреноблокаторів для зменшення тахікардії, повільне наполегливе збільшення фізичних навантажень, медитацію, дихальну гімнастику, йогу, раціональне харчування, лікування АГ сучасними препаратами (**Тіара Тріо**®, **ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**). Важливо, що для **Тіари Дуо** та **Тіари Тріо** доведено біоеквівалентність оригінальним комбінованим препаратам валсартану, ГХТЗ й амлодипіну.

Ще одним препаратом, застосування котрого може бути доцільним щодо пацієнтів із гострими порушеннями мозкового кровообігу, в т. ч. на тлі COVID-19, є **Цитімакс-Дарниця**® – готовий до застосування розчин цитиколіну, що запобігає руйнуванню мембранних систем нейронів і пригнічує апоптоз нейронів, сприяє зменшенню набряку мозку, зменшує обсяг ішемічного ушкодження тканини мозку.

У лікуванні ішемічних явищ, а також їх наслідків складно переоцінити роль статинів. Розувастатин вітчизняного виробництва **Превентор (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** характеризується біоеквівалентністю оригінальному розувастатину, що обґрунтовує можливість його успішного застосування в пацієнтів із відповідними показаннями.



Лікар-кардіолог, кандидат медичних наук Юлія Іванівна Залізна (Київський обласний кардіологічний диспансер) охарактеризувала ведення кардіологічного пацієнта під час COVID-19.

Наразі встановлено, що ризик інфікування та тяжкість перебігу COVID-19 у пацієнтів кардіологічного профілю є вищими, ніж у загальній популяції. Це обґрунтовує необхідність дотримання цими хворими заходів ізоляції, контролю прийому ними призначених препаратів, корекції режиму візитів до лікаря. Проте слід зауважити, що самотність і соціальна ізоляція підвищують ризик ГІМ та інсульту на 29 і 32% відповідно.

На перебіг ССЗ впливає не лише COVID-19, а також її лікування, відміна чи корекція попередньої терапії фонового захворювання, тривала іммобілізація. Особливої уваги потребує повернення постковідного пацієнта до нормального життя, зокрема відновлення стандартної схеми лікування, амбулаторний контроль АТ, частоти серцевих скорочень, балансу рідини, контроль ЕКГ та ЕхоКГ, спостереження за вмістом калію в крові, оцінка необхідності, дозування та контролю антитромботичної терапії. Слід також скорегувати лікування АГ для досягнення цільового рівня АТ. Із цією метою призначається двокомпонентна фіксована комбінація ІАПФ/БРА + БКК або тіазидний діуретик, а за відсутності клінічного успіху – трикомпонентна комбінація (ІАПФ/БРА + БКК + діуретик). Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, котрої можна досягти за допомогою ІАПФ або БРА, забезпечує низку сприятливих плейотропних ефектів: зменшує гіпертрофію та покращує скоротливість лівого шлуночка, покращує коронарний і нирковий кровоток, зменшує протеїнурію, знижує жорсткість артерій, запобігає атерогенезу тощо. Валсартан являє собою БРА з великою кількістю переваг, серед яких сприятливий вплив на прогноз, метаболізм без участі цитохрому P450, найширші показання до застосування. Це обґрунтовує доцільність застосування препаратів, які містять валсартан, – вітчизняної лінійки препаратів **Тіара (Тіара Соло, Дуо та Тріо**®).

Під час пандемії COVID-19 не потрібно відмінити ІАПФ/БРА. Дослідження BRACE CORONA виявило, що 30-денна виживаність серед пацієнтів із легким

і середньотяжким перебігом COVID-19, яким відмінили зазначені препарати, становила 91,8%, а серед тих, хто продовжив їх приймати, – 95,0%.

Одним із найважливіших способів профілактики кардіоаскулярних катастроф є застосування статинів; найпотужнішим із них наразі є розувастатин – **Превентор (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)**.

Не всі пацієнти після COVID-19 потребують розширеної профілактики венозних тромбоемболій (ВТЕ). Якщо консилиум лікарів перед випискою виявив потребу в продовженні тромбопрофілактики, доцільно застосовувати ривароксабан або еноксапарин з обмеженням загальної тривалості лікування до 31-39 днів і 6-14 днів відповідно. Для оцінки ризику ВТЕ може застосовуватися шкала Падуа, а для оцінки ризику кровотечі – шкала IMPROVE.

Патофізіологія пізніх наслідків COVID-19 продовжує вивчатися. На прийомі в кардіолога постковідні пацієнти часто скаржаться на прискорене серцебиття, задишку, втомлюваність, біль у грудній клітці. Обсяг необхідних обстежень у таких випадках включає ЕКГ (у т. ч. добове моніторування), ЕхоКГ, визначення тропонінів і мозкового натрійуретичного пептиду, антинуклеарних антитіл (у молодих жінок).

COVID-19 асоціюються з рівнем глікемії. Так, у пацієнтів із рівнем глюкози крові при надходженні <6,1 ммоль/л 28-денна смертність становила 10,6%, а частота ускладнень протягом 28 днів спостереження – 26,1%. Натомість в осіб із глікемією $\geq 7,0$ ммоль/л аналогічні показники сягали 33,0 та 58,5% відповідно (Wang S. et al., 2020). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) також корелює з показником смертності: перевищення показника 7% супроводжується вдвічі більшою смертністю, ніж в осіб із $HbA_{1c} < 7\%$. Зв'язки ЦД і тяжкого перебігу COVID-19 потенційно опосередковані похилим віком більшості пацієнтів із ЦД 2 типу, дефектами вродженого імунітету, асоціацією діабету із ССЗ.

Скринінг ЦД варто проводити в осіб віком понад 45 років, людей із низьким рівнем фізичної активності, ожирінням, сімейним анамнезом ЦД 2 типу, АГ, а також у жінок із гестаційним ЦД в анамнезі. Діабет тісно пов'язаний із надмірною масою тіла й ожирінням, які також підвищують смертність. Зокрема, в осіб з ожирінням 3 ступеня смертність на 60% перевищує показник пацієнтів із нормальною масою тіла.

Застосування метформіну виявилось зворотно асоційованим зі смертністю. У метааналізі С.С. Kow і співавторів (2021) з'ясовано, що прийом цього препарату до госпіталізації супроводжувався на 38% нижчим ризиком смерті від COVID-19. В іншому дослідженні смертність на тлі застосування метформіну була ще нижчою (на 55%), ніж у пацієнтів, які його не вживали.

Консенсусні рекомендації щодо COVID-19 і метаболічних захворювань включають оптимізацію поточної терапії (за потреби); обережність при передчасному припиненні встановленої терапії; застосування телемедичних технологій; моніторування показників біохімічного аналізу крові. Особам із ЦД, які ще не інфіковані вірусом SARS-CoV-2, слід посилити метаболічний контроль для первинної профілактики COVID-19. Вирішальне значення має також продовження оптимального антигіпертензивного та гіполіпідемічного лікування. У консенсусному документі Європейського товариства кардіологів, Американського товариства серцевої недостатності,

Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця рекомендовано продовжувати лікування ІАПФ або БРА, якщо воно було призначено раніше.

Що стосується протидіабетичних препаратів, то пацієнтам із тяжкими симптомами COVID-19 рекомендовано припинити прийом метформіну з метою зменшення ризику гострої метаболічної декомпенсації. Профілактичне припинення застосування метформіну амбулаторним хворим на ЦД без ознак декомпенсації не рекомендовано. У разі припинення прийому метформіну або інших цукрознижувальних засобів альтернативним методом лікування є інсулін.

COVID-19 в осіб із попередньо діагностованим ЦД або без нього збільшує ризик таких невідкладних станів, як гіперглікемія з кетоновими тілами, діабетичний кетоацидоз, гіперосмолярні стани. Пацієнти в дуже тяжкому стані чи особи, котрі не харчуються, повинні підлягати внутрішньовенним інфузіям інсуліну з варіабельною швидкістю (гнучкий режим інсулінотерапії) з одночасним продовженням звичного режиму підшкірного введення базального інсуліну. Гостре захворювання з підозрою на COVID-19 потребує адаптації стандартних підходів до ведення пацієнтів із ЦД.

У хворих на ЦД слід ретельно контролювати ліпідний профіль. Зокрема, за наявності ЦД 2 типу та помірного ризику ССЗ цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <2,6 ммоль/л, за високого ризику – <1,8 ммоль/л і зниження на більш ніж 50%, за дуже високого ризику – <1,4 ммоль/л і зниження на більш ніж 50%. Як стартове лікування призначається статинотерапія. У разі недосягнення цільових показників статини поєднують з езетимібом або (за неефективності цієї комбінації) з інгібіторами PCSK9. Дослідження біоеквівалентності препаратів довели, що **Превентор (розувастатин виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** характеризується аналогічними оригінальному розувастатину усередненими кривими залежності «концентрація – час».

Підготувала **Лариса Стрільчук**

37



Провідний науковий співробітник ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Андріївна Саєнко привернула увагу слухачів до ведення пацієнтів із COVID-19 і ЦД.

Відомо, що ЦД є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, потреби в штучній вентиляції легень і смертності. За даними США, Великої Британії та Італії, приблизно в 1/3 померлих від COVID-19 діагностується ЦД 2 типу. Смертність і частота ускладнень

ПРЕСРЕЛІЗ

Дексаметазон-Дарниця показаний до застосування тяжкохворим пацієнтам із COVID-19

3 лютого, м. Київ. Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.01.2021 затверджено зміни до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексаметазон-Дарниця виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Згідно із внесеними змінами, Дексаметазон-Дарниця (Dexamethasone-Darnitsa, розчин для ін'єкцій, 1 мл/4 мг) показаний для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів, які потребують додаткової кисневої терапії.

До кінця лютого 2021 р. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» очікує на схвалення відповідних змін до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексаметазон-Дарниця (таблетки 0,5 мг).

Дексаметазон – добре відомий лікарський засіб зі встановленим профілем безпеки, котрий має широкий спектр застосування у світі за низкою показань; визнаний першим у світі лікарським засобом, для якого доведено ефективність у зниженні ризику смерті серед тяжкохворих пацієнтів з COVID-19 на основі позитивних результатів, підтверджених дослідженням RECOVERY (NCT04381936), проведеним Оксфордським університетом.

Грунтуючись на результатах дослідження RECOVERY, Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалило використання лікарських засобів з діючою речовиною дексаметазон у пацієнтів, які потребують додаткової кисневої терапії або ШВЛ у зв'язку з ускладненнями перебігу COVID-19.

Згідно з рекомендаціями EMA, дексаметазон приймають перорально чи внутрішньовенно у вигляді ін'єкції або інфузії крапельно у вену. У всіх випадках рекомендована доза для дорослих і підлітків становить 6 мг 1 раз на день тривалістю до 10 днів.

На підставі рекомендації європейського регулятора ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» внесла такі зміни до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексаметазон-Дарниця (розчин для ін'єкцій, 1 мл/4 мг):

- ✓ у розділі «Показання» додано інформацію щодо лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) у дорослих і пацієнтів підліткового віку (віком ≥ 12 років з масою тіла не менше 40 кг), які потребують додаткової кисневої терапії;
- ✓ розділ «Фармакологічні властивості» доповнено інформацією про дослідження RECOVERY;
- ✓ розділ «Особливості застосування» доповнено інформацією про особливості застосування пацієнтами, які вже приймають системні (пероральні) кортикостероїди з інших причин (наприклад, пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень) та не потребують додаткового кисню;
- розділ «Спосіб застосування та дози» доповнено інформацією «Для лікування COVID-19. Дорослим і дітям (підліткам віком ≥ 12 років з масою тіла не менше 40 кг): по 6 мг дексаметазону внутрішньовенно 1 р/добу курсом до 10 днів. Тривалість лікування визначається індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта».

Станом на лютий 2021 р. дексаметазон залишається єдиним лікарським засобом у світі, що продемонстрував зниження смертності серед пацієнтів з COVID-19, котрі потребують додаткової кисневої терапії чи ШВЛ.

Дексаметазон внесено до чинного Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

HCM МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IC X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІРОВАЛЬНІСТЬ СУЧАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DM II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року
УВАЖАЄМО МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ
Виставковий Центр «Київ ЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДНОЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
☎ +38 (099) 532-40-35
✉ med@lmi.kiev.ua

З питань участі у конгресах:
☎ +38 (067) 427-38-86
✉ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, 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, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркун
Зоя Маймескул

Літературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фітисова
Наталія Дехтяр-Дігузова

Дизайн/верстка:

Контактні телефони

Редакція +380 (44) 521-86-86
Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93
Відділ передплати +380 (44) 364-40-28

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 26.02.2021.
Замовлення № 726309. Тираж 33 000 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 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ЗМІСТ



НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

НПЗП у лікуванні больових синдромів: на першому місці – питання безпеки
Є.Д. Єгудіна, М.А. Тріщинська..... **3, 52**

COVID-19 и новый международный консенсус по определению смерти мозга
С.И. Бекало..... **49**

Сучасна антигіпертензивна терапія: можливості церебропротекції
Л.М. Яковлева, О.В. Пісоцька **50-51**

Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія: нове в діагностиці та лікуванні
М.М. Орос..... **53**

COVID-19 і психоемоційні розлади: роль нейротрансмітерів, можливості профілактики та лікування
О.Є. Коваленко **54**

Профілактика та ведення деменції: звіт Комісії Lancet (2020)..... **55-57**

Синдром дифузної м'язової гіпотонії в дітей: проблеми диференційної діагностики та перспективи лікування
Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва та ін...... **61-62**

Нейроофтальмологічні ускладнення COVID-19
М. Дінкін **63**

Диклофенак для ін'єкцій із метою купірування больових синдромів у практиці сімейного лікаря..... **64**

Нові рекомендації з лікування шизофренії Американської психіатричної асоціації..... **65-67**

Персоналізоване лікування різних фенотипів депресії: роль тразодону в терапії депресії з безсонням..... **68-69**

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Алгоритми лікування постковідного синдрому спеціалістами різного профілю
П.О. Колесник, Т.І. Насонова, Ю.І. Залізна та ін. **5-7**

Впровадження вакцин проти COVID-19: оновлення даних
Ф.І. Лапій, І.М. Волошина, О.В. Заїка **11-12**

Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації
О.А. Голубовська **24-26**

Ефективність карантину й інших обмежувальних заходів для запобігання поширенню пандемії COVID-19: огляд Кокранівської бібліотеки..... **27**

COVID-19 та артеріальна гіпертензія: що відомо на початок 2021 року? **41**

ВІТАЄМО!

Рецепти весняної бадьорості від «Здоров'я» **9**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Дексаметазон-Дарниця показаний до застосування тяжкохворим пацієнтам із COVID-19..... **7**

Оперативно про головне..... **30, 67**



Чарівні жінки!

В ці перші довгоочікувані весняні дні радію нагоді привітати жінок України зі святом, й особливо — жінок, які присвятили своє життя медицині в практичній, освітній, науковій та інших сферах діяльності. Щодня і щомиті ви оберігаєте нас, вкладаєте часточку душі у кожну справу, а найголовніше — даруєте щирю любов і надію на краще.

Бажаю вам, дорогі жінки, зустріти це сонячне свято в колі люблячих чоловіків, щасливих дітей і вірних друзів. Нехай у ваших ролинах завжди панують любов і злагода, не покидає впевненість у завтрашньому дні, здійснюються найсвітліші надії та очікування, а квіти, захоплені погляди і компліменти радують вас якомога частіше! Щастя вам, удачі, залишайтеся завжди такими ж красивими і чарівними!

З повагою,

Олександр Доровський,

голова наглядової ради ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"



Рецепти весняної бадьорості від «Здоров'я»

Весна – мабуть, найочікуваніша пора року, адже краса природи, котра прокидається після тривалого зимового сну, милує око й тішить серце. Утім, самих лише приємних емоцій замало, щоб підтримати виснажений гіповітамінозом організм у період хисткого міжсезоння. Додати бадьорості та життєвих сил допоможуть вітаміни й вітамінні комплекси Групи компаній «Здоров'я».

»»» Більш ніж 110 років майстерності

Група компаній «Здоров'я» – один із визнаних лідерів українського фармацевтичного ринку. Її історія охоплює понад 110 років сумлінної праці, покликаної надати лікарям дієві медикаментозні інструменти впливу на хворобу та допомогти пацієнтам одужати. Нині до цієї групи компаній входять ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», ТОВ «ХФП «Здоров'я Народу», ТОВ «Фармекс Груп».

Попри численні катаклізми, котрими рясніє історія нашої країни, «Здоров'я» завжди стійко тримається обраного курсу й упевнено рухається вперед. Отож і нині, незважаючи на пандемічні обмеження та нестабільну економічну ситуацію, підприємства групи розробляють та виводять на ринок нові препарати, розширюють географію експорту, запускають нові виробничі потужності та створюють нові робочі місця.

Група компаній «Здоров'я» у цифрах і фактах

- ➔ Вітчизняний виробник, у портфелі якого понад 700 найменувань лікарських засобів, із них 101 препарат входить до переліку життєво необхідних, 15 є оригінальними брендами
- ➔ Колектив – для майже 3 тисяч фахівців фармацевтичного сектора
- ➔ 21 країна експорту (Азербайджан, Білорусь, Вірменія, Ємен, Ірак, Казахстан, Молдова, Монголія, Польща, Узбекистан та ін.)
- ➔ Виробництво сертифіковане відповідно до вимог Належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP) Європейського Союзу
- ➔ Системи управління на базі вимог міжнародних стандартів ISO 9001:2015, ISO 14001:2015, HACCP Food Safety Systems
- ➔ Інвестиції в переоснащення виробничих потужностей і підвищення рівня кваліфікації персоналу
- ➔ Соціально відповідальна компанія: надає допомогу малозабезпеченим верствам населення та ветеранам, виступає спонсором соціально важливих проектів і спортивних змагань

»»» Формула чудового самопочуття навесні

Група компаній «Здоров'я» випускає препарати всіх фармако-терапевтичних груп АТС-класифікації, в тому числі вітамінні й амінокислотні препарати. На початку весни до зазначених засобів інтерес традиційно зростає, адже в багатьох людей, як дітей, так і дорослих, у цей час відзначаються неспецифічні прояви гіповітамінозу: підвищена стомлюваність, зниження працездатності, надмірна дратівливість, часті респіраторні захворювання, загострення хронічних хвороб та ін.

Навіть незначна недостатність того чи іншого вітаміну може мати суттєвий негативний вплив на стан здоров'я, зокрема може знизити опірність організму вірусним інфекціям. Сьогодні світ перебуває в облозі пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), водночас наслідки нескореного гіповітамінозу можуть бути набагато небезпечніші за банальну застуду.

Здолати гіповітаміноз за допомогою збагачення раціону певними продуктами вдається не завжди, до того ж цей процес займає багато часу. Набагато дієвішим і швидшим підходом є застосування препаратів вітамінів і вітамінних комплексів на тлі збалансованого харчування. Це дає змогу в стислі терміни усунути проблему й нормалізувати функції органів і систем організму, що гарантує добре самопочуття та бадьорий настрій.

Найчастіше навесні до переліку «дефіцитних» в організмі потрапляють вітаміни А, С, Е, D та представники групи В. З урахуванням найпоширеніших типів гіповітамінозу фахівцями Групи компаній «Здоров'я» розроблено великий спектр препаратів, які постачають організм вітамінами, мінералами та нутрієнтами для якнайшвидшого відновлення.

Вітаміни для корекції гіпо- й авітамінозу навесні:

- ➔ Вітамін D₃, краплі оральні, розчин 15000 МО/мл по 8 мл у флаконі – для профілактики та лікування рахіту, підтримувальної терапії остеопорозу
- ➔ Вітамін А+Е-Здоров'я, капсули м'які № 10×5 – у разі атеросклеротичних змін судин, порушень трофіки тканин, облітерувального ендартеріїту, псоріазу, атрофії зорового нерва, системного червоно вовчака та ін.
- ➔ Вітамін А-Здоров'я, капсули м'які 100000 МО, по 33000 МО № 10×5 – при екзематозних ураженнях повік, рогівки, кон'юнктиві, піодермії, захворюваннях й ураженнях шкіри, у складі комплексної терапії рахіту, колагенозів, гіпотрофій, гострих респіраторних захворювань
- ➔ Вітамін Е-Здоров'я, капсули м'які 100 мг № 10×5, 200 мг, 400 мг № 10×3 – у комплексній антиоксидантній терапії, в період реконвалесценції після травм, тяжких соматичних захворювань, у разі фізичних перенавантажень, незбалансованого харчування
- ➔ Вітамін С 500, таблетки жувальні № 30 у контейнері, № 10 у блистерах у коробці – під час гострих респіраторних та інфекційних захворювань, у період реконвалесценції після тяжких захворювань, оперативних втручань, при різних інтоксикаціях, кровотечах та ін.

» Вітамінні комплекси для підтримання здоров'я нервової системи в період весняного виснаження:

- ➔ Нейромакс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 10×3, № 10×6
- ➔ Нейромакс, розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах, № 5, № 10 у блистерах у коробці

» Вітамінно-мінеральні комплекси для усунення дефіциту магнію в організмі та подолання стресової симптоматики:

- ➔ Магнемакс-Здоров'я, розчин оральний по 10 мл у флаконі № 10 (5×2) у контурній чарунковій упаковці (магнію лактат, магнію підолят, вітамін В₆) – дозволений для застосування в немовлят і дітей для лікування підтвердженого дефіциту магнію в організмі; єдиний в Україні генерик імпортного лікарського засобу
- ➔ Магнемакс-Здоров'я, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 10×6 (магній + піридоксин)

» Дієтичні добавки:

- ➔ ОМЕГА-3 РИБ'ЯЧИЙ ЖИР, капсули м'які желатинові по 500 мг № 10×3 – має антиоксидантні властивості, загальнозміцнювальну дію на організм, покращує функції серцево-судинної та центральної нервової систем, опорно-рухового апарату
- ➔ Аргінін актив, розчин оральний по 10 мл у саше № 10 у коробці – містить такі важливі амінокислоти, як аргінін і бетаїн, і може застосовуватись як засіб для підвищення працездатності, підтримки організму при підвищених фізичних навантаженнях, а також як детоксикант при різних інтоксикаціях; для зручності використання випускається у формі саше

Варто відзначити високу якість продуктів бренду «Здоров'я», котру гарантує дотримання суворих вимог GMP і міжнародних стандартів ISO 9001:2015, ISO 14001:2015, HACCP Food Safety Systems на виробництві. Наявність різних форм (таблетки, капсули, розчин для ін'єкцій, розчин оральний) та упаковок дає змогу підібрати найзручніший варіант для оптимального курсового прийому й уникнути зайвих витрат.

Економічний аспект профілактики та лікування в реаліях сьогодення для переважної більшості українців є неабияк важливим. Іноді саме від вартості призначених препаратів залежить, чи зможе пацієнт отримати належну кількість засобів за рекомендованим лікарем курсом. Відтак, Група компаній «Здоров'я» докладает зусиль, щоб її продукція була доступною для всіх, хто цього потребує.

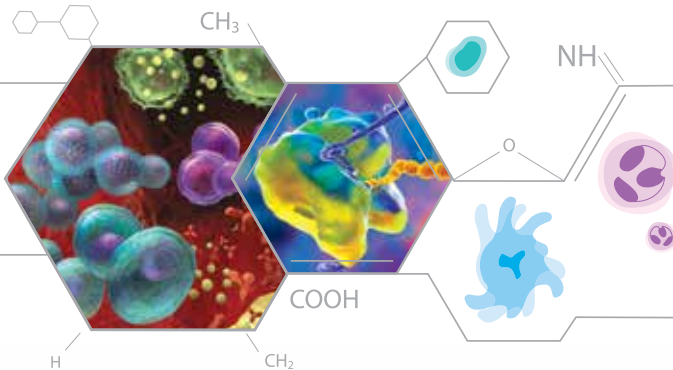
Отже, весняний гіповітаміноз, хоча й не є критичною проблемою, потребує належної уваги як лікаря, так і пацієнта і невідкладних дій, щоб у стислі терміни відновити втрачений ресурс. Зустріти весну правильно, бадьорим і сповненим сил, допоможе «Здоров'я» – бренд зі столітньою історією успіху та бездоганною репутацією.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ

Коротка інструкція для медичного застосування препаратів ГРОПРИНОЗИН®, ГРОПРИНОЗИН® РІХТЕР
Склад. Таблетки: діюча речовина: інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат. Сироп: діюча речовина: інозин пранобекс; 5 мл сиропу містить 250 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), сахароза, натрію гідроксид (Е 524), кислоти лимонної моногідрат (Е 330), вода очищена. Лікарська форма, Таблетки, Сироп, Фармакотерапевтична група. Протівірусні препарати для системного застосування. Код АТС J05A X05. Показання. Вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної астми, цитомегаловірусом, вірусом Епштейн-Барра, вірусом кози, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунодефіцитними станами; вірусні респіраторні інфекції. У складі комплексної терапії: папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок; гострої респіраторної інфекції, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки; гострий вірусний енцефаліт; вірусний гепатит; підгострий склерозуючий паненцефаліт. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; подагра; гіперурикемія. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовувати перорально. Дозова доза залежить від маси тіла, перебігу та тяжкості хвороби, стану хворого. Таблетки: дорослі та діти віком від 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6-8 таблеток, розподілених на 3-4 прийом), максимальна добова доза — 4 г. Діти віком від 1 до 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10-20 кг; три маси тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослого) за 3-4 прийом на добу, максимальна добова доза — 4 г. Для полегшення прийому таблетку можна розтопити та/або розчинити у невеликій кількості води безпосередньо перед застосуванням. Сироп: дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), зазвичай 3 г/добу (20 мл сиропу 3-4 рази на добу). Максимальна добова доза для дорослих — 80 мл сиропу. Діти віком від 1 року: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), рівномірно розподілена на 3-4 прийом. Дозовий режим розраховується, виходячи з маси тіла пацієнта: 10-14 кг — 3 x 5 мл; 15-20 кг — 3 x 5-7,5 мл; 21-30 кг — 3 x 7,5-10 мл; 31-40 кг — 3 x 10-15 мл; 41-50 кг — 3 x 15-17,5 мл. Упаковка. Таблетки: по 10 таблеток у блистері; по 2 (10 x 2) або по 5 (10 x 5) блистерів у картонній упаковці. Сироп: по 150 мл сиропу у флаконі; 1 флакон у картонній упаковці з пристроєм для дозування з мірною шкалою від 0,5 мл до 5 мл. Категорія віруску. За рецептом. Я. л. МОЗ України. Таблетки: № UA/6286/01/01, Наказ № 798 від 14.07.2017. Сироп: № UA/16348/01/01, Наказ № 1246 від 11.10.2017. Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



Представництво «Ріхтер Гедеон Ріхтер» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52,
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

ЗМІСТ

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії

Я.О. Дзюблик..... 16

За матеріалами конгресу EPOS 2020

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ренгалін: застосування інноваційних технологій

у лікуванні кашлю

Л.Ф. Матюха..... 14-15

Німесулід при гострих респіраторних захворюваннях:

безпека й ефективність

М.М. Селюк..... 22-23

ФІТОМЕДИЦИНА

Парадигма брендів і генериків:

погляд клінічного фармацевта

К.О. Зупанець..... 28-29

УРОЛОГІЯ

Фітотерапія – альтернатива антибіотикам

у лікуванні неускладненого гострого циститу в жінок

К. Набер..... 34

КАРДІОЛОГІЯ

Івабрадин: нові горизонти в лікуванні стабільної ішемічної

хвороби серця та серцевої недостатності..... 39

Хронічна серцева недостатність

у хворих на ЦД 2 типу: нові рекомендації

В.А. Потабашній..... 40

Контроль артеріального тиску

та поліпшення прогнозу пацієнтів

із гіпертонією: можливості комбінації

телмісартану з амлодипіном

Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська..... 43

Унікальні можливості телмісартану

в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією

Ю.В. Зінченко..... 46-48

МОВОЮ ЦИФР І ФАКТІВ

Кеторолак – оптимальне рішення

для фармакотерапії гострого болю

в нижній частині спини..... 58-59

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Діагностика спадкового ангіоневротичного

набряку в Україні: складний шлях поневірянь

тривалістю в десятки років..... 31-33



Впровадження вакцин проти COVID-19: оновлення даних

20 січня в онлайн-форматі відбувся семінар, присвячений питанням організації процесу імунізації населення України проти коронавірусної хвороби (COVID-19). Подію було організовано Всеукраїнською асоціацією дитячої імунології спільно з Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні. У рамках заходу провідні фахівці поділилися актуальною інформацією щодо імунопрофілактики проти COVID-19 і проведення вакцинальної кампанії в Україні.



Доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб і дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Федір Іванович Лапін представив доповідь «Принципи прийняття рішень на основі доказів про застосування вакцини проти COVID-19 на глобальному та регіональному рівнях і на рівні країн».

Фахівець присвятив свій виступ докладному огляду рекомендацій щодо застосування вакцини проти COVID-19 в Україні.

Наразі Україна активно готується до впровадження вакцини проти COVID-19 і проведення вакцинальної кампанії у 2021-2022 роках. Станом на сьогодні Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України в співпраці з вітчизняними та зарубіжними експертами у сфері громадського здоров'я й імунізації розроблено Дорожню карту зі впровадження вакцини проти COVID-19 і проведення масового щеплення населення у 2021-2022 роках в Україні. Згідно з цим документом імунізація проти COVID-19 проводиться в 5 етапів. Окрім того, враховуючи обмежений доступ до вакцин, постала необхідність визначення тих груп населення, котрі зможуть отримати вакцини першими. Саме тому на основі рекомендацій WHO/SAGE й ETAGE та Національної технічної групи експертів із питань імунопрофілактики (НТГЕІ) в Україні виокремлено 9 пріоритетних груп населення для вакцинації проти COVID-19, до яких насамперед належать усі медичні працівники закладів охорони здоров'я (незалежно від форми власності), а також фізичні особи – підприємці, котрі надають лікувальні послуги населенню, військовослужбовці ЗСУ, котрі беруть участь в операції Об'єднаних сил, люди похилого віку (≥60-65 років) й особи, котрі проживають або працюють у спеціальних закладах, зокрема будинках для літніх.

З огляду на міжнародний досвід НТГЕІ також розроблено та представлено тимчасові Рекомендації з окремих питань вакцинації проти COVID-19 в Україні (від 19 січня 2021 року). Слід підкреслити, що ці настанови є чинними для використання векторних вакцин (вектор, який не реплікується), інактивованих вірусних вакцин, вакцин на платформі мРНК, білкових вакцин (субодінічні та віросомальні) й не мають застосовуватися для векторних вакцин на основі вектора, що реплікується, й атенуйованих вірусних вакцин. Зазначені рекомендації є динамічними та змінюватимуться з огляду на оновлені дані щодо вакцинації та досвіду інших країн, які розпочали масову вакцинацію.

Вакцинація проти COVID-19 осіб, які перехворіли

Наразі відсутні достовірні дані та знання щодо здатності антитіл, сформованих у результаті природного інфікування, забезпечувати достатній захист проти COVID-19. Окрім того, невідомими залишаються величина титру антитіл, достатня для запобігання інфікуванню, а також тривалість такого захисту. Саме тому відмова вакцинувати тих медичних працівників, які перенесли інфекцію в минулому, може наражати їх на ризик захворюваності та смерті від COVID-19 у майбутньому. Зважаючи на це, постає питання щодо того, яким має бути мінімальний період від задокументованого факту інфікування COVID-19 до введення першої дози вакцини.

Наявні дані свідчать, що в перші 6 міс повторне інфікування є рідкістю. Саме тому НТГЕІ прийнято рішення

рекомендувати вакцинацію особам із задокументованою COVID-19 в анамнезі з відтермінуванням вакцинації на 6 міс від моменту інфікування. Проте за бажанням особи, котра підлягає вакцинації відповідно до груп пріоритетності, вакцинація може бути проведена раніше 6-місячного інтервалу в разі достатньої кількості доз вакцини для забезпечення захисту людей цієї групи пріоритетності, котрі не мають задокументованої COVID-19 в анамнезі.

Вакцинація осіб, які мають гострий перебіг COVID-19

Для осіб із гострим перебігом COVID-19, а також тих, хто не отримав жодної дози вакцини проти COVID-19, рекомендується відтермінування першої дози вакцини на 6 міс. Для осіб із гострим перебігом COVID-19, у яких інфекція з'явилася після отримання першої дози вакцини (але до отримання другої дози), слід відтермінувати введення другої дози до закінчення 6 міс. За бажанням особи, котра підлягає вакцинації відповідно до групи пріоритетності, вакцинація другою дозою може бути проведена раніше 6-місячного терміну в разі достатньої кількості доз вакцини для забезпечення вакцинації осіб цієї групи пріоритетності, котрі не мають задокументованої COVID-19 в анамнезі.

Вакцинація осіб, які раніше отримували терапію антитілами від COVID-19, плазму реконвалесцентів

Вакцинацію осіб, які отримували моноклональні антитіла чи плазму реконвалесцентів у лікуванні COVID-19, слід відтермінувати щонайменше на 6 міс. Факт проведеної вакцинації проти COVID-19 у жодному разі не має впливати на терапевтичну тактику пацієнта з COVID-19.

Вакцинація проти COVID-19 вагітних і жінок, які вигодовують дітей грудним молоком

На сьогодні проведення рутинної вакцинації вагітних від COVID-19 не рекомендується; її слід відтермінувати до часу закінчення вагітності. Якщо вагітність настала в період після отримання першої дози вакцини, введення другої дози необхідно також відтермінувати до часу після розрешення вагітності. Вакцинація вагітних медичних працівників, які належать до пріоритетної групи щодо проведення щеплень проти COVID-19, може бути проведена з огляду на співвідношення «ризик/користь», а саме переважання користі від вакцинації над високим ризиком інфікування й тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних. Рутинне проведення тесту на вагітність перед вакцинацією від COVID-19 не рекомендується. Жінки, котрі вигодовують дітей грудним молоком, можуть бути вакциновані без застережень.

Введення вакцини проти COVID-19 одночасно з іншими вакцинами

Планову вакцинацію проти інших інфекційних захворювань рекомендується проводити через 28 днів після отримання другої дози вакцини проти COVID-19. За потреби, зокрема, якщо вакцинація проти коронавірусної інфекції є перепорою для планової вакцинації за віком або схемою, цей термін може бути скороченим до 14 днів. Після отримання вакцинації проти інших інфекційних хвороб вакцинація від COVID-19 може бути проведена через 14 днів. У разі недотримання зазначених рекомендацій і введення вакцини з меншим інтервалом часу дози вакцин будуть захищені.

Серологічне тестування щодо COVID-19 до та після вакцинації

Рутинне серологічне тестування не рекомендується як перед, так і після щеплення вакциною проти COVID-19. Серологічне тестування як перед, так і після щеплення може бути проведене в разі, якщо його результати являтимуть собою науковий інтерес.

Використання вакцин на платформі мРНК в осіб з алергією

При визначенні в особи протипоказань до вакцинації проти COVID-19 слід акцентувати увагу на наявності в анамнезі тяжкої алергічної реакції до поліетиленгліколю чи схожих молекул або засобів, які містять цю речовину. Це пояснюється тим, що деякі вакцини проти COVID-19 (мРНК-вакцини) мають ліпідну оболонку, котра містить зазначену речовину. Саме тому в разі встановлення тяжкої алергічної реакції в анамнезі на поліетиленгліколь або схожу молекулу слід вважати це абсолютним протипоказанням до щеплення вакцинами, до складу котрих входить ця речовина.

Спікер також розглянув питання імунізації проти COVID-19 дітей і підлітків. Відомо, що діти та підлітки мають важливу роль у передачі SARS-CoV-2. Тож постає питання щодо доцільності імунізації цих верств населення для запобігання поширеності COVID-19.

Згідно з результатами моделювання, котре було проведено з метою оцінки впливу різних підходів до встановлення пріоритетності при вакцинації серед потенційно пріоритетних груп на епідеміологічну обстановку та стан здоров'я населення, відповідь виявилася очевидною, адже кількість доз вакцини є обмеженою. Саме тому всі зусилля мають бути насамперед спрямовані на безпосереднє зниження захворюваності та смертності, а також на підтримання функціонування найважливіших служб життєзабезпечення. На початкових етапах кампанії імунізації пріоритетними одержувачами вакцини проти COVID-19 мають стати медичні працівники та працівники інших основних служб життєзабезпечення, а також особи старшої вікової групи й особи з медичними станами високого ризику.

На жаль, наразі невідомо, чи здатне проведення вакцинації припинити передачу вірусу. Проте свіжі дані свідчать про її ефективність щодо зниження летальності й ускладнень від COVID-19 серед осіб похилого віку та пацієнтів із супутніми медичними станами.



Професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук Ірина Миколаївна Волошина представила доповідь «Вакцини проти COVID-19: типи, склад, імуногенність, ефективність». Доповідачка детально розглянула основні типи вакцин від COVID-19, а також назвала головні методи оцінки їхньої безпеки й ефективності.

Поточна глобальна пандемія COVID-19 продовжує спричиняти мільйони випадків захворювання та понад мільйон смертей у всьому світі. Наразі визнано, що найефективнішим способом боротьби з пандемією є вакцинація від COVID-19. Саме цей метод дає змогу запобігти виникненню хвороби, її тяжкому перебігу та пов'язаним із нею ускладненням.

Станом на 12 січня всього існують 4 основні типи вакцин проти COVID-19 (рис. 1):

- вірусні вакцини (інактивовані й атенуйовані);
- векторні вакцини (вірус, який реплікується, та вірус, який не реплікується);
- білкові вакцини (білкові субодінічні та вірусоподібні частинки);

Продовження на стор. 12.

Впровадження вакцин проти COVID-19: оновлення даних

Продовження. Початок на стор. 11.

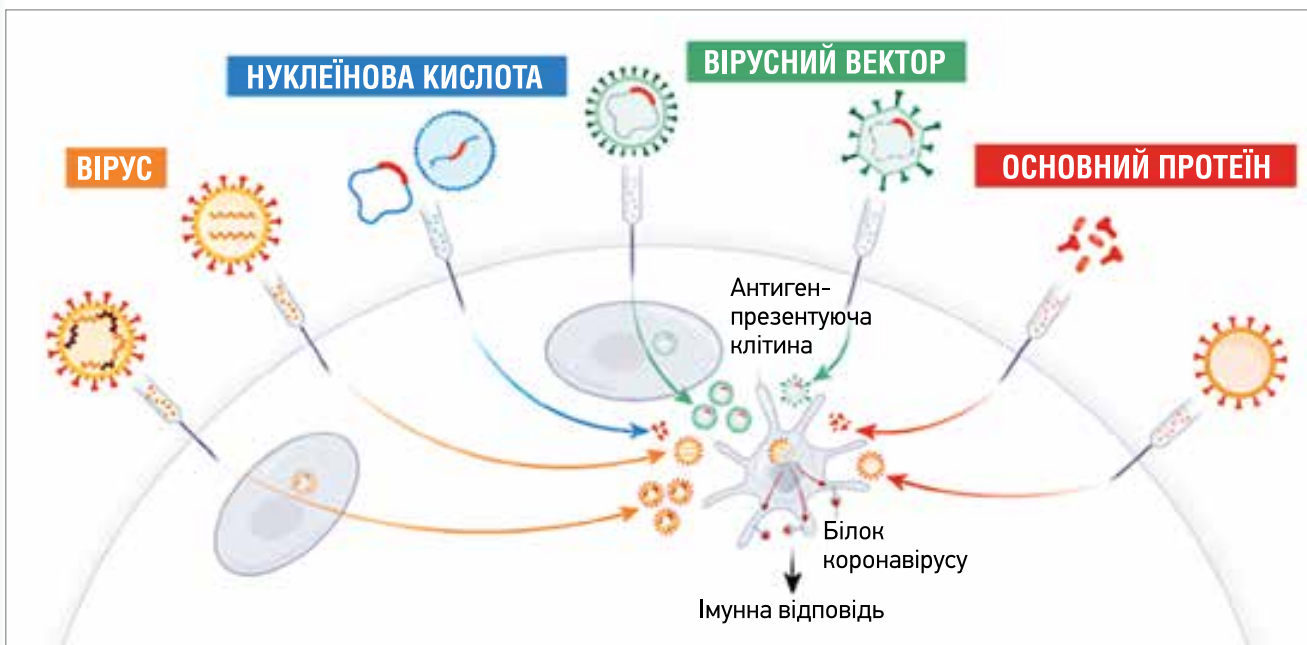


Рис. 1. Типи вакцин проти COVID-19 та їхній механізм дії

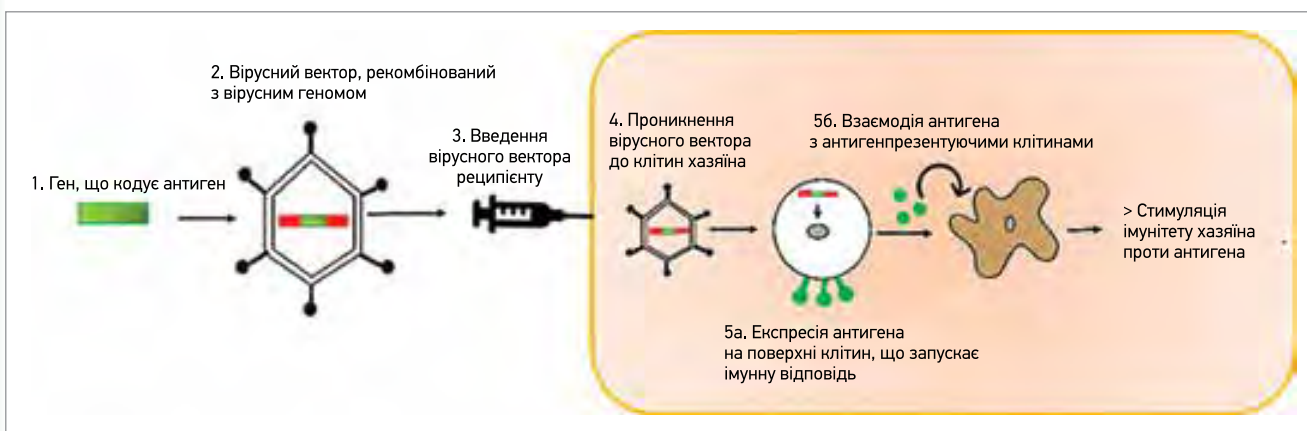


Рис. 2. Шляхи впливу векторних вакцин

Виробник (країна)	Тип вакцини	Температурний режим	Кількість доз
Pfizer/BioNTech (США, Німеччина)	мРНК	-70 °С	2
University of Oxford / AstraZeneca (Велика Британія, Швеція)	Векторна	+2...+8 °С	2
Moderna (США)	мРНК	-20 °С	2
Novavax (США)	Рекомбінантна	+2...+8 °С	2
Sinovac Biotech (Китай)	Інактивована	+2...+8 °С	2

1 етап	Люди з критичним ризиком інфікування та розвитку COVID-19, а також ті, котрі виконують критичні функції в боротьбі з пандемією COVID-19	Січень – квітень 2021 року
2 етап	Люди з надзвичайно високим ризиком інфікування та розвитку COVID-19, а також ті, котрі надають медичні послуги	Квітень – червень 2021 року
3 етап	Люди з високим ризиком інфікування та розвитку COVID-19, а також ті, котрі виконують функції з підтримки безпеки та життєдіяльності держави	Червень – вересень 2021 року
4 етап	Люди з підвищеним ризиком інфікування та розвитку COVID-19, а також ті, котрі виконують функції з підтримки безпеки та життєдіяльності держави	Вересень 2021 року – березень 2022 року



Завідувач відділу імунізації, керівник національної програми імунізації (Центр громадського здоров'я МОЗ України, м. Київ), лікар-епідеміолог Олександр Володимирович Заїка представив доповідь «Прогрес України щодо впровадження вакцин проти COVID-19 і підготовки до вакцинації».

На початку виступу спікер зазначив, що з метою отримання колективного імунітету за допомогою імунізації та зменшення рівня розповсюдженості COVID-19, а також її наслідків вакцину мають отримати приблизно 60-80% населення. На сьогодні науковці всього світу активно працюють над розробкою вакцини проти COVID-19. Із-поміж 250 вакцин лише 13 кандидатів перебувають на третьому етапі клінічних випробувань; із них тільки 1 отримала схвалення для екстреного застосування. Наразі виокремлено 5 головних вакцин-кандидатів проти COVID-19 (табл. 1).

Загалом є два механізми, за допомогою яких вакцини від COVID-19 доставлятимуться до України: програма COVAX (можливість покриття до 20% населення країни) та через державні закупівлі (покриття до 50% населення). Нещодавно Україна виявилася однією з 92 країн світу, що приєдналися до ініціативи COVAX у рамках механізму Advance Market Commitment. Окрім того, Україна увійшла до переліку 18 країн, які отримають вакцини в рамках цієї програми вже в першій хвилі. Саме завдяки цьому наша держава матиме можливість отримати щонайменше 8 млн доз вакцини від COVID-19, за допомогою котрих буде імунізовано 4 млн людей, які належать до пріоритетних груп населення.

Реалізацію вакцинальної кампанії планується здійснювати згідно з рекомендаціями Дорожньої карти зі впровадження вакцини проти COVID-19 і проведення масової вакцинації у 2021-2022 роках. Дотримання заходів імунізації відповідно до цього документа дасть змогу досягти таких цілей: скоротити тягар смертей, пов'язаних із COVID-19, зменшити соціально-економічні потрясіння шляхом стримування передачі вірусу, скоротити кількість тяжких випадків захворювання та смерті, а також забезпечити безперервність життєво важливих послуг (включно з послугами охорони здоров'я). Загалом вакцинація проти COVID-19 в Україні передбачатиме 4 основні етапи (табл. 2).

Крім того, планується проведення п'ятого етапу імунізації, що передбачатиме вакцинацію інших категорій осіб, які не увійшли в попередні групи. Проте його проведення буде можливим лише за умови реалізації важливих перших чотирьох етапів. На завершення виступу доповідач зазначив, що запорукою успішної вакцинальної кампанії є дотримання всіх технічних, організаційних і юридичних завдань.

Підготувала **Лілія Нестеровська**

вакцини, розроблені на основі нуклеїнових кислот (ДНК, РНК).

Основою атенуйованих вірусних вакцин є ослаблений вірус. Розробляються такі вакцини завдяки технології пасажів у культурі клітин тварин або людини доти, доки у вірусу не з'явиться мутація, що спричинить зниження його патогенності. На сьогодні цей тип вакцин є недоступним і перебуває на I-II фазах клінічних досліджень. В інактивованих вірусних вакцинах вірус втрачає свою інфекційну здатність унаслідок впливу хімічних речовин, зокрема формальдегіду, чи дії тепла. Недоліком останніх є те, що їх розробка потребує великої кількості живого вірусу.

Унікальним різновидом вакцин на сьогодні є вакцини вірусного вектора, що реплікується (вірус кору), та вірусного вектора, що не реплікується (аденовірус). Один з аналогів векторної вакцини, що реплікується, – нещодавно ліцензована вакцина проти лихоманки Ебола. Натомість серед вакцин на основі технології вектора, що не реплікується, зареєстрованих немає, хоча використання вірусного вектора вже давно закладено в основи генної терапії. Саме векторні вакцини дають змогу перемістити в клітину ген (у цьому випадку – коронавірусу) за допомогою «перевізника» – порожнього вірусу, що не реплікується (чи реплікується), котрий має здатність проникати до клітини. Зазначене дасть імунній системі змогу розпізнати патоген і сформувати адекватну імунну відповідь (рис. 2).

Серед більшості вакцин, розроблених на основі білкових субодиниць вірусу, використовують шипоподібний білок вірусу чи його частину – «рецептор-зв'язувальний домен». Саме механізм дії такого типу вакцини дає змогу згодом розпізнавати вірус при його зустрічі з клітинами імунної системи. Натомість вірусоподібні частинки, що також належать до білкових вакцин, являють собою порожні вірусні оболонки, котрі імітують структуру коронавірусу, але не здатні заражати, оскільки в них відсутній генетичний матеріал. Саме такий тип вакцин здатен зумовлювати потужну імунну відповідь, але їх виробництво потребує значних зусиль і коштів.

Відносно новий тип вакцин – вакцини на основі нуклеїнових кислот, які є достатньо простими та безпечними в процесі виробництва. Так, для їх розробки необхідне використання лише частинки генетичного матеріалу вірусу, зокрема мРНК, яка кодує шипоподібний антиген або його частину, що відповідає за прикріплення до рецепторів на поверхні клітини. Сама мРНК вірусу загорнута в ліпідну оболонку, за допомогою котрої й потрапляє до клітини хазяїна. Згодом відбувається вироблення генетичних копій вірусного білка та спостерігається відповідна реакція імунної системи. Єдиним недоліком таких вакцин є їхня нестійкість і потреба в суворих умовах зберігання, зокрема дотримання холодого температурного режиму в діапазоні від -70 до -20 °С.

Більшість доступних вакцин проти COVID-19 ретельно перевірялися на безпеку й ефективність. Зокрема, в рамках клінічних випробувань такі вакцини продемонстрували ефективність у діапазоні від 60 до 95%. Однак слід зазначити й те, що донині жодна з вакцин не пройшла дослідження III фази. Це свідчить про те, що в масштабах популяції ефективність такого щеплення є невідомою. Безпека вакцин досліджується на кожному етапі розробки. Зокрема, обов'язковим є моніторинг вакцин після клінічних випробувань. Окрім того, існує Глобальний консенсус щодо побічних ефектів, пов'язаних із вакцинацією проти COVID-19, який передбачає винесення на загал інформації щодо випадків фіксації побічних реакцій упродовж клінічного дослідження. Важливим також є впровадження системи спостереження за фоновим рівнем імовірних побічних ефектів уже після того, як вакцина потрапила на фармацевтичний ринок і почала застосовуватися рутинно. Також виробник проводить ретельний моніторинг показників профілю безпеки вакцини.

На завершення виступу спікерка наголосила, що на сьогодні вакцинація проти COVID-19 є найефективнішим способом боротьби з пандемією. Водночас не слід забувати про важливість превенції COVID-19 шляхом соціального дистанціювання, використання засобів індивідуального захисту та гігієни.

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Л.Ф. Матюха, д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини й амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ренгалін: застосування інноваційних технологій у лікуванні кашлю

Кашель – частий і неприємний симптом низки захворювань (насамперед застуди), що являє собою, з одного боку, складний захисний рефлекс, який формується з декількох ланок, з іншого – пристосувальну реакцію організму, спрямовану на самоочищення дихальних шляхів, яка змінюється протягом часу. Отже, терапія кашлю потребує патогенетичного підходу та гнучкої лікувальної тактики залежно від його характеру, терміну виникнення, інтенсивності й динаміки. Саме тому часто в прагненні обрати оптимальну протикашльову терапію лікарі змушені комбінувати різні препарати та корегувати схеми лікування з урахуванням стадії розвитку захворювання й поточного характеру кашлю. Водночас із появою нових наукових даних про патогенез кашлю змінюється й підхід до його лікування, розробляються вдосконалені лікарські засоби. Одним з інноваційних протикашльових препаратів, який добре зарекомендував себе, є Ренгалін. У цьому огляді розглянемо механізм його дії, а також проаналізуємо результати дослідження його ефективності та безпеки.



Л.Ф. Матюха

Ренгалін – це препарат із комплексною дією, призначений для лікування кашлю різного типу за рахунок регуляції як рефлекторних, так і запальних механізмів його патогенезу; розроблений на основі антитіл [1], здатних впливати на брадикінінові, гістамінові й опіатні рецептори, адже саме вони мають ключову роль у формуванні центральних і периферичних ланок кашльового рефлексу. Позитивний вплив зазначених антитіл на динаміку купірування кашлю підтверджено експериментально.

За допомогою доклінічних досліджень доведено, що антитіла в складі препарату модифікують активність взаємодії ендogenous регуляторів (молекул-мішеней) із відповідними рецепторами: антитіла до брадикініну – з B_1 і B_2 -рецепторами брадикініну; антитіла до гістаміну – з H_1 -гістаміновими рецепторами; антитіла до морфіну – з опіатними рецепторами [2]. Це означає, що завдяки ефектам антитіл до брадикініну та гістаміну знижується інтенсивність запального процесу, купірується спазм неспом'янутої мускулатури органів дихання, а також зменшуються проникність кровоносних судин, набряк слизової оболонки та вироблення слизу.

Водночас за рахунок модифікації активності H_1 -рецепторів і B_2 -рецепторів вибірково пригнічується збудливість кашльового центра довгастого мозку, що, своєю чергою, спричиняє гальмування центральних компонентів кашльового рефлексу. Крім того, антитіла до морфіну, що містяться в препараті, впливають на активність кашльового центра через μ -опіоїдні рецептори, чинять інгібувальну дію на больовий центр і пригнічують потік периферичної больової імпульсації, забезпечуючи знеболювальну дію. При цьому, на відміну від наркотичних знеболювальних, які використовуються традиційно для купірування кашлю, Ренгалін не пригнічує дихання, не зумовлює лікарської залежності та не має снодійної чи седативної дії.

Ренгалін чинить регулювальний вплив на центральні та периферичні ланки кашльового рефлексу завдяки комплексній дії: протикашльовій, протизапальній, бронхолітичній.

Отже, терапевтична ефективність Ренгаліну забезпечується комплексним впливом трьох типів антитіл на центральні та периферичні ланки кашльового рефлексу, а також запальним процесом, який його спричинив. Ренгалін не є муколітиком і відхаркувальним засобом, але він здатний полегшувати відходження мокротиння (це зумовлено протинабряковою та спазмолітичною діями) [3]. Завдяки такому комбінованому механізму використання препарат дає змогу вирішувати різні терапевтичні завдання при патогенетичному лікуванні хворих протягом усього періоду захворювання, оскільки його компоненти активні як щодо непродуктивного, так і продуктивного (а також залишкового та хронічного) кашлю.

Ренгалін виготовляється у вигляді таблеток для розсмоктування. Застосовується по 1-2 таблетки під язик 3 р/добу поза прийомом їжі. За потреби кратність прийому може бути збільшена до 4-6 р/добу (залежно від стану хворого).

Ефективність Ренгаліну в терапії кашлю була неодноразово доведена результатами клінічних досліджень; в одному з них порівняли його ефективність і безпеку з кодеїновмісним препаратом у лікуванні сухого/непродуктивного кашлю при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) в дорослих осіб. Вихідна тяжкість денного кашлю в пацієнтів обох груп була однаковою: в групі

Ренгаліну – $3,3 \pm 0,8$ бала, в групі кодеїновмісного препарату – $3,3 \pm 0,9$ бала за індексом тяжкості кашлю (відображає суб'єктивну оцінку вираженості кашлю пацієнтом і оцінюється в балах за шкалою від 0 до 5 як для денного, так і для нічного кашлю: 0 – відсутність як денного, так і нічного кашлю; 1 бал – нетривалий однократний денний кашель, для нічного кашлю – його наявність при засипанні чи пробудженні; 2 бали – нетривалий кашель, 2-3 р/день, одноразове пробудження через кашель уночі; 3 бали – частий кашель, який не впливає на звичайну повсякденну активність у денний час, спричиняє часті пробудження вночі; 4 бали – частий кашель, який впливає на повсякденну активність у денний час, частий кашель майже всю ніч; 5 балів – постійний виснажливий кашель).

Тяжкість кашлю в нічні години в групі Ренгаліну становила $2,3 \pm 0,9$ бала, в групі кодеїновмісного препарату – $2,0 \pm 1,1$ бала (де 3 бали – часті нічні пробудження, 2 бали – однократне пробудження). Усі учасники дослідження вели щоденник, у якому відмічали тяжкість денного та нічного кашлю, а також його характер, що дало змогу простежити динаміку зміни кашлю в процесі лікування (рис. 1).

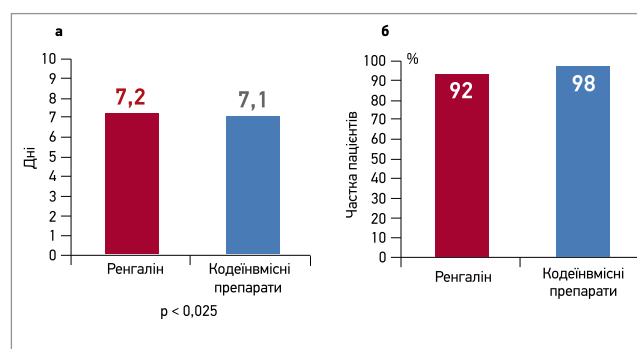


Рис. 1. Загальна тривалість кашлю при прийомі Ренгаліну та кодеїновмісних препаратів (а) й частка пацієнтів із відсутністю кашлю в нічний час до закінчення курсу лікування (б)

Проведене багатоцентрове порівняльне рандомізоване клінічне дослідження результатів застосування Ренгаліну при купіруванні кашлю у хворих на ГРІ підтвердило, що препарат залишається ефективним протягом усього періоду хвороби та зумовлює її скорочення. Його терапевтична дія виявляється в купіруванні денного та нічного кашлю, причому зниження інтенсивності кашлю (зменшення кількості кашльових поштовхів) розпочиналося вже з першого дня застосування препарату та зберігалось протягом усього періоду лікування. За висновком дослідників, комбінований склад Ренгаліну та комплексна дія його компонентів забезпечують антитусивний ефект у початковій стадії захворювання за непродуктивного кашлю, що порушує повсякденну активність хворого, а також виражений протусивний ефект згодом, завдяки чому в результаті спостерігається значно швидше одужання. Так, повне купірування кашлю відзначалося приблизно в 76% пацієнтів уже до кінця 7-денного курсу лікування. В інших пацієнтів ще деякий час зберігалися мінімальні залишкові прояви кашлю у вигляді поодиноких епізодів протягом доби. Крім того, дослідження підтвердило безпеку препарату та його хорошу сумісність з іншими лікарськими засобами, що зазвичай застосовуються для лікування ГРІ [4].

Отже, Ренгалін, маючи протизапальну дію, ефективний у лікуванні сухого та вологого кашлю.

Центральна протикашльова ефективність Ренгаліну була зіставною з кодеїновмісним препаратом.

В іншому дослідженні (плацебо-контрольованому) застосування Ренгаліну сприяло зниженню ступеня тяжкості кашлю, скороченню його тривалості й ослабленню катарального синдрому, а загалом – збільшенню кількості хворих із відсутністю кашлю, що значно перевершувало аналогічні показники в групі плацебо, причому тривалість сухого (непродуктивного) кашлю в групі пацієнтів, які приймали Ренгалін, збігалася (навіть перевершувала загальну тривалість кашлю в групі плацебо): це пов'язано з тим, що у $\frac{2}{3}$ пацієнтів першої групи гострий кашель виликувався без настання стадії продукції рясного катарального ексудату. Протикашльова дія Ренгаліну у вигляді зниження кількості епізодів кашлю розпочиналася з другої доби лікування. Відповідно до дизайну дослідження після завершення 3 днів терапії лікар приймав рішення щодо потреби призначення муколітику (амброксолу) залежно від симптомів і характеру мокротиння. Так, у групі, що отримувала Ренгалін, додаткової муколітичної терапії потребували 32% пацієнтів, у групі плацебо – 41% хворих (рис. 2). Триденний курс препаратом «перешкоджав розвитку вираженої ексудації з утворенням в'язкого мокротиння, що істотно скорочувало необхідність додаткових призначень муколітичних препаратів на подальших стадіях перебігу гострого інфекційного процесу в дихальних шляхах» [5].

У результаті Ренгалін зменшив потребу в муколітичній терапії більш ніж на 20% уже через 3 дні лікування.

Водночас не спостерігалось негативного впливу препарату на мукоциліарний кліренс і процеси евакуації ексудату. Також Ренгалін не зумовив небажаних побічних ефектів, характерних для похідних морфіну й інших наркотичних опіоїдів (пригнічення дихання, снодійний ефект, порушення моторики шлунково-кишкового тракту та лікарська залежність). Отже, за оцінкою дослідників, препарат Ренгалін визнано ефективним і безпечним.

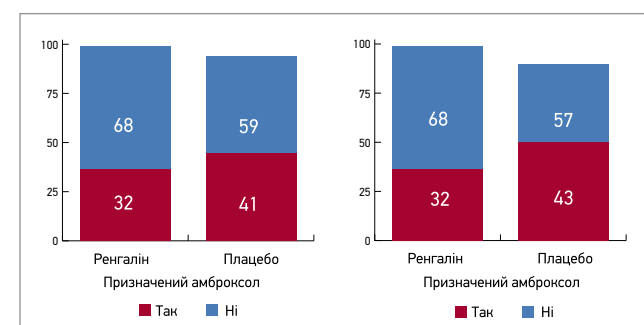


Рис. 2. Частка пацієнтів, яким було призначено амброксол

За статистикою, друге місце серед причин кашлю посідає гострий бронхіт (ГБ). При цьому захворюванні сухий або вологий кашель зберігається до 3 тиж. У повсякденній клінічній практиці обрання раціонального лікування ГБ, яке зумовило би швидке зменшення симптомів

кашлю, має певну складність. Протягом останніх років у Кокранівських оглядах і провідних наукових журналах багаторазово зверталася увага лікарів на недостатню ефективність антибіотикотерапії щодо тривалості кашлю при ГБ порівняно з плацебо. Водночас, як довів аналіз ефективності препаратів, які застосовуються для купірування кашлю при лікуванні ГБ, добре зарекомендував себе Ренгалін. Це пов'язано з оптимальним поєднанням його протизапальної, бронхолітичної та протикашльової дій, які залишаються ефективними за зміни характеру кашлю з непродуктивного на продуктивний і надалі на залишковий. Згідно зі спостереженнями, Ренгалін зменшує інтенсивність денного кашлю при ГБ та скорочує тривалість нічного. Крім того, його використання зумовлює зниження потреби в антипіретиках, завдяки чому мінімізується лікарське навантаження на організм хворого та зменшується вартість лікування.

Цікавою є порівняльна оцінка клінічної ефективності Ренгаліну та фенспіриду в лікуванні хворих на ГБ. До випробування залучили дорослих пацієнтів, у яких ГБ з'явився на тлі ГРІ протягом першого тижня з моменту її розвитку. Метою дослідження було оцінити відмінності в перебігу ГБ залежно від схем терапії.

Як в основній групі (Ренгалін), так і в групі порівняння (фенспірид) тривалість терапії становила 7 днів. Використовували таблетовані форми та стандартні схеми прийому цих препаратів згідно з інструкціями.

План спостереження передбачав проведення 3 візитів.

Візит 1 – день лікування 0 – здійснювався не пізніше 7 днів від моменту виникнення перших симптомів ГРІ: проводилися інформування пацієнта та (в разі його згоди) розподіл у групу, видача препарату й інструктаж щодо правильності його прийому, клінічний огляд і фіксація результатів в індивідуальній реєстраційній картці (ІРК).

На візиті 2 – день лікування 4 (±1) – проводилися клінічний огляд, фіксація результатів в ІРК й оцінка безпеки проведеної терапії.

Візит 3 – день лікування/спостереження 7 (±1) – також передбачав клінічний огляд і фіксацію результатів в ІРК, оцінку безпеки проведеної терапії. Додатково на візиті 3 проводилися оцінка прихильності до лікування, заповнення лікарем опитувальника CGI-EI («Загальне клінічне враження про ефективність і покращення»).

Як первинний критерій оцінки була обрана частка пацієнтів, у яких клінічні прояви бронхіту купірувалися на момент завершення спостереження. Ренгалін добре себе зарекомендував, продемонструвавши стійкішу тенденцію до повного регресу клінічної симптоматики практично в половині пацієнтів, незважаючи на деякі вихідні відмінності на користь групи порівняння (статистично значущі). Так, на візиті 3 частка пацієнтів, які видужали, в групі Ренгаліну становила 42%, тоді як у групі фенспіриду таких пацієнтів було всього 28,6% ($p=0,4$).

Оцінка динаміки аускультативних даних (наявність жорсткого дихання, хрипів) на тлі початково зіставних результатів фізикального обстеження пацієнтів в обох групах продемонструвала значущу перевагу Ренгаліну (рис. 3). Починаючи з візиту 2, патологічна аускультативна картина, характерна для ГБ, залишилася лише в 50% пацієнтів групи Ренгаліну, тоді як у групі фенспіриду таких пацієнтів було 86%. До візиту 3 динаміка стала ще переконливішою – жорстке дихання зберігалося лише в 15% пацієнтів групи Ренгаліну проти 61% хворих групи фенспіриду ($p<0,01$).

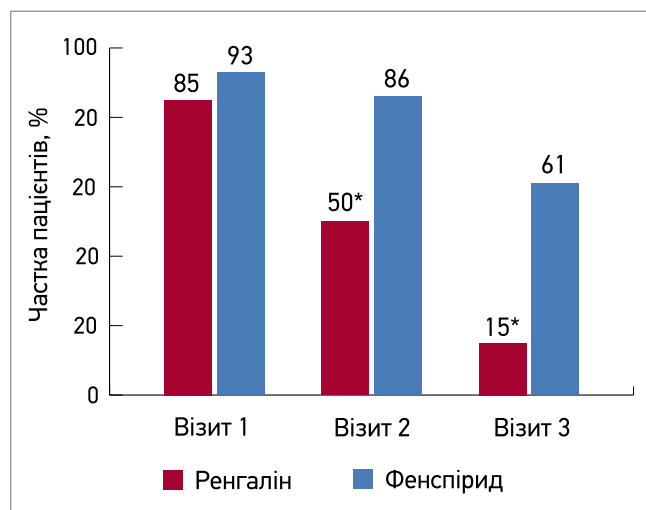


Рис. 3. Динаміка аускультативних даних у досліджуваних групах
Примітка: міжгрупові відмінності значущі ($p<0,01$).

Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну комбінованої дії, що не залежить від фази ГБ і дає змогу

застосовувати цей препарат як при сухому, так і при вологому кашлі.

Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини ГБ у 50% пацієнтів уже на 4-й день; у 85% – на 7-й день лікування.

При оцінці тривалості та вираженості денного кашлю на тлі прийому Ренгаліну й фенспіриду було виявлено статистично значущі відмінності між групами ($p<0,001$). Загалом частка пацієнтів, які видужали повністю чи мали незначні залишкові прояви кашлю (≤ 2 балів), становила 96% у групі Ренгаліну проти 39% хворих у групі фенспіриду (рис. 4).

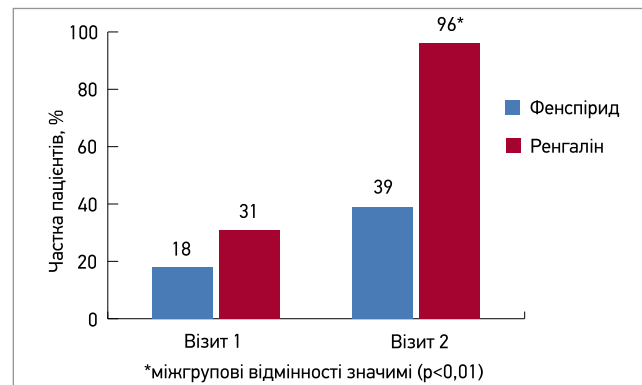


Рис. 4. Вплив Ренгаліну та фенспіриду на частоту денного кашлю
*міжгрупові відмінності значущі ($p<0,01$)

Клінічна ефективність Ренгаліну щодо купірування денного кашлю через 7 днів терапії виявилася приблизно у 2,5 рази вищою порівняно з фенспіридом.

Також було виявлено чітку тенденцію до швидшого зменшення вираженості нічного кашлю під дією Ренгаліну. До візиту 2 частка пацієнтів без нічного кашлю в групі Ренгаліну збільшилася з 0 до 15%, тоді як у групі фенспіриду цей показник спочатку становив 7%, а до візиту 2 досяг 14%.

До візиту 3 у всіх пацієнтів 1-ї групи відзначалося купірування нічного кашлю (оцінка – 0-1 бал), понад 40% хворих, які отримували Ренгалін, повністю позбулися нічного кашлю (0 балів), а 23% пацієнтів – будь-яких проявів кашлю (як денного, так і нічного). У групі фенспіриду до візиту 3 переважали пацієнти, в яких нічний кашель оцінювався у 2 бали (одноразове пробудження щоночі), – 54%. У 25% пацієнтів не було нічного кашлю, 21% пацієнтів кашляли при засинанні (1 бал), і тільки 1 пацієнт (4%) повністю перестав кашляти вдень і вночі.

Середня тривалість нічного кашлю в групі Ренгаліну становила $1,72 \pm 0,13$ дня, тоді як у групі фенспіриду – $1,91 \pm 0,14$ дня ($p>0,2$). Водночас при зіставній тривалості нічного кашлю Ренгалін відрізнявся істотнішим впливом на його вираженість, що має важливе значення для забезпечення повноцінного сну.

Ренгалін за впливом на тривалість нічного кашлю зіставний із фенспіридом, але забезпечує при цьому меншу вираженість кашлю.

Середні значення показників денного та нічного кашлю на візиті 1 свідчили про більшу вираженість патологічного процесу в групі Ренгаліну. Утім, уже до візиту 2 виявлено статистично значуще переважання терапевтичних ефектів Ренгаліну, а до візиту 3 середні значення сумарного кашльового індексу в порівнюваних групах відрізнялися більш ніж удвічі (рис. 5).

Отже, Ренгалін знімає запалення та зменшує набряк слизової дихальних шляхів, зменшує вираженість нічного кашлю, інтенсивність і тривалість денного кашлю.

Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну значного терапевтичного потенціалу за ГБ; його застосування сприяє зменшенню вираженості кашлю на будь-якому етапі інфекційно-запального процесу за ГБ завдяки впливу на рефлекторні та запальні механізми кашлю.

Ці дані дають змогу рекомендувати Ренгалін до широкого використання в клінічній практиці при купіруванні кашлю як симптому ГБ [6].

Лікування гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) було би неповним без застосування лікарських засобів із противірусною активністю. Одним із них є комплексний

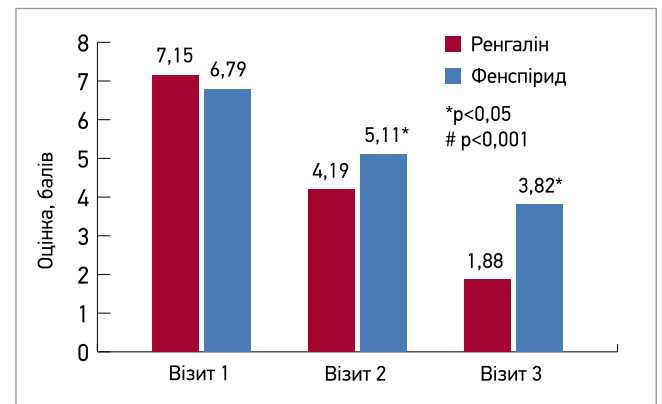


Рис. 5. Середні значення сумарного кашльового індексу за період спостереження
* $p<0,05$
$p<0,001$

препарат імуномодуючої дії Ергоферон, який характеризується широким спектром противірусної активності. Ергоферон створений на основі антитіл до інтерферону- γ , гістаміну та рецептора CD4. Противірусна й імуномодуюча дії Ергоферону досягаються за рахунок впливу на систему інтерферонів у поєднанні з активацією процесів розпізнавання вірусів системою CD4 клітин, що забезпечує зупинку розмноження вірусів, їх знешкодження та видалення. Протизапальна й антигістамінна дії Ергоферону реалізуються переважно за рахунок ефектів антитіл до гістаміну, що впливають на патогенетичну ланку – алергічний компонент вірусних інфекцій – і модифікують гістамінозалежну активацію периферичних і центральних H_1 -рецепторів. Це сприяє зменшенню набряку слизової оболонки дихальних шляхів, вираженості алергічних реакцій і зниженню тону м'язів неспухованої мускулатури бронхів. Отже, в сукупності всі компоненти Ергоферону забезпечують етіотропну, патогенетичну й симптоматичну терапію гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипу.

Ергоферон має доведений широкий спектр противірусної активності, у зв'язку з чим він показаний для профілактики й лікування грипу А та В, ГРВІ, зумовлених вірусом парогрипу, аденовірусом, респіраторно-синцитіальним вірусом, коронавірусом; герпесвірусних інфекцій (лабіальний герпес, офтальмогерпес, генітальний герпес, вітряна віспа, інфекційний мононуклеоз); гострих кишкових інфекцій вірусної етіології, спричинених коронавірусом, аденовірусом, ротавірусом й ентеровірусом; ентеровірусного та менінгококового менінгіту, геморагічної гарячки з нирковим синдромом, кліщового енцефаліту. Також Ергоферон застосовується в складі комплексної терапії бактеріальних інфекцій – псевдотуберкульозу, коклюшу, ієрсиніозу, пневмонії різної етіології, в тому числі спричинених атипичними збудниками (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*), для профілактики бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій, запобігання суперінфекціям.

Ергоферон може успішно використовуватись як базова етіопатогенетична терапія в лікуванні різних форм ГРЗ.

Грунтуючись на даних доклінічних досліджень механізму дії Ренгаліну та клінічних досліджень його ефективності й безпеки, можна зробити висновки, що препарат є ефективним лікарським засобом, призначеним для лікування пацієнтів із кашлем, зумовленим ГРІ, ГБ й іншими гострими інфекційно-запальними захворюваннями органів дихання. Дослідження та клінічна практика доводять, що використання Ренгаліну при терапії кашлю забезпечує суттєве скорочення тривалості кашлю в пацієнтів із ГРІ верхніх дихальних шляхів, яка в середньому становить близько 4 днів, а також швидко сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів. Водночас значущим фактом є те, що Ренгалін не має седативної та снодійної дії; його протикашльова активність є зіставною з ефективністю наркотичних опіоїдів (кодеїновмісних препаратів тощо). Ренгалін – інноваційний препарат для лікування сухого та вологого кашлю з протизапальною, бронхолітичною та протикашльовою діями. Отже, зазначені властивості дають змогу рекомендувати Ренгалін для широкого використання в повсякденній клінічній практиці.

Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії

За матеріалами конгресу EPOS 2020

Торік проводилося доволі багато різноманітних онлайн-заходів: конференції та клінічні розбори, відкриті дискусії та симпозиуми, котрі сприяли подальшому професійному розвитку лікарів, а також відкрили новий формат наукового спілкування. Однією з найвідоміших інтернет-подій став Міжнародний віртуальний конгрес для отоларингологів і лікарів первинної ланки – EPOS 2020. Новітній формат, насичена наукова програма, розподіл на два окремі потоки для ЛОР-лікарів і представників первинної допомоги, виступи провідних фахівців – зіркові ознаки та характерні риси EPOS 2020.



Я.О. Дзюблик

Протягом двох днів активної роботи конгресу пролунало багато доповідей, серед яких лікарів – представників первинної ланки особливо зацікавила презентація «Негоспітальна пневмонія: діагностика та лікування», котру представив провідний науковий співробітник Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик. В епоху пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) особливого значення набуває проблема лікування негоспітальної пневмонії (НП). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, саме НП є найчастішою причиною смертності в країнах зі слабкою економікою та четвертою причиною смерті в усьому світі.

Спричинити НП може будь-який збудник: зазвичай в амбулаторних хворих розвиток захворювання зумовлюють *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, віруси. Інфікування *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* може стати причиною тяжкого перебігу НП та зумовити необхідність госпіталізації. У когорти пацієнтів, які отримують лікування в відділенні реанімації й інтенсивної терапії через надзвичайно тяжкий перебіг НП, окрім *S. pneumoniae*, виокремлюють такі респіраторні патогени, як *S. aureus*

(метицилінрезистентні штами цього збудника), а також грамнегативні бактерії, штами *Legionella*, віруси та *P. jirovecii*.

Практичним лікарям потрібно не тільки аналізувати спектр можливих збудників, а й урахувати сучасні дані щодо чутливості патогенів до антибіотиків (АБ). За даними дослідження SOAR, штами *S. pneumoniae*, котрі були розповсюджені в Україні протягом 2016-2017 рр., мали 100% чутливість до амоксициліну/клавуланату. Через відсутність резистентності *S. pneumoniae* до цього АБ його визнано препаратом першого вибору для лікування НП легкого перебігу в пацієнтів 2-ї клінічної групи.

Чутливість *H. influenzae*, іншого типового збудника НП, за даними дослідження SOAR, протягом зазначених років не зазнала суттєвих змін. Амоксицилін/клавуланат добре пригнічує ріст і розмноження гемофільної палички (резистентність до цього АБ у 2014-2016 та 2016-2017 рр. становила 0 і 1% відповідно), тому він впевнено залишається препаратом першого вибору щодо лікування *H. influenzae*-асоційованих НП. *H. influenzae* також зберегла високу чутливість до азитроміцину.

Доповідач приділив багато уваги «законом» антибактеріальної терапії (АБТ). Згідно з чинними рекомендаціями щодо лікування НП, АБ слід призначати якомога раніше, не очікуючи на результати мікробіологічного дослідження.

Вибір стартового АБ необхідно здійснювати з огляду на тяжкість перебігу захворювання, наявність факторів, які визначають спектр імовірних збудників і профіль антибіотикорезистентності.

Діагноз НП вважається достовірним за умови рентгенологічного підтвердження інфільтрації легеневої тканини та наявності (як мінімум) двох із таких клінічних ознак: гострого початку, лихоманки, кашлю з виділенням мокротиння, фізикальних симптомів, лейкоцитозу / змін у лейкоцитарній формулі. НП є ймовірною при констатації типових анамнестичних даних, скарг і фізикальних симптомів; наявність лише типових скарг, характерного анамнезу робить діагноз НП малоімовірним.

Розпочинаючи нагляд за хворим на НП, лікарю необхідно відповісти на такі запитання: де лікувати пацієнта; який АБ обрати; як довго проводити АБТ? Знайти правильну відповідь на перше запитання допомагають спеціальні шкали, серед яких найчастіше використовують CURB-65/CRB-65. Відповідь на друге запитання міститься в сучасних вітчизняних рекомендаціях щодо лікування НП. Пацієнтам I клінічної групи показано пероральна АБТ із використанням амоксициліну як препарату вибору. Альтернативною стратегією вважається пероральний прийом макроліда чи доксицикліну. У хворих II клінічної групи препаратом вибору є пероральний амоксицилін/клавуланат. Зазначений АБ ефективно пригнічує ріст і розмноження *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, представників родини *Enterobacteriaceae*. Пероральні фторхінолони III-IV покоління, цефдиторен визнані альтернативними препаратами для лікування НП у цієї групи хворих.

Пацієнтам III групи, котрі госпіталізовані до терапевтичних відділень із нетяжким перебігом НП, призначають парентеральне (внутрішньом'язове чи внутрішньовенне – в/в) введення захищених амінопеніцилінів і пероральний прийом макроліда; іншою можливою комбінацією є застосування цефалоспорино III покоління з пероральним макролідом. Альтернативною схемою є в/в введення фторхінолону III-IV покоління / карбапенему з пероральним прийомом макроліда. Можливе використання іншої схеми АБТ: передбачається поєднаний прийом цефалоспорино V покоління (цефтаролін) і перорального макроліда.

Хворі IV групи мають отримувати захищений амінопеніцилін / цефалоспорин III покоління (неактивний щодо синьогнійної палички) / ертапенем / цефалоспорин V покоління з макролідом. Зазначена схема використовується за відсутності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*. Якщо існує ймовірність інфікування цим збудником, необхідно застосувати в/в цефалоспорин III-IV покоління, активний щодо синьогнійної палички, в комбінації з аміноглікозидом/ципрофлоксацином (левофлоксацином).

Згідно із загальними нормами АБТ, за нетяжкого перебігу НП і незалежно від місця надання медичної допомоги (амбулаторного чи стаціонарного лікування) термін прийому АБ має становити 7 днів. Тяжкий перебіг НП, лікування в стаціонарі, відсутність мікробіологічних даних є критеріями збільшення тривалості АБТ

до 10 днів. У разі інфікування легіонелами/синьогнійною паличкою, за ускладненого перебігу НП (розвитку емпієми, абсцесу) АБ необхідно вводити 14-21 добу; виділення атипичних збудників і грамнегативних ентробактерій збільшує тривалість АБТ до 14 днів.

Завдяки використанню принципів раціональної АБТ можна підвищити клінічну ефективність прийому АБ. Основними постулатами є вибір адекватного способу введення препарату, правильний підбір дозування, оптимальна тривалість терапії, контроль ефективності АБТ, урахування специфіки регіональної чутливості до АБ. Необхідно призначати препарат залежно від чутливості збудників; перевагу варто віддавати найефективнішому та найменш токсичному препарату. Обраний АБ, призначена доза та режим його введення мають створювати терапевтичну концентрацію протимікробного засобу у вогнищі запалення, котра є необхідною для знищення збудників захворювання.

Багато уваги спікер приділив такому гострому питанню АБТ, як вибір генеричного чи оригінального АБ. Наразі питання фармако-економіки турбують не лише лікарів, а й пацієнтів, які найчастіше віддають перевагу фінансово доступним препаратам. Обрати гідний АБ-генерик можна за допомогою відомої Помаранчевої книги (Orange Book), що публікується під егідою Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). У зазначеній книзі наведено класифікацію генериків, згідно з якою генерики коду А вважаються терапевтично еквівалентними референтному препарату та можуть слугувати автоматичною заміною оригінальному лікарському засобу. Якщо дані біоеквівалентності генерика не виключають потенційних сумнівів у його терапевтичній еквівалентності, його не можна застосовувати як автоматичну заміну оригінального лікарського засобу чи генерика коду А; такі генерики належать до коду В.

Доповідач навів декілька прикладів генериків коду А, що занесені до Помаранчевої книги та є на вітчизняному фармацевтичному ринку. Це АБ, які презентує компанія Sandoz: Амоксилав, Цефма й Азитро Сандоз (входять до генериків групи А в Orange Book). Амоксилав у відповідній лікарській формі та дозуванні, що містить амоксицилін/клавуланат, визнаний терапевтично еквівалентним оригінальному лікарському засобу та, згідно з Orange Book, може використовуватися як автоматична заміна АБ-оригіналу. Крім цього, Амоксилав у дозуванні 500/125 і 875/125 мг є референтним стандартом для інших генеричних засобів, які містять амоксицилін/клавуланат, на території США.

Цефма (цефподоксим проксетил) й Азитро Сандоз (азитроміцин) також належать до генериків групи А, оскільки підтвердили свою терапевтичну еквівалентність оригінальним препаратам і можуть слугувати автоматичною заміною оригінальним АБ. Препарат Цефма (200 мг) визнано референтним стандартом для інших генеричних лікарських засобів, які містять зазначену діючу речовину, на території США. Усі зазначені препарати (Амоксилав, Цефма й Азитро Сандоз) проходять повний цикл виробництва в Європі за стандартами GMP.

Отже, лікування НП базується на призначенні емпіричної АБТ. Вибір оптимального АБ є запорукою швидкого одужання; АБТ-генерики, котрі презентує компанія Sandoz (Амоксилав, Цефма, Азитро Сандоз), належать до генериків коду А та можуть застосовуватися в лікуванні НП як автоматична заміна АБ-оригіналів.

Підготувала Тетяна Можина

ГЕНЕРИКИ КОДУ А^{1,2}
Європейської компанії SANDOZ

ГЕНЕРИКИ КОДУ А (FDA)
Orange Book, FDA (Помаранчева книга, Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США)

Вважаються терапевтично еквівалентними референтному препарату* і можуть слугувати автоматичною заміною оригінальному лікарському засобу!

SANDOZ – світовий лідер з виробництва генеричних антибіотиків!³

Амоксилав[®] 2X 300mg/125mg
Амоксилав[®] 2X 500mg/125mg
ЦЕФМА
Азитро САНДОЗ[®] 300mg

ГЕНЕРИКИ КОДУ В (FDA)
Orange Book, FDA (Помаранчева книга, Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США)

Дані біоеквівалентності не виключають потенційних сумнівів у терапевтичній еквівалентності. Генерики коду В не можуть бути автоматичною заміною оригінальному лікарському засобу або іншому генерику з кодом А!

SANDOZ A Novartis Division

Німесулід при гострих респіраторних захворюваннях: безпека й ефективність

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є одними з найпоширеніших патологічних станів у світі. Втім, незважаючи на значну розповсюдженість, постає багато запитань під час їх лікування, крім того, з'являється чимало помилок, які насамперед пов'язані з невиправданим призначенням антибактеріальних препаратів. Оскільки переважна більшість ГРЗ мають вірусну природу (ГРВІ), вони не потребують проведення антибактеріальної терапії. Це положення виправдане в разі як патології верхніх відділів респіраторного тракту, так і гострих бронхітів. За допомогою численних досліджень доведено, що призначення системних антибіотиків при ГРВІ не спричиняє зменшення тривалості захворювання й частоти ускладнень. З огляду на те, що можливості патогенетичної терапії ГРВІ обмежені, терапевтичні зусилля варто спрямувати на полегшення симптомів і проявів надмірної запальної реакції. Препаратами вибору в такому разі є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), але лікарі часто ігнорують їх призначення, побоюючись небажаних побічних явищ і можливого ослаблення імунної відповіді. Щоби спростувати це припущення, слід розглянути патогенез запалення, спричиненого респіраторними патогенами, та звернутися до результатів клінічних досліджень.

Патогенез запалення при ГРВІ

На початкових етапах розвитку ГРВІ в результаті безпосередньої інвазії вірусу в епітеліоцити слизової оболонки дихальних шляхів або короткочасної вірусемії запускаються неспецифічні механізми захисту у вигляді продукції прозапальних цитокінів, простагландинів і гістаміну. Ці речовини активують запальний процес, який проявляється лихоманкою, зниженням апетиту, нездужанням, ознобом, головним і м'язовим боєм тощо (Eccles R., 2005).

Запалення являє собою еволюційно створену захисну реакцію, спрямовану на локалізацію та подальшу ліквідацію збудника. Проте надлишок запальних компонентів може зумовлювати виражене погіршення стану пацієнта, збільшення тривалості захворювання, а іноді – значні порушення функції дихальної системи й інших органів.

Варто враховувати, що запалення характеризується стадійним перебігом, у якому послідовно змінюють одна одну альтерація, ексудація та проліферація.

На стадії альтерації відбувається ушкодження клітин і тканин із виходом лізосом і лізосомальних ферментів у позаклітинний простір. Активні ферменти та вільні радикали продовжують ушкоджувати навкружні тканини (вторинна альтерація). Тривалість цієї стадії становить приблизно 1-2 дні. На стадії ексудації спостерігається вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запалену тканину, що провокує появу набряку. Через 4-5 днів спостерігається стадія проліферації (стимуляція синтетичної функції фібробластів, що забезпечує відновлення структури тканини).

Призначення НПЗП є ефективним на стадіях альтерації й ексудації, тобто в перші 4-5 днів від початку появи запальних симптомів. Епізодичний прийом системних НПЗП не забезпечує адекватного знеболювального та протизапального ефекту.

НПЗП мають також низку додаткових ефектів, які посилюють їхню протизапальну й анальгетичну властивість в пацієнтів із ГРЗ:

- ➔ антигіалуронідазна активність (сприяє зменшенню проникності судин і клітинних мембран у вогнищі запалення – протинабряковий ефект);
- ➔ зниження рівня вільних радикалів, що ушкоджують клітинні мембрани в місці запалення, перешкоджає його поширенню;
- ➔ інгібування утворення аденозинтрифосфату у вогнищі запалення, що сприяє зменшенню енергозабезпечення запальної реакції;
- ➔ зменшення набряку забезпечує зниження тиску на барорецептори та додатково сприяє ослабленню больових відчуттів (Burian M., Geisslinger G., 2005).

Якому НПЗП віддати перевагу?

Під час обрання лікарського засобу ми завжди розглядаємо його крізь призму ефективності та безпеки. Серед великої кількості НПЗП вигідним співвідношенням зазначених показників характеризується німесулід; його терапевтичний ефект як представника класу НПЗП зумовлений впливом на метаболізм арахідонової

кислоти та синтез простагландинів шляхом пригнічення циклооксигенази (ЦОГ).

Слід зазначити, що німесулід чинить переважну інгібувальну дію на ЦОГ-2, тому меншою мірою впливає на синтез простагландинів, які забезпечують цитопротекторний вплив на клітини слизової оболонки шлунка та кишечника. У терапевтичних концентраціях німесулід пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1. Така збалансована дія препарату на ізоформи ЦОГ пояснює нижчий ризик ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту порівняно з традиційними НПЗП за відсутності вираженої кардіоваскулярної токсичності, що характерна для коксибів.

Окрім того, німесулід знижує синтез прозапальних цитокінів (TNF, інтерлейкіну-6 – IL-6), які стимулюють секрецію білків гострої фази запалення й активність прозапальних клітин, зокрема макрофагів і нейтрофілів; здатен пригнічувати виділення гістаміну, що забезпечує протинабряковий ефект.

Згідно з даними W. Wober, переносимість німесуліду є кращою порівняно з такою диклофенаку (препарат, який розглядають як загальновізнаний еталон при вивченні терапевтичного потенціалу та безпеки НПЗП) за однакової ефективності.

За даними J.R. Laporte та співавт., показники гастроінтестинальної безпеки німесуліду виявилися зрівняними з такими ібупрофену та значно кращими порівняно з піроксикамом, кетопрофеном і кеторолаком.

Доказова база ефективності німесуліду при ГРЗ

Сьогодні існує досить багато доказів ефективності німесуліду в лікуванні ГРЗ. У подвійному сліпому 4-денному дослідженні в паралельних групах за участю пацієнтів із гострим запаленням верхніх дихальних шляхів (n=51) протизапальну, антиексудативну та жарознижувальну дію німесуліду порівнювали з плацебо. У пацієнтів, які отримували німесулід, спостерігалось полегшення таких проявів і симптомів ГРЗ, як почервоніння глотки, почервоніння та набряк мигдалини, осиплість голосу, біль у горлі, головний біль й артралгія. Різниця між німесулідом і плацебо була очевидною та статистично значущою для всіх зазначених симптомів. У групі німесуліду 92% (22 із 24 пацієнтів) оцінили користь від призначеного лікування, тоді як у групі плацебо лише 16% (4 із 25 пацієнтів) визнали лікування корисним (p<0,01). Побічних ефектів, пов'язаних із прийомом німесуліду, не відзначено (Nouri M.E. et al., 1984).

В іншому дослідженні порівняли жарознижувальну та протизапальну ефективність німесуліду й парацетамолу, котрі призначають як симптоматичне лікування ГРЗ у дітей. До випробування залучили 40 пацієнтів віком від 3 до 12 років із гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів, які не потребували системної антибіотикотерапії в перші 3 дні спостереження. Учасників дослідження рандомізували на дві однорідні групи для прийому німесуліду по 1,5 мг/кг/добу 3 р/день або парацетамолу від 120 до 288 мг 3 р/день упродовж 3-7 діб. На початку та після завершення лікування проводили стандартні

лабораторні дослідження, а також рентгенографію органів грудної клітки. Крім того, регулярно реєстрували показники температури тіла, артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Протизапальну ефективність обох препаратів оцінювали на основі нормалізації швидкості осідання еритроцитів, значень С-реактивного білка (СРБ) та кількості лейкоцитів. Водночас оцінювали загальну тривалість захворювання. Результати дослідження продемонстрували, що німесулід був ефективнішим за парацетамол щодо нормалізації температури тіла (p<0,05) та зменшення показників запалення (p<0,05). Пацієнти групи німесуліду потребували короткого періоду лікування, ніж пацієнти групи парацетамолу (Gianiorio P. et al., 1993).

M. Reiner провів подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності лікування серед 45 госпіталізованих дорослих пацієнтів із ГРЗ, яким була показана антибіотикотерапія. Пацієнтам, розподіленим на дві групи, паралельно з антибіотиком призначали німесулід по 100 мг 2 р/день або плацебо впродовж 15-23 днів. Результати дослідження довели, що в пацієнтів групи німесуліду спостерігалось значно швидше покращення таких проявів і симптомів захворювання, як біль у грудях, кашель, гіперемія ротоглотки, астения, а також артралгія. Лікування в групі німесуліду переносилося добре.

Роль НПЗП у лікуванні COVID-19

Важливим питанням є безпека та доцільність призначення НПЗП хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19). Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) заявило: наразі немає наукових доказів того, що НПЗП можуть погіршити перебіг COVID-19.

Як відомо, в розвитку та патогенезі тяжких форм COVID-19 центральне значення має неконтрольована гіперпродукція цитокінів, яка дістала назву «цитокіновий шторм». Суть цієї реакції імунної системи полягає в неконтрольованій гіперпродукції широкого спектра прозапальних цитокінів: інтерлейкінів, TNF тощо, що зумовлює системну активацію клітин запальної відповіді (макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів). Отже, застосування НПЗП, які здатні пригнічувати розвиток надмірної запальної реакції при COVID-19, є цілком обґрунтованим.

Німесулід має низку фармакологічних ефектів, які не залежать від клас-специфічного впливу на ЦОГ-2 і можуть зменшувати цитокіновий шторм при COVID-19. Зокрема, препарат пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (IL-6, TNF), знижує активність металопротеїнази, чинить антигістамінну дію. До не-ЦОГ-2-асоційованих ефектів німесуліду також належить здатність пригнічувати фермент фосфодіестеразу-4, завдяки чому знижувати активність макрофагів і нейтрофілів, які мають визначну роль у патогенезі гострої запальної реакції.

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує призначення НПЗП пацієнтам із COVID-19 як симптоматичну терапію (для досягнення жарознижувальної й анальгетичної дії), але не уточнює, яким препаратом цього класу варто віддавати перевагу.



М.М. Селюк

Застосовувати НПЗП рекомендовано й в оновленому італійському протоколі з лікування COVID-19 у домашніх умовах, згідно з положеннями котрого в пацієнта з підозрою на COVID-19 за наявності міалгії, артралгії, головного болю або інших больових синдромів першою рекомендацією є призначення німесуліду (ще до отримання результатів тестування). Препарат слід застосовувати перорально дозою 100 мг 2 р/день після прийому їжі протягом 15 діб (не довше). Водночас наголошується, що німесулід має потужний антипіретичний ефект. Альтернативою є селективний інгібітор ЦОГ-2 цефекоксіб: початкова доза 400 мг із подальшим прийомом 200 мг у перший день; згодом – до 400 мг/день (200 мг 2 р/день) за потреби.

Якщо в пацієнта підвищується температура тіла (≥38,6 °C) чи з'являються лабораторні ознаки гепатотоксичності, німесулід необхідно замінити на ацетилсаліцилову кислоту дозою 500 мг перорально 2 р/день після їди.

Отже, німесулід можна широко використовувати в лікуванні ГРЗ, адже він допомагає полегшити симптоми захворювання, покращити самопочуття пацієнта, а в деяких випадках і прискорити одужання. Необхідно враховувати, що призначення цього препарату протипоказане при лихоманці, тяжких порушеннях функції печінки та нирок, виразковій хворобі, вагітності тощо.

Ефективність німесуліду демонструють і власні клінічні випадки.

Клінічні випадки ефективності німесуліду при ГРЗ

Клінічний випадок 1

Пацієнт А., віком 42 роки, звернувся по медичну допомогу у зв'язку з проявами ГРВІ, котрі з'являлись гостро та зберігаються протягом 2 днів. Чоловік скаржиться на головний біль, нежить, закладеність носа, втрату нюху та смаку, біль у горлі, незначну задишку, що спостерігається під час фізичного навантаження (підйом сходами на 4-й поверх), загальну слабкість. Утім, хворого найбільше турбують постійний головний біль, ломота в тілі, виражений біль у м'язах і суглобах, що супроводжується порушенням сну (сон поверхневий із частими пробудженнями). Можливий контакт з особами, хворими на COVID-19, заперече.

На момент звернення стан пацієнта був задовільним; скарги на задишку відсутні. Об'єктивно: насичення артеріальної крові киснем (SpO₂) за даними пульсоксиметрії – 97%, частота серцевих скорочень – 78 уд./хв, температура тіла – 37,2 °C, над легеньми прослуховується везикулярне дихання. На рентгенограмі грудної клітки відхилень не виявлено (рис. 1).

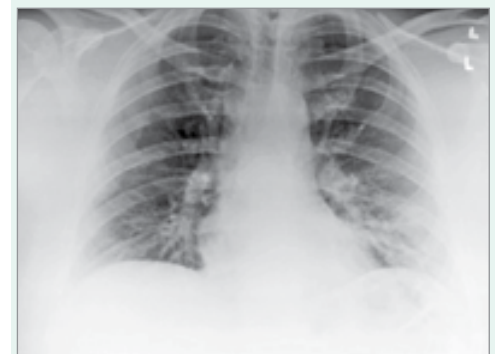


Рис. 1. Рентгенограма грудної клітки пацієнта А.

За даними лабораторних досліджень: концентрація СРБ – 44 мг/л, концентрація прокальцитоніну – 0,058 нг/мл, кількість лейкоцитів – $8,0 \times 10^9$ /л. Результат імунохроматографічного тесту на грип А та В був негативним.

Проведено забір мазка з носоглотки та підтверджено інфекцію SARS-CoV-2 за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

З анамнезу відомо, що пацієнт не має захворювань печінки, нирок і патології з боку шлунково-кишкового тракту, алергологічні захворювання також заперечує.

Діагноз: підтверджена інфекція SARS-CoV-2, легкий перебіг. У зв'язку з легким перебігом COVID-19 і відсутністю дихальної недостатності вирішено проводити лікування амбулаторно в режимі самоізоляції. Крім того, пацієнт не належав до групи ризику тяжкого перебігу захворювання. Контроль стану проводили в телефонному режимі.

Лікування. За відсутності засобів специфічної терапії COVID-19 не забороняється використання й інших лікарських препаратів, які можуть впливати на патогенетичні ланки розвитку захворювання та його ускладнень. Сьогодні значного поширення набув протокол лікування COVID-19, розроблений під керівництвом голови відділення пульмонології та реаніматології Медичного інституту Східної Вірджинії Пола Маріка (Paul Marik), який містить положення з профілактики й лікування COVID-19 та її ускладнень.

Відповідно до пункту «Лікування амбулаторних пацієнтів із гострою симптоматикою COVID-19» пацієнту призначено:

- вітамін С – 500 мг 2 р/день;
- кверцетин – 250 мг 2 р/день;
- цинк – 75-100 мг/добу;
- мелатонін – 10 мг на ніч;
- вітамін D₃ – 2000 ОД/добу.

Враховуючи гострі симптоми ГРВІ, що непокоїть пацієнта (головний біль, виражені міалгії й артралгії, загальна слабкість), було вирішено призначити препарат німесулід Найз дозою 100 мг 2 р/день перорально протягом 5 днів.

Пацієнт відзначав поліпшення загального самопочуття вже з першого дня лікування. Біль у м'язах і суглобах майже не відчувався, також значно зменшилася вираженість головного болю. Температура тіла зберігалася в межах 36,8-37 °С.

Спостерігалися респіраторні симптоми та загальна слабкість, але вони поступово зменшувалися. На 8-й день після звернення пацієнт почував себе здоровим, тому призначене лікування припинив; йому було рекомендовано продовжувати дотримуватися режиму самоізоляції ще протягом тижня.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Б., віком 25 років, звернувся зі скаргами на сухий наслідний кашель, біль у грудній клітці, що посилюється під час кашлю та глибокого вдиху, головний біль, біль у горлі. Хворий відчуває задишку під час ходьби. Захворів гостро (на наступний день після короткочасного переохолодження).

Хронічних захворювань не має, алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивно: насичення артеріальної крові киснем (SpO₂) за даними пульсоксиметрії – 98%, частота серцевих скорочень – 75 уд./хв, температура тіла – 37,1 °С. При аускультії легень прослуховуються сухі розсіяні хрипи. При рентгенологічному дослідженні грудної клітки відзначаються посилення легеневого малюнка та нечіткість коренів легень (рис. 2).



Рис. 2. Рентгенограма грудної клітки пацієнта Б.

ПЛР-тест на SARS-CoV-2 показав негативний результат.

Можливий діагноз пневмонії за даними рентгенографії й аускультії також було виключено. Встановлено діагноз: гострий бронхіт.

Лікування. Медикаментозне лікування гострого бронхіту має бути спрямоване на усунення симптомів ураження дихальних шляхів у максимально стислі терміни (полегшення тяжкості кашлю, зменшення його тривалості), зниження ступеня вираженості клінічних проявів інтоксикації. Стартова антибіотикотерапія в разі гострого бронхіту не показана.

Для пригнічення непродуктивного кашлю пацієнту призначено протикашльовий засіб центральної дії глауцин дозою 40 мг 2 р/день. Із метою купірування больових відчуттів призначено Найз дозою 100 мг 2 р/день перорально протягом 5 днів.

Водночас надано рекомендацію вживати достатню кількість рідини (до 2-2,5 л/добу), що сприяє розрідженню мокротиння та полегшує його відходження.

На 4-й день захворювання кашель став вологим із виділенням мокротиння білуватого забарвлення, у зв'язку з чим протикашльовий засіб було замінено на муколітик ердостейн 300 мг 2 р/добу перорально. На 10-й день лікування пацієнт почувався добре. Кашель усе ще спостерігався (нечастий, майже не турбував). Температура тіла – в межах норми.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, віком 32 роки, звернулася зі скаргами на біль у ділянці проекції лівої гайморової пазухи, стікання слизу задньою стінкою глотки, слизові виділення з носа, закладеність носа. Зі слів хворої, такі симптоми з'явилися на 4-й день перебігу ГРВІ, що супроводжувалася рясними виділеннями з носа та його закладеністю; для покращення дихання використовувала краплі ксилометазоліну. З анамнезу відомо, що хронічних захворювань пацієнтка не має; можливість вагітності заперечує.

Об'єктивно: температура тіла – 37,3 °С, слизова оболонка порожнини носа набрякла та гіперемована, наявні слизово-гнійні виділення. Відзначається біль при перкусії передньої стінки лівої гайморової пазухи. Було встановлено попередній діагноз гострого риносинуситу,

ймовірно, вірусної етіології та призначено консультацію оториноларинголога. Після консультації діагноз було уточнено.

Діагноз: гострий бактеріальний риносинусит. Пацієнтці було призначено:

- амоксицилін / клавуланова кислота 875/125 мг по 1 таблетці 2 р/день протягом 7 днів;
- краплі ксилометазоліну (інтраназально);
- назальну іригаційну терапію із застосуванням сольового розчину;
- Найз по 100 мг 2 р/день упродовж 5 днів.

На 2-й день після початку лікування пацієнтка відзначила покращення самопочуття та значне зменшення болю в проекції гайморової пазухи. Під час контрольного огляду через 3 доби спостерігалася поліпшення загального самопочуття, біль у проекції лівої гайморової пазухи не турбував. Носові виділення слизового характеру, температура тіла – 36,8 °С. Через 5 днів антибіотикотерапію було припинено.

Наведені клінічні приклади демонструють високу ефективність симптоматичного лікування проявів ГРВІ за допомогою препаратів німесулідів. Слід ураховувати, що не кожен НПЗП підходить для лікування зазначених захворювань. «Ідеальний» препарат має не лише характеризуватися високою протизапальною та знеболювальною активністю, а й мати оптимальний профіль переносимості та безпеки.

3

НАЙЗ®

НІМЕСУЛІД 100 МГ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ І ДІЇ НА ЗАПАЛЕННЯ¹



Доведено полегшує больовий синдром у пацієнтів^{2,3}



Достовірно зменшує компоненти запалення²



Дозволений для використання курсом до 15 днів¹

СЕРЕД БРЕНДОВАНИХ ГЕНЕРИЧНИХ НІМЕСУЛІДІВ У 2020 РОЦІ⁴

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Найз
2. Маслова Е.С., Злобина Т.И., Калягин А.Н., Носкова Л.М., Тулицына Г.В. Найз – селективный нестероидный противовоспалительный препарат в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология, № 1, 2002, С.57-59. Под компонентами запалення маються на увазі синовіт, періартрит, ШОЕ, та СРБ, при гонартрозі. Дослідження мало обмеження.
3. Биль Б.Н., Назаренко А.Н., Кушнир А.С. Найз (нимесулід)-оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в практике отоларинголога. Оториноларингология. Пульмонология. Алергология. 2019, № 689.
4. IQVIA, MIDAS Database, MAT Sep 2020 [IQVIA, Copyright 2020. All rights reserved], аналітичні дані компанії IMS Health щодо лідерства препарату Найз в стандартних упаковках серед брендіваних генеричних німесулідів – аудит продажу упаковок у світі за період до вказаної дати.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Найз
Склад: 1 таблетка містить німесулід 100 мг. Фармакологічна група: Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Код АТХ M01A X17. **Фармакологічні властивості.** Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанлідів, який проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесулідів або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції, які мали місце у минулому (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку з застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому. Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю. Алкоголізм та наркотична залежність. Підозра на гостру хірургічну патологію. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів. Тяжка серцева недостатність. Тяжкі порушення функції нирок. Порушення функції печінки. Хворі з підвищеною температурою тіла та/або гриппоподібними симптомами. Діти віком до 12 років. III тримістр вагітності та період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Максимальна тривалість курсу лікування – 15 днів. Дорослі. По 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу – вранці та ввечері. Побічні реакції: з боку системи кровообігу; імунної системи; нервової системи; психіки; органів зору; органів слуху та вестибулярного апарату; серцево-судинної системи; дихальної системи; травного тракту; гепатобілярної системи; шкіри; сечовидільної системи; загальні порушення; зміни з боку лабораторних показників; метаболічні порушення. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. РС ЛЗ № UA/3458/02/01 Наказ МОЗ № 1194 від 29.05.2019.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Україна» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.

NISE-01-12-2020-Rx1-7-1

О.А. Голубовська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації



О.А. Голубовська

Спалах коронавірусної хвороби (COVID-19), що з'явилася в Китаї в грудні 2019 р. та швидко переросла в пандемію світового масштабу, продовжує залишатися однією з найсерйозніших проблем людства. Наразі накопичилося чимало даних, які пояснюють природу зумовленого коронавірусом SARS-CoV-2 тяжкого гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) з погляду вірусології, епідеміології та клінічної тактики. Сьогодні науковці всього світу наполегливо працюють над створенням ліків від COVID-19, зокрема проводять дослідження в таких напрямках, як перешкодження проникненню SARS-CoV-2 до клітини, порушення реплікації вірусу, пригнічення надмірної запальної реакції, використання плазми крові пацієнтів, які видужали, вакцинація тощо. Безумовно, це необхідно, але не менш важливим напрямом успішного повернення до нормального життя пацієнтів, які перенесли COVID-19, вважається реабілітація.

Багато пацієнтів, які перенесли гострі прояви COVID-19, перебувають лише на початку шляху до одужання. На які наслідки очікувати після гострої фази коронавірусної інфекції? Це залежить від поширеності й тяжкості вірусних уражень у різних типах клітин і органах. Незважаючи на величезну кількість наукових публікацій, чітка картина віддалених наслідків COVID-19 залишається нез'ясованою. Без масштабних проспективних обсерваційних досліджень, які тільки розпочинають проводити, клініцисти можуть отримувати певну інформацію лише зі звітів про випадки постковідних ускладнень або невеликих досліджень [1].

Наскільки поширеними є ці ускладнення? У рамках дослідження за участю 150 некритичних пацієнтів із COVID-19, проведеного співробітниками університету м. Тур (Франція), виявлено, що на 30-й або 60-й день після появи симптомів COVID-19 у хворих, які перенесли некритичну форму захворювання, зберігалися такі симптоми (щонайменше один із них): втрата маси тіла ($\geq 5\%$), сильна задишка чи астения, біль у грудях, серцебиття, аносмія/агевзія, головний біль, шкірні ознаки, артралгія, міалгія, розлади травлення, підвищення температури тіла. На 30-й день у 68% ($n=103/150$) пацієнтів спостерігався щонайменше один симптом, а на 60-й – у 66% ($n=86/130$).

Найпоширенішими симптомами є:

- аносмія/агевзія: в 59% на початку захворювання, у 28% на 30-й і у 23% на 60-й день;
- задишка: в 36,7% на 30-й день і в 30% на 60-й день;
- астения: в 50% на 30-й день і в 40% на 60-й день;
- стійкі симптоми на 60-й день частіше спостерігалися в осіб віком від 40 до 60 років; асоціювалися з госпіталізацією та змінами аускультативної картини на початку захворювання;
- тяжкий перебіг COVID-19 і задишка на початку захворювання були асоційовані з наявністю стійких симптомів на 30-й день [4].

Постковідні стани: термінологія, визначення

За повідомленням Всесвітньої організації охорони здоров'я в лютому 2020 р. (на основі попередніх даних), час від початку до клінічного одужання при легких випадках COVID-19 становить приблизно 2 тиж, у разі тяжких або критичних – від 3 до 6 тиж. Однак у багатьох пацієнтів певні симптоми зберігаються протягом тижнів або навіть місяців. Наявні документально підтвержені стійкі uszkodження багатьох органів і систем (легені, серце, мозок, нирки та судинна система тощо) в пацієнтів, які перенесли COVID-19. Вивчаються різні механізми розвитку цих станів. Такі uszkodження, можливо, спричиняються вираженими запальними реакціями, тромботичною мікроангіопатією, венозною тромбоемболією, кисневою недостатністю, аутоімунними процесами, патологічними наслідками після гострого періоду (пневмофіброз) або персистенцією збудника.

Крім цього, нині немає чітко сформульованого узгодженого визначення зазначеного стану. У клінічних

настановах Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) «Лікування довгострокових наслідків COVID-19» (NG188) застосовуються такі клінічні визначення для первинного захворювання та тривалої COVID-19 залежно від часу, коли вони виникли та протягом якого зберігаються:

- гостра COVID-19 – ознаки та симптоми захворювання зберігаються до 4 тиж;
- тривала симптоматична COVID-19 – ознаки та симптоми зберігаються від 4 до 12 тиж;
- пост-COVID-синдром – ознаки та симптоми розвиваються під час або після інфекційного захворювання, що відповідає COVID-19, зберігаються понад 12 тиж і не пояснюються альтернативним діагнозом [26].

Своєю чергою, Американське товариство з інфекційних захворювань (IDSA) виділяє «тривалу COVID-19», «пост-COVID-синдром» і «пост-гострий COVID-синдром». Гарвардська медична школа використовує визначення «далекобіяники». Поняття «хронічний» або «тривалий» перебіг інфекційного захворювання передбачає персистенцію збудника. Відомо, що інші коронавіруси мають потенціал тривало зберігатися в нервовій системі, можливо, SARS-CoV-2 також [24, 25]. Якщо патологічний стан після перенесеного захворювання зберігається, але збудник не виявляється, то йдеться про наслідки захворювання, котре має право називатися постковідним синдромом.

Post-COVID long-hauler («далекобіяник») – будь-яка людина, в якій діагностовано COVID-19, спричинену SARS-CoV-2, та яка не повернулася до свого рівня здоров'я й функціонування через 6 міс після перенесеного захворювання.

За різними даними, «далекобіяниками» стають від 10 до 50% осіб, які перенесли COVID-19. Виокремлюють дві групи таких хворих: особи, котрі мають незворотні uszkodження легень, серця, нирок або мозку, що впливають на їхню здатність функціонувати; ті, в кого продовжують спостерігати виснажливі симптоми, незважаючи на відсутність помітних uszkodжень органів. Хоч би якою була природа змін, пов'язаних із тривалим збереженням клінічних проявів або появою нових симптомів після перенесеного гострого захворювання, їх наявність зумовлює потребу в реабілітації таких пацієнтів.

Необхідність реабілітації після COVID-19

Ураховуючи очевидну потребу в настанові з реабілітації осіб, які перенесли COVID-19, групою експертів реабілітаційного центру Міністерства оборони в Стенфорд-холі (Велика Британія) розроблено відповідний документ – Консенсус Stanford Hall, який містить такі загальні рекомендації після COVID-19 для цільової групи активних людей:

- план реабілітаційного лікування має бути індивідуалізованим відповідно до потреб пацієнта з урахуванням супутніх захворювань;

- для хворих на COVID-19 реабілітація має бути спрямована на полегшення симптомів (задишки), поліпшення психологічного стану, фізичної форми та якості життя;
- пацієнти повинні періодично обстежуватися під час реабілітації;
- хворі мають отримувати інформацію про свій стан і про стратегії відновлення після COVID-19 [5].

Утім, це переважно загальні рекомендації, що описують обстеження пацієнтів із постковідним синдромом і догляд за ними. Медикаментозне лікування таких хворих ці настанови не висвітлюють.

Для чіткішого розуміння спрямованості реабілітаційних заходів і їх можливого медикаментозного доповнення доцільно докладніше розглянути морфологію та патогенез постковідних змін.

Ендотеліт

Ендотеліт – один із ключових синдромів при COVID-19, а надалі й пусковий механізм постковідного синдрому. На сьогодні наявні докази прямого інфікування вірусом SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин і спричиненого цим дифузного запалення ендотелію. Добре відомо, що вірус використовує для проникнення в клітину рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ2), експресований на пневмоцитах альвеол, зумовлюючи тим самим пошкодження легень. Утім, рецептор АПФ-2 також широко експресується на ендотеліоцитах, які вистилають судини багатьох органів [16]. Було доведено, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати епітеліоцити кровоносних судин людини *in vitro* [17]. Пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або їх опосередковане пошкодження імунними клітинами, цитокинами та вільними радикалами може призвести до вираженої дисфункції ендотелію.

Ендотелій судин є активним паракринним, ендокринним й аутокринним органом, який бере участь у регуляції судинного тонуусу та підтриманні судинного гомеостазу [18]. Ендотеліальна дисфункція, що розвивається при COVID-19, призводить до порушень мікроциркуляції, вазоконстрикції з подальшим розвитком ішемії органів, запалення та набряку тканин, прокоагуляції [19]. Ендотеліт може пояснити системні порушення мікроциркуляторної функції в різних судинних руслах та їх клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19.

Ендотеліальна дисфункція обґрунтовує необхідність застосування лікувальних методів для стабілізації ендотелію під час боротьби з реплікацією вірусів, особливо терапії протизапальними протичитокіновими препаратами, інгібіторами АПФ і статинами. Така стратегія особливо актуальна для пацієнтів, які мають фактори ризику ендотеліальної дисфункції, як-от артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння та діагностовані серцево-судинні захворювання, куріння [20-23].

Ураження ендотелію судин унаслідок гіперімунної реакції (ушкодження цитокинами та вільними радикалами) спричиняє розвиток системного фонового «тліючого» запалення в постковідний період [6].

Ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, що, своєю чергою, зумовлює тромбоутворення.

Імунна система поступово відновлюється після COVID-19; утім, стійка гіперзапальна відповідь

протягом >14 днів після зникнення гострих симптомів захворювання передбачає необхідність продовження медичного спостереження після виписки з лікарні.

Після перенесеної COVID-19 у пацієнтів унаслідок ураження ендотелію судин:

- на 25% підвищується ризик тромбоемболії;
 - виявляється вазоконстрикція.
- Унаслідок ураження міокарда:
- в постковідний період спостерігаються аритмії;
 - на 22% зростає ризик інфарктів;
 - спостерігаються порушення перфузії й ішемічні зміни в міокарді [9].

Вплив SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему

SARS-CoV-2 може впливати на серцево-судинну систему багатьма шляхами, але наразі не зовсім зрозуміло: вірус ускладнює вже наявні серцево-судинні захворювання (ССЗ) чи зумовлює розвиток нових. У пацієнтів із COVID-19 описано багато випадків захворювань серця, включаючи серцеву недостатність (особливо часто трапляється в госпіталізованих хворих) і кардіоміопатію. Припускають, що кардіоміопатія розвивається внаслідок прямих ефектів вірусу та/або токсичних ефектів цитокінів, які утворюються під час інфекції.

У багатьох хворих під час гострої фази COVID-19 розвивається протромботичний стан, який може спричинити тромбоемболію легеневої артерії, утворення внутрішньосерцевих тромбів і загострення ішемічної хвороби серця. На найбільший ризик негативних наслідків наражаються пацієнти із серцево-судинними факторами ризику – чоловіча стать, цукровий діабет, гіпертензія й ожиріння, наявні ССЗ [10].

Підходи до кардіологічної реабілітації в пацієнтів, які перенесли COVID-19, відповідно до Консенсусу Stanford Hall

• Кардіологічні ускладнення слід передбачати в усіх пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, незалежно від тяжкості перебігу. У таких пацієнтів необхідно визначити кардіологічні симптоми й потенційні порушення серцевої функції. За потреби потрібно звернутися за консультацією до фахівця та пройти поглиблене обстеження.

• Період спокою після перенесеного захворювання може знизити ризик постінфекційної серцевої недостатності та міокардиту.

• За наявності кардіологічної патології мають бути розроблені спеціальні персоналізовані програми реабілітації на основі оцінки наявних ускладнень, порушень і потреб пацієнта [5].

Системне запалення й ураження нервової системи

Китайські науковці встановили, що в осіб, які перенесли COVID-19, через 2 тиж після одужання концентрація цитокінів у сироватці крові (включаючи інтерлейкіни (ІЛ) 2, 4, 6, 17) була вищою порівняно з групою контролю, що вказує на продовження запального процесу після одужання [7, 8].

Системне гіперзапалення, пов'язане зі вродженим імунітетом (проковується зв'язуванням спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з експресувальними АПФ-2-клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією, ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) й активацією вродженого імунітету центральною нервовою системою (ЦНС), потенційно спричиняє розвиток ускладнень ЦНС, пов'язаних із SARS-CoV-2. Подальше ушкодження ендотелію периферичних судин через прямий ушкоджувальний вплив вірусної інфекції на ендотелій зумовлює ендотеліт і пригнічення ендотеліального АПФ-2.

Цитокіни, що виділяються при периферичному запаленні, можуть збільшувати проникність ГЕБ, забезпечуючи шлях вірусу до проникнення в мозок. Потрапляючи до ЦНС, SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити й мікроглію, активуючи каскад нейрозапалення та нейродегенерації за рахунок вивільнення фактора некрозу пухлини (ФНП), цитокінів та інших медіаторів запалення.

Крім того, є непрямі механізми залучення мозку:

- порушення регуляції цитокінів (доведено зв'язок прозапальних цитокінів, наприклад ІЛ-6 і ФНП, із розвитком енцефаліту на тлі синдрому цитокінового шторму);

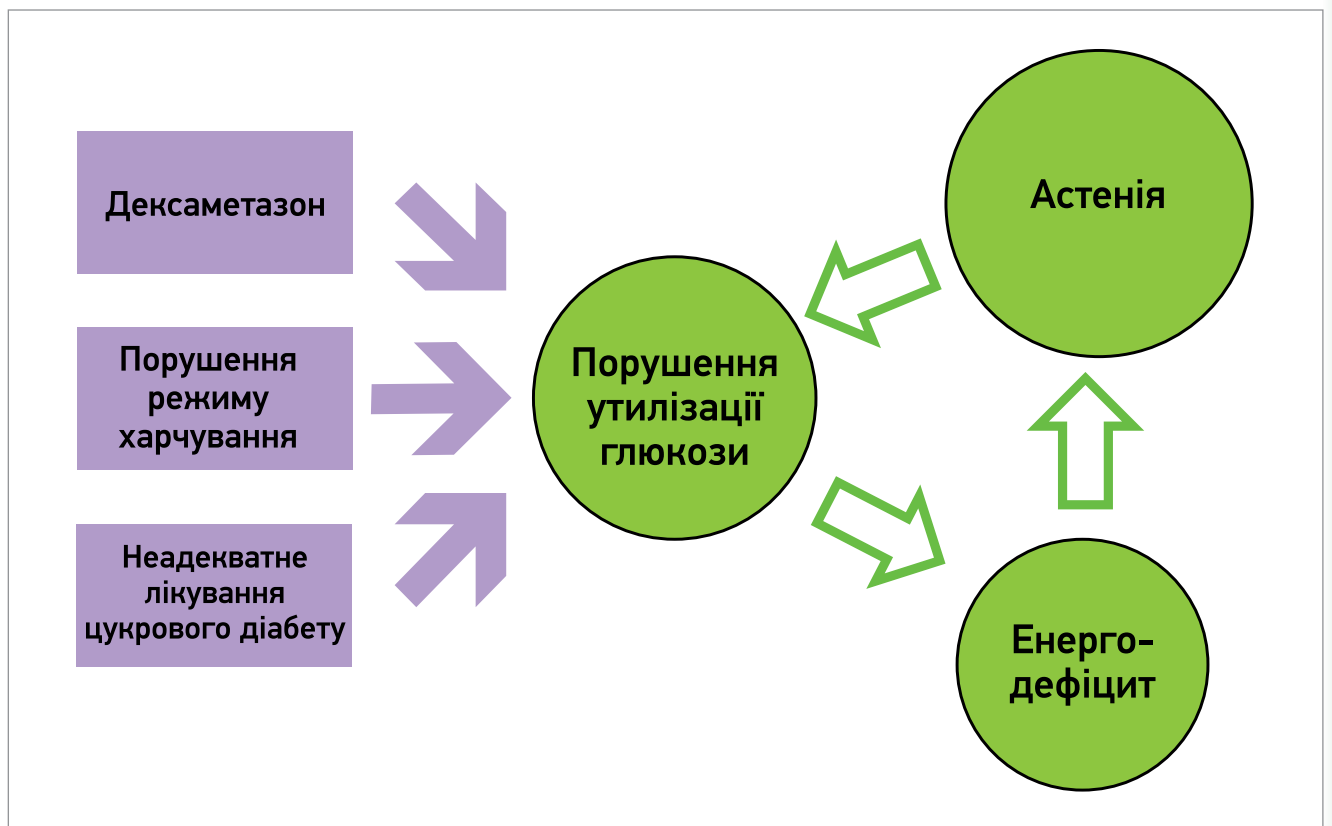


Рис. Механізми розвитку астеничного синдрому при COVID-19

- трансміграція периферичних імунних клітин за механізмом «троянського коня», що спричиняє нейрозапалення й вірус-індуковану невропатію;

- автоімунна агресія;

- гіпоксична травма внаслідок безпосереднього впливу вірусу на кардіореспіраторний центр. Гіпоксія головного мозку зумовлює активацію анаеробного метаболізму, наслідком чого є набряк мозку, зниження кровотоку, підвищення внутрішньочерепного тиску, розвиток нейропсихіатричних симптомів;

- тромботична мікроангіопатія зумовлює продукування антитіл проти кардіоліпіну, а отже, ушкодження мозку за участю антифосфоліпідних антитіл [11].

Астеничний синдром

У багатьох пацієнтів розвивається виражений астеничний синдром, який значно погіршує їхню якість життя й істотно знижує працездатність. У таких осіб може тривалий час зберігатися запалення низької інтенсивності в головному мозку, зниження припливу крові до мозку, автоімунне ушкодження мозку чи поєднання цих аномалій. Накопичення прозапальних цитокінів, які долають ГЕБ, у ЦНС може зумовити дисрегуляцію центральних структур і спричинити вегетативну дисфункцію (підвищена температура тіла, порушення циклу сну/неспання, когнітивні порушення, швидка втомлюваність) [3].

Найчастіше постковідний астеничний синдром проявляється психічними проблемами та загальним виснаженням пацієнта. Найпоширенішими проявами астенії при постковідному синдромі є:

- швидка втомлюваність;
- дратівлива слабкість (підвищена збудливість, яка швидко змінюється виснаженістю);
- афективна лабільність із рисами примхливості та невдоволення;
- сльозливість;
- розлади пам'яті.

Серед можливих причин розвитку астенії при постковідному синдромі називають:

- масивне медикаментозне навантаження під час терапії COVID-19 (зокрема, призначення дексаметазону, що має катаболічну спрямованість дії);
- тривалий і виснажливий перебіг захворювання з дихальною недостатністю та водно-електролітними розладами;
- супутні тяжкі та/або некомпенсовані системні захворювання, як-от цукровий діабет (рис.).

Основні напрями лікування при постковідному астеничному синдромі:

- оптимізація медикаментозного лікування та раннє скасування препаратів із катаболічною спрямованістю дії (дексаметазон);
- організація оптимального за кількістю та збалансованого за складом харчування;
- психологічна підтримка в родині та на роботі;
- виявлення та контроль водно-електролітних і метаболічних порушень;

- моніторинг і корекція порушень за наявності супутніх захворювань (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія);

- профілактика метаболічних розладів (кетоацидозу голодування та діабетичного кетоацидозу);

- покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту;

- ліквідація «тліючого» системного запалення.

Можливими напрямками лікування «тліючого» системного запалення є зменшення рівня цитокінів і медіаторів, проникності ГЕБ; корекція порушення ендотеліальної функції; підвищення ефективності власних антиоксидантних систем організму.

Варто враховувати, що COVID-19 може спричинити й серйозніші неврологічні порушення. На сьогодні отримано свідчення, що SARS-CoV-2 може бути залучений у розвиток енцефалопатії, енцефаліту, менінгіту, гострого дисемінованого енцефаломієліту, судомних нападів, інсульту, нейроімунних розладів (синдрому Гієна-Барре, полінейропатії, парезів, атаксії). Частими неврологічними симптомами, котрі супроводжують COVID-19, також є запаморочення, головний біль, порушення свідомості.

Оскільки ми все ще переживаємо пандемію та її наслідки, описувати повну клінічну картину постковідного неврологічного синдрому занадто рано. Проте опубліковані дані вже переконливо довели зростання кількості неврологічних порушень після перенесеної COVID-19, що зумовлює необхідність постійного неврологічного та когнітивного/афективного моніторингу всіх випадків COVID-19 (незалежно від ступеня тяжкості). Особливу увагу варто приділяти маркерам запалення в периферичній крові (співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, С-реактивний білок, D-димер, сироватковий феритин).

Глобальні клінічні реєстри з ретельним системним підходом до оцінки, ведення та звітності про пацієнтів, які перенесли COVID-19, допоможуть з'ясувати ключові клінічні особливості виникнення неврологічних ускладнень, а також визначити ефективність потенційних терапевтичних втручань найближчим часом [12].

Підходи до неврологічної реабілітації в пацієнтів, які перенесли COVID-19, відповідно до Консенсусу Stanford Hall

- Усіх пацієнтів, які перенесли COVID-19, слід обстежити на наявність будь-яких неврологічних симптомів, які можуть бути виявлені під час активної фази інфекції чи протягом декількох тижнів після COVID-19. Рекомендується скринінг на наявність когнітивних порушень для пацієнтів групи ризику (пацієнти після реанімації або із залишковими когнітивними порушеннями).

- Слід запевнити пацієнтів, що незначні неврологічні симптоми, як-от головний біль, запаморочення, втрата нюху чи смаку, а також сенсорні порушення, ймовірно,

Продовження на стор. 26.



Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації

Продовження. Початок на стор. 24.

покращатися при мінімальному лікарському втручанні, а неврологічні симптоми легкого та середнього ступеня тяжкості, ймовірно, будуть повністю нівельовані.

• Тяжкі симптоми потенційно можуть спричинити значні порушення, здатні суттєво вплинути на якість життя, тому для максимального одужання пацієнтам із помірними чи тяжкими неврологічними симптомами рекомендується мультидисциплінарна реабілітація в умовах стаціонару [5].

Пневмонія (ураження дихальної системи)

Оксидативний стрес має важливу роль у патогенезі COVID-19, посилюючи наслідки цитокинового шторму, згортання крові та гіпоксії, що зумовлює ушкодження тканин і органу недостатність. Вірус SARS-CoV-2 може порушувати рівновагу між ядерним фактором транскрипції NF-κB (бере участь в експресії цитокинів) і активацією Nrf2 (відповідає за експресію антиоксидантних ферментів). Передбачається, що існує перехресний зв'язок між цитокиновим штормом і оксидативним стресом. Ці порушення можуть відігравати важливу роль у вираженості симптомів у хворих на COVID-19. Отже, логічно представляти модель патогенезу коронавірусної інфекції з первинним ураженням легень і пізньою гематологічною, тканинною гіпоксемією (цитопатична гіпоксемія) та мітохондріальною дисфункцією через участь оксидативного стресу. Це підтверджується надійними експериментальними даними [13].

Основними ланками патоморфогенезу інтерстиціальної пневмонії при COVID-19 є дисрегуляторна активація моноцитарних фагоцитів, розвиток генералізованого тромбозу мікроциркуляторного русла, прогресивний внутрішньоальвеолярний та інтерстиціальний фіброз. У відповідь на проникнення вірусу SARS-CoV-2 в ексудативній і проліферативній стадіях переважають реакції Т-клітинного імунітету. У фібротичній стадії загальна кількість Т-лімфоцитів різко знижена, тоді як клітин гуморального імунітету не виявляють. Превалювання CD8⁺ Т-лімфоцитів-супресорів над CD4⁺ Т-лімфоцитами-хелперами, можливо, пов'язане з механізмами аутоімунного ураження.

Ушкодження легень унаслідок безпосереднього ураження коронавірусом і цитокінами ендотелію судин та альвеолярного комплексу (альвеолоцитів і міжальвеолярних перегородок; при цьому розвивається рентгенологічний симптом «матового скла») зумовлює розвиток інтерстиціальної пневмонії, активацію процесу фіброзоутворення, а також зниження функції легень.

Питання пато- та морфогенезу коронавірусної інфекції поглиблено вивчаються; зокрема, проводиться порівняльний аналіз морфологічних змін легеневої тканини пацієнтів, які померли в різні часові проміжки після появи перших клінічних симптомів захворювання. Аналіз макро- та мікроскопічних змін респіраторного тракту із застосуванням імуногістохімічних досліджень дав змогу оцінити стан легень пацієнтів у разі COVID-19 у 80 випадках, які закінчилися летально.

Виявлено особливості дифузного альвеолярного ушкодження, що дають змогу припустити 3 фази патоморфогенезу інтерстиціальної пневмонії при COVID-19:

- фульмінантна (до 10 діб; відповідає ексудативній і проліферативній стадіям ГРДС);
- персистувальна (11-20-та доба; відповідає проліферативній стадії ГРДС);
- фібротична (виявлена в пацієнтів, які померли на 21-45-ту добу; відповідає стадії організації ГРДС) [14].

Принципи легеневої реабілітації в пацієнтів, які перенесли COVID-19, відповідно до Консенсусу Stanford Hall

- Респіраторні ускладнення після COVID-19 можуть являти собою порушення й функціональні обмеження

певного ступеня вираженості, в т. ч. (але не тільки) через зниження дихальної функції.

• Рекомендується своєчасна первинна оцінка стану пацієнта, проведення котрої залежить від ступеня дисфункції, нормокапічної дихальної недостатності, фізичного та психічного стану пацієнта.

• На початковому етапі реабілітації слід розглянути виконання вправ низької інтенсивності, особливо для пацієнтів, які потребують кисневої терапії. Одночасно необхідно контролювати життєво важливі показники (частота серцевих скорочень, пульсоксиметрія, артеріальний тиск). Поступове збільшення фізичних навантажень має враховувати вираженість симптомів пацієнта [5].

У хворих, які перенесли COVID-19, метою респіраторної реабілітації є зменшення проявів задишки, полегшення занепокоєння та депресії, запобігання дихальній дисфункції, зниження частоти інвалідизації, збереження дихальної функції в максимальному обсязі, а також поліпшення якості життя.

Рекомендації з респіраторної реабілітації містять фізичні вправи:

- аеробні: ходьба, швидка ходьба, біг підтюпцем, плавання тощо, починаючи з низької інтенсивності, поступово збільшуючи інтенсивність і тривалість;
- силові тренування: прогресивні тренування з важкими навантаженнями;
- тренування дихання: за наявності задишки, хрипів, труднощів із відходженням мокротиння слід застосовувати тренувальні техніки дихання для покращення відходження мокротиння, режим дихання, включаючи регулювання ритму дихання, тренування активності грудної клітки та мобілізацію певних груп м'язів [15].

Звичайними симптомами в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 є дихальна недостатність, сухий кашель, задишка й аномалії легень при комп'ютерній томографії (помутніння та/або ущільнення у вигляді «матового скла»). Під час гострої фази переносимість фізичного навантаження не можна оцінювати за допомогою стандартних тестів (наприклад, тесту з 6-хвилинною ходьбою). Деякі пацієнти все ще потребують кисневої терапії чи мають респіраторні симптоми під час виписки. Подальше спостереження за станом респіраторної системи має вирішальне значення для оцінки функції легень, альвеолярно-артеріального газообміну та толерантності до фізичного навантаження в пацієнтів, які видужали від COVID-19. Про віддалені респіраторні ускладнення у хворих на COVID-19 наразі нічого не відомо [1].

Висновки

Пройдення гострої фази COVID-19 геть не означає повного одужання. Вірус SARS-CoV-2 здатен уражати багато типів клітин організму людини, що надалі визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень. Велике значення в патогенезі цих змін має фонове системне запалення як відлуння цитокинового шторму й оксидативного стресу, що спостерігалися під час спалаху хвороби. Саме тому після перенесення гострих симптомів COVID-19 потрібен обов'язковий моніторинг дихальної функції, кардіальних симптомів, стану нервової системи та психічних функцій, а також синдромно-патогенетичний підхід до реабілітації пацієнтів, спрямований насамперед на усунення системного фонового запалення, покращення ендотеліальної функції та зменшення проявів астенії.

Для максимального одужання пацієнтам із помірними чи тяжкими постковідними симптомами рекомендується мультидисциплінарна реабілітація в умовах стаціонару.

Література

1. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>.

2. Levison M.E. Commentary: what we know so far about post-COVID syndrome. <https://www.msmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/2017/post-covid-syndrome>.
3. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID "long haulers". Available at: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173>.
4. Carvalho-Schneider C. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Oct 5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052 [Epub ahead of print].
5. Barker-Davies R., O'Sullivan O., Senaratne K. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54: 949-959.
6. Varga Z., Flammer A., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395 (2): 1417-1418.
7. Hasichaolu, Zhang X., Li X. et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19. *Biomed. Res. Int.* 2020 Nov 26; 2020: 7570981.
8. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*. 2020; 214: 108393.
9. Коваленко С.В. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. № 13-14 (481-482), 2020 р.
10. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res.* 2020; 126: 1443-1455.
11. Najjar S., Najjar A., Chong D. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of Neuroinflammation*. 2020; 17: 231.
12. Wijeratne T. et al. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020; 419: 117179.
13. Cecchini R., Cecchini F. Medical Hypotheses. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. 2020; 143: 110102.
14. Забозлаєв Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий. Том 11, № 2 (2020): 21-37. <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/34849>.
15. Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Respiratory rehabilitation committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19 in adults. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43: E029.
16. Ferrario C., Jessup J., Chappell M. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005; 111: 2605-10.
17. Monteil V., Prado P., Hagelkrüys A. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020; published online in press. https://www.cell.com/pbassets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf (accessed April 17, 2020).
18. Flammer A., Anderson T., Celermajer D. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012; 126: 753-67.
19. Bonetti P., Lerman L., Lerman A. Endothelial dysfunction – a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscl. Throm. Vas.* 2003; 23: 168-75.
20. Anderson T., Meredith I., Yeung A., Frei B., Selwyn A., Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 488-93.
21. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Mattei P., Salvetti A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1998; 16: 447-56.
22. Flammer A., Sudano I., Hermann F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008; 117: 2262-69.
23. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002; 106: 2184-87.
24. Arbour N., Côté G., Lachance C., Tardieu M., Cashman N., Talbot P. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J. Virol.* 1999; 73: 3338-3350. doi: 10.1128/JVI.73.4.3338-3350.1999.
25. Arbour N., Ekané S., Côté G., Lachance C., Chagnon F., Tardieu M., Cashman N., Talbot P. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J. Virol.* 1999; 73: 3326-3337. doi: 10.1128/JVI.73.4.3326-3337.1999.
26. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Published: 18 December 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188.

Ефективність карантину й інших обмежувальних заходів для запобігання поширенню пандемії COVID-19: огляд Кокранівської бібліотеки

Систематичні огляди Кокранівської співпраці справедливо посідають верхню сходинку в піраміді доказової медицини. Попри те що з пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19) людство бореться лише рік, уже накопичено чималу доказову базу з діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. До уваги наших читачів пропонуємо серію дайджестів із найактуальніших оглядів, присвячених проблемі COVID-19. Розпочинаємо з теми карантину й інших обмежувальних заходів для запобігання поширенню пандемії COVID-19.

Карантин окремо чи в поєднанні з іншими заходами охорони здоров'я для контролю пандемії COVID-19

Метою цього огляду було оцінити ефективність карантину (окремо чи в поєднанні з іншими заходами) для контролю пандемії COVID-19, а саме таких епідеміологічних показників, як захворюваність, швидкість поширення, смертність і витрати. Під карантинном автори розуміли тимчасову ізоляцію осіб, які контактували з пацієнтами з підтвердженою чи підозрюваною COVID-19, прибули з країн зі спалахом захворювання чи проживають у регіонах із високим рівнем захворюваності. До аналізу включали спостережні дослідження різного дизайну та дослідження на основі математичних моделей, у тому числі з вивчення минулих спалахів SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) та MERS (Middle East Respiratory Syndrome).

Усього було знайдено 51 дослідження, котре відповідало критеріям включення. Через дуже відмінні методи оцінювання автори не змогли виконати метааналіз і провели тільки систематичний огляд. Ризик системної похибки був оцінений переважно як середній.

Автори з'ясували, що ізоляція людей, які перебували в контакті з особами з підтвердженою чи підозрюваною COVID-19, може запобігати від 44 до 96% випадків захворювання та від 31 до 76% смертей порівняно з відсутністю протиепідемічних заходів. Докази дуже низької якості свідчать: що раніше застосовувалися карантинні обмеження, то більшою була економія коштів. Поєднання з іншими протиепідемічними заходами, як-от закриття шкіл, обмеження поїздок і соціальне дистанціювання, демонструвало ще більшу ефективність (рис. 1).



Рис. 1. Ефективність карантинних заходів для контролю пандемії COVID-19

Загалом автори дійшли висновку, що карантин має важливе значення для зменшення захворюваності та смертності під час пандемії COVID-19, хоча й визнають невизначеність щодо величини ефекту. Для забезпечення максимальної ефективності важливими є дуже раннє запровадження карантину та його поєднання з іншими заходами охорони здоров'я.

Nussbaumer-Streit B. et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Issue 9. Art. No.: CD013574.

Ефективність заходів контролю, пов'язаних із подорожами, для стримування пандемії COVID-19

Перші випадки коронавірусної інфекції було зареєстровано наприкінці 2019 року в м. Ухані (Китай), але COVID-19 дуже швидко поширилася по всьому світу. Щоби стримати пандемію, більшість країн запровадили

заходи контролю, пов'язані з обмеженням міжнародних подорожей. Серед них були такі:

- повне закриття кордонів;
- часткове обмеження подорожей (наприклад, обмеження лише на авіаперевезення чи прибуття з певних країн);
- скринінг тих, хто в'їжджає та виїжджає (симптоми, ПЛР);
- карантин подорожніх (удомо чи у визначеному місці протягом певного часу після перетину кордону).

Метою огляду було оцінити ефективність цих заходів стосовно стримування пандемії COVID-19. До аналізу включали експериментальні, квазіекспериментальні, спостережні та модельні дослідження. Розглядали як випробування, проведені безпосередньо під час пандемії COVID-19, так і дослідження за часів спалахів SARS і MERS як непрямі докази.

Усього було відібрано 36 релевантних досліджень, у тому числі 25 щодо COVID-19. При цьому автори огляду висловлюють занепокоєння щодо високого ризику упередженості в обсерваційних дослідженнях, низької якості модельних досліджень і браку фактичних даних. Разом із тим, незважаючи на докази низької якості, певні висновки було зроблено.

З'ясувалося, що обмеження перетину кордонів на початку спалаху може забезпечити зменшення числа нових випадків захворювання на 26-90%, кількості «експортованих» й «імпорттованих» випадків захворювання на 70-81%, тривалості спалаху на 2-26 днів, ризику спалаху на 1-37%, а також зниження смертності. Скринінг осіб, які в'їжджають або виїжджають, продемонстрував затримку спалаху від 1 дня до 183 днів і зменшив частку заражених мандрівників у межах від 10 до 53% (рис. 2).

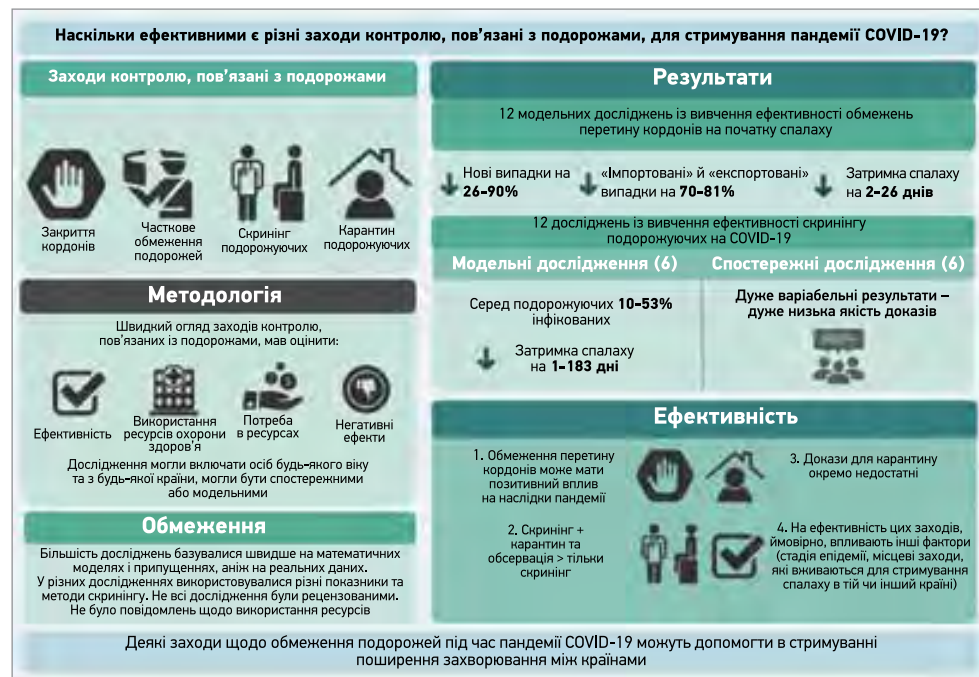


Рис. 2. Ефективність обмежень, пов'язаних із подорожами, для контролю пандемії COVID-19

Одне дослідження, що імітувало 14-денний карантин, показало зменшення кількості «імпорттованих» випадків захворювання, при цьому більше скорочення спостерігалось з підвищенням рівня дотримання карантину.

Автори визнають, що деякі заходи з обмеження подорожей під час пандемії COVID-19 усе ж можуть мати позитивний вплив на стримування поширення хвороби. Науковці зазначають, що обмеження на перетин кордону, ймовірно, є ефективнішим за скринінг подорожніх. Кращого результату можна досягти при поєднанні симптомного скринінгу осіб, які в'їжджають або виїжджають, із проведенням ПЛР і подальшим карантинном інфікованих.

Burns J. et al. Travel-related control measures to contain the COVID-19 pandemic: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Issue 9. Art. No.: CD013717.

Підготувала **Наталія Александрук**

К.О. Зупанець, д.фарм.н., професор, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Парадигма брендів і генериків: погляд клінічного фармацевта

Сучасна медико-фармацевтична галузь живе в епоху глобальних змін. Хоча зміни – це невід’ємна частина будь-якої сфери життя, саме фармацевтичний сектор у 2020 році був змушений швидко адаптуватися до нових умов, які поставила перед нами пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19). Підвищений попит на ліки та їх використання off-label, необхідність вакцинації, біоаналоги, незвична увага до виробів медичного призначення, інтернет-броні препаратів, вітамінний бум і періодичний дефіцит життєво важливих лікарських засобів – це перелік лише деяких труднощів, які переживає фармацевтичний сектор.

Загострилася низка давно наявних проблем, одна з яких – проблема вибору між оригінальним препаратом і генериком. З одного боку, повинні бути мінімізовані ризики для здоров’я, а з іншого – далеко не останню роль у прийнятті рішення відіграє економічний аспект. У чому особливості українського фармацевтичного ринку й чому проблема брендів і генериків настільки актуальна для нашої країни?

Україна є генериковою країною: 70% лікарських засобів імпортується, а сегмент препаратів вітчизняного виробництва становить менше чверті від загального обсягу ринку [1]. Вітчизняні виробники брендів намагаються пролонгувати патентний захист, що ускладнює вихід на ринок генеричних препаратів українського виробництва, а отже, пацієнти змушені переплачувати за ліки. Така ситуація склалася через недосконалість системи патентування препаратів, у тому числі практики отримання так званих вічнозелених патентів (evergreen patent) [2].

У США, коли кілька компаній-виробників продають один і той самий генерик, ринкова конкуренція зазвичай призводить до того, що його вартість приблизно на 85% нижча, ніж ціна на бренд [3]. В Україні ж багато світових брендів недоступні споживачеві й генеричні аналоги є єдиним можливим, хоча й дорогим вибором. Як відомо, 30% препаратів в Україні коштують дорожче, ніж у Європі [1]. Тоді як концепція генеричних лікарських засобів була широко впроваджена в інтересах суспільства, щоб пацієнти мали можливість купувати безпечні, ефективні, високоякісні альтернативи брендам за доступною ціною [4].

Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) промотує зазначену концепцію, віддаючи пріоритет так званим першим генерикам. «Перші генерики» – це препарати, котрі отримують своє перше схвалення FDA, що дає виробникові змогу продавати їх у США. FDA вважає, що «перші генерики» важливі для громадської охорони здоров’я, та приділяє першочергову увагу їх розгляду. Процедура схвалення «перших генеричних засобів» у FDA має назву ANDA (Generic Approval) і являє собою скорочене реєстраційне досьє нового препарату [5].

Згідно з вимогами, генерики мають характеризуватися фармацевтичною еквівалентністю, під якою мається на увазі виключно відповідність лікарській формі й технології вивільнення діючої речовини [6]. Активний фармацевтичний інгредієнт повинен бути ідентичний у брендовому та генеричному препаратах, а ось для допоміжних речовин FDA не вимагає 100% збігу, достатньо доказів їх безпеки для організму людини. Тож як такої повної фармацевтичної еквівалентності може й не бути. Чого ж очікувати від такого препарату на практиці? Чи буде в нього спостерігатися терапевтична еквівалентність із брендом?

Клінічний досвід і метадані свідчать, що відмінності все-таки трапляються. Дослідження з вивчення переходу з бренду на генерик, проведені в різних галузях (кардіологія, неврологія, психіатрія, трансплантологія), підтверджують наявну терапевтичну нееквівалентність фармацевтично еквівалентних препаратів [7]. Ці відмінності особливо помітні в окремих фармакологічних групах препаратів, зокрема при застосуванні проти-епілептичних лікарських засобів: 68% пацієнтів з епілепсією спостерігали різницю при переході з бренду на генерик, а у 20% відзначалися істотні проблеми, що не спостерігалися раніше [8]. Журнал на базі авторитетної видавничої платформи Elsevier у 2006 році опублікував статтю, в якій автор звертає особливу увагу на деякі важливі особливості досягнення терапевтичної еквівалентності проти-епілептичних засобів: для препаратів із вузьким терапевтичним індексом повинні бути скорочені загальноприйняті діапазони біодоступності, а допоміжні речовини та барвники, що використовуються в генериках, хоча й призначені бути інертними, можуть зумовлювати проблеми з біоеквівалентністю [9].

В останньому виданні Orange Book від березня 2020 року вказується: «Консерванти й інші допоміжні речовини можуть відрізнятися для деяких терапевтично еквівалентних препаратів. Ці відмінності не впливають на оцінку FDA терапевтичної еквівалентності, за винятком випадків, коли ці компоненти можуть чинити вплив на біоеквівалентність або шляхи введення» [10]. Інакше кажучи, проблема є, а шлях до її подолання – це повна фармацевтична

еквівалентність як активних, так і допоміжних речовин, підтверджена в дослідженнях біоеквівалентності.

Окремо розглядається сектор брендів і генериків рослинних препаратів. Як відомо, рослинні екстракти у складі фітопрепаратів, на відміну від синтетичних субстанцій, являють собою складну суміш біологічно активних речовин (БАР) лікарських рослин. Щоб їхній спектр і співвідношення у фітопрепаратах на основі одного й того самого ботанічного виду лікарської рослини від різних виробників збігалися, має бути дотримано набагато більше факторів, аніж під час виробництва хіміко-синтетичних препаратів, активний фармацевтичний інгредієнт яких представлений лише однією діючою молекулою. На біохімічний склад кінцевих екстрактів впливають такі ключові аспекти, як сорт (підвид) лікарської рослини, використовуваної для культивування; умови культивування; технологія сушки та заготівлі сировини; технологія екстракції та виробництва готової лікарської форми. Відомо, що в дикій природі, де збирається понад 80% лікарської рослинної сировини, будь-яка рослина має велику кількість сортів/підвидів зі значними коливаннями концентрації ключових БАР, які визначають їхні лікарські властивості. Крім того, на момент збору рослини перебувають на різних стадіях дозрівання, що також істотно позначається на біохімічному складі їхніх компонентів. Тому в разі використання дикорослої рослинної сировини неможливо домогтися ідентичності біохімічного профілю навіть між різними партіями сировини від одного й того самого виробника. Умови зростання лікарських рослин, час збору їх урожаю, умови сушіння також впливають на вміст ключових БАР і їхні пропорції. Іншою критичною проблемою, що ускладнює створення ідентичних фітопрепаратів від різних виробників, є дотримання технологій виробництва. Нині не існує загальноприйнятих методик приготування екстрактів для кожної лікарської рослини. Кожен виробник змушений використовувати власну технологію з огляду на технологічне оснащення виробництва. Відповідно, чинники екстракції в різних виробників (температура, концентрація екстрагента, тиск, швидкість потоку екстрагента, час кожного етапу екстракції тощо)

значно відрізняються. З цієї причини виробництво біофармацевтично ідентичного екстракту різними виробниками є важко здійсненним завданням навіть за умови використання однієї й тієї самої сировини. Отже, відтворення точної фітокопії іншим виробником на інших промислових потужностях абсолютно неможливо, тобто фітопрепарати в принципі не можуть мати генериків.

Яскравим прикладом значної відмінності готових фітопрепаратів на основі одних і тих самих ботанічних видів лікарських рослин є порівняння деяких фармакологічних властивостей (*in vitro*) препарату Канефрон® Н із вітчизняним лікарським засобом на основі компонентів розмарину, любистку та золототисячника. Аналогічні протизапальний і спазмолітичний ефекти досягалися двічі меншими концентраціями Канефрону Н порівняно з вітчизняним препаратом, незважаючи на те що початковий вміст рослинної лікарської сировини, згідно з документами, у двох препаратах був однаковим [11].

Проблема ідентичності лікарських властивостей фітопрепаратів ускладнюється ще й тим, що проведення досліджень біоеквівалентності нецільно, а порівняльні дослідження можливі тільки за умови, якщо порівнюються об’єкти, що мають однаковий статус, – наприклад, препарат із препаратом. Хоча іноді прецеденти все-таки трапляються: зокрема, при дослідженні дієтичної добавки як референтний лікарський засіб був обраний широко відомий фітоніринговий препарат Синупрет® екстракт [12]. Інтерпретація даних ефективності та безпеки в такому дизайні дослідження абсолютно неможлива. Фітоніринговий препарат, згідно з інструкцією, використовується за показаннями при певних захворюваннях, а дієтична добавка, що містить тільки деякі компоненти тих самих ботанічних видів, що й у препараті Синупрет®, є лише доповненням до раціону харчування та не має лікувальних властивостей.

На сьогодні серед рослинних лікарських засобів фітонірингові препарати компанії «Біонорика СЕ» є одними з небагатьох, які випускаються з точним і незмінним вмістом ключових БАР у кожній дозі препарату, а їхня ефективність доведена в повному циклі досліджень – від доклінічних до клінічних.



Катерина Зупанець

На першому етапі розроблення інноваційного фітопрепарату в Інституті хімії рослин у м. Інсбрук (Австрія) вивчають лікарські рослини: на біохімічному рівні виявляють БАР, які зумовлюють їхні лікувальні ефекти. Далі, на другому етапі, здійснюється пошук «ідеальної» лікарської рослини в дикій природі. Для цього проводиться біохімічний скринінг сотень дикорослих екземплярів цієї рослини з різних географічних районів. У результаті визначається екземпляр із рекордним вмістом раніше встановлених ключових БАР.

Після виявлення біохімічно ідеальної рослини проводиться третій етап – її вегетативне розмноження в лабораторних умовах, яке є одним із природних способів розмноження рослин. Так отримується власний пул лікарських рослин, адаптованих для культивування на плантаціях в оптимальних умовах. Кожна лікарська рослина на цій плантації є точною фітокопією ідеальної рослини, знайденої в дикій природі. Вони ідентичні одна одній за вмістом БАР, засіваються в один час і збираються на одній і тій самій стадії дозрівання.

Отже, «Біонорика СЕ» сама забезпечує себе сировиною, що радикально відрізняється від сировини, зібраної в дикій природі. Відрізняється, поперше, рекордним вмістом ключових БАР, а по-друге – незмінною їх концентрацією, мало залежною від партії та року врожаю. Можливі коливання їх рівня у фітоніринговій сировині вкрай малі, тоді як сировина з дикої природи може мати непередбачувані коливання БАР.

Четвертим етапом фітонірингу є виробництво. Традиційно екстракція проводиться так, як дозволяють технічне оснащення та технології виробника, проте «Біонорика СЕ» йде від зворотного: й обладнання, й технології розробляються з огляду на особливості БАР, які планується екстрагувати. Наприклад, для спеціального екстракту чебрецю у складі препарату Бронхипрет® використовується запатентована вакуумна камера для низькотемпературної екстракції та сушки. Вона дає змогу ефективно витягти всі важко розчинні речовини з рослинної сировини, уникнувши при цьому їх руйнування під дією кисню та температури. Такий підхід є дорожчим у виробництві, зате дає можливість отримувати екстракти з рекордним вмістом БАР незалежно від партії та року врожаю.


П'ятий етап фітонірингу – це всебічне вивчення безпеки (токсикологія) й ефективності лікарського препарату на всіх стадіях доклінічних і клінічних досліджень. Останні відповідають критеріям доказової медицини, тобто проводяться рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані випробування. Їх неможливо проводити з нестандартними фітопрепаратами, оскільки ті характеризуються значними коливаннями БАР у складі

від партії до партії й, відповідно, різної вираженості фармакологічними ефектами. Прикладами таких досліджень є: CanUti-7 [13], яке довело, що Канефрон® Н може бути безпечною альтернативою антибактеріальній терапії при гострому неускладненому циститі; e-Bro-1 та e-Bro-3 [14], котрі продемонстрували значну перевагу препарату Бронхипрет® над плацебо при гострому бронхіті; ARhSi-1, яке показало прискорення порівняно з плацебо на 3,8 дня ліквідації симптоматики гострого вірусного риносинуситу при застосуванні препарату Синупрет® екстракт [15].

Попри те що фітонірингові препарати мають широку доказову базу, проводяться дедалі нові й нові клінічні та доклінічні дослідження лікарських засобів із метою підтвердження їхньої ефективності, безпеки та пошуку нових властивостей [16-18]. Це дає підстави для включення таких рослинних лікарських засобів у сучасні протоколи лікування під власними міжнародними назвами спеціальних екстрактів BNO (EPOS, 2020).

Проблема терапевтичної та фармацевтичної еквівалентності брендів і генериків існує в усьому світі. Тому дуже важливо при виборі лікарського

препарату уточнювати рівень доказів. Інформацію про терапевтичну еквівалентність оригінальних і генеричних препаратів в Україні можна знайти в спеціалізованому медичному виданні «Rx Index® – Довідник еквівалентності лікарських засобів». Водночас у разі з лікарськими засобами рослинного походження потрібні наукові докази ефективності по кожному бренду окремо. Їх не можна автоматично екстраполювати на інші фітосиміляри на основі того самого ботанічного виду від інших виробників.

Список літератури знаходиться в редакції. 



Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт

4 - кратна концентрація*



усуває нежить¹



полегшує носове дихання²



запобігає ускладненням³

Лікування гострого риносинуситу⁴



корінь горечавки (Radix Gentiane)



квітки бузини (Flores Sambuci)



квітки первоцвіту з чашечкою (Flores Primulae cum Calycibus)



трава вербени (Herba Verbenae)



трава щавлю (Herba Rumicis)

Синупрет® екстракт. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). Спосіб застосування та дози: Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.

2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.

3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при ГРС від 11.02.2016 № 85

* Ø 720 мг застосованої рослинної сировини у Синупрет® екстракт відповідає 160 мг сухого екстракту у порівнянні з 156 мг рослинної сировини у Синупрет® форте.

**за результатами всеукраїнського маркетингового дослідження споживчих уподобань у партнерстві з дослідницькою організацією Ipsos Ukraine 2020.

Синупрет® екстракт. Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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



НОВИНИ FDA

FDA дозволило маркетинг першого препарату для запобігання супресії кісткового мозку в пацієнтів, яким проводиться хіміотерапія

12 лютого Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration, FDA) дозволило маркетинг препарату Косела/Cosela (трилацикліб), який є першим у своєму класі препаратом для зниження частоти зумовленого хіміотерапією пригнічення функції кісткового мозку в дорослих, які отримують певні види хіміотерапії за дрібноклітинного раку легень. Препарат може допомогти захистити клітини кісткового мозку від ушкоджень, спричинених хіміотерапією, шляхом пригнічення ферменту циклінозалежної кінази-4/6.

Препарати для хіміотерапії призначені для знищення ракових клітин, але також можуть ушкодити нормальні тканини. Кістковий мозок особливо чутливий до хіміотерапії; він утворює еритроцити, лейкоцити та тромбоцити, котрі транспортують кисень, борються з інфекцією та зупиняють кровотечу. При ушкодженні кістковий мозок виробляє менше цих клітин, що, крім інших проблем, зумовлює втому, підвищений ризик зараження та кровотечу. Косела може допомогти захистити нормальні клітини кісткового мозку від шкідливого впливу хіміотерапії.

Ефективність нового препарату оцінювали в трьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів із поширеним дрібноклітинним раком легень. У сукупності ці дослідження випадково розподілили 245 пацієнтів, яким перед хіміотерапією призначали інфузію препарату Косела чи плацебо. У всіх трьох дослідженнях у хворих, які отримували досліджуваний препарат, частота розвитку тяжкої нейтропенії порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо, була нижчою. Серед пацієнтів із тяжкою нейтропенією в осіб, які отримували Коселу, тривалість нейтропенії була коротшою, ніж у пацієнтів у групі плацебо.

Найчастіші побічні ефекти препарату – втома, низький рівень кальцію, калію та фосфатів у крові, підвищений рівень ферменту аспаратамінотрансферази, головний біль і пневмонія. Косела дістала статус проривної терапії за вищезазначеними показаннями та статус препарату пріоритетного розгляду.

Препарат виробляє компанія G1 Therapeutics Inc.

FDA розглянуло заявку на схвалення препарату для лікування рецидивної чи рефрактерної В-великоклітинної лімфоми

5 лютого FDA схвалено препарат Бріанзі/Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) як імунотерапію з використанням Т-клітин із химерними антигенними рецепторами (CAR) для лікування дорослих із рецидивною чи рефрактерною дифузно В-великоклітинною лімфомою (ДВВЛ), яким не допомогли щонайменше дві інші системні терапії.

Бріанзі належить до Т-клітинної терапії з використанням CAR і є третьою генною терапією, схваленою FDA для деяких типів негоджкінської лімфоми, включаючи ДВВЛ. «Це є наступним кроком у галузі генної терапії, котра швидко прогресує, що надає додатковий варіант лікування для дорослих із певними типами раку, котрі вражають кров, кістковий мозок і лімфатичні вузли. Генна та клітинна терапія перетворилася з перспективних концепцій на практичні схеми лікування раку», – вважає директор Центру оцінки та досліджень біологічних препаратів FDA Пітер Маркс (Peter Marks).

ДВВЛ – найпоширеніший тип негоджкінської лімфоми в дорослих. Негоджкінська лімфома – це рак, який розпочинається в певних клітинах імунної системи та може розвиватися швидко (агресивно) чи повільно. Приблизно 77 тис. нових випадків негоджкінської лімфоми діагностуються в США щороку, а ДВВЛ становить приблизно третину випадків.

Кожна доза Бріанзі – індивідуальне лікування, створене з використанням власних Т-клітин пацієнта для боротьби з лімфомою. Т-клітини пацієнта збираються й генетично модифікуються, щоби включити новий ген, який полегшує націлювання та знищення клітин лімфоми. Щойно клітини змінені, вони знову вводяться пацієнтові.

Схвалення було прийнято на підставі результатів дослідження за участю >250 пацієнтів із ДВВЛ. У ході випробування препарат виявився дієвим у 54% осіб, які досягли повної терапевтичної відповіді.

Лікування препаратом Бріанзі може спричинити тяжкі побічні ефекти. Маркування містить попередження про синдром вивільнення цитокінів, який є системною відповіддю на активацію та проліферацію CAR Т-клітин, зумовлюючи високу температуру, грипоподібні симптоми та неврологічну токсичність. Побічні ефекти зазвичай з'являються протягом перших 2 тиж після лікування. Через ризик неврологічної токсичності препарат схвалюється зі стратегією оцінки та зниженням ризику, що включає елементи для забезпечення безпечного використання. Крім того, FDA вимагає, щоб медичні установи, що видають Бріанзі, були спеціально сертифікованими. У рамках цієї сертифікації персонал, який бере участь у призначенні, видачі чи введенні препарату, має бути навчений розпізнаванню й управлінню ризиками.

Лікарський засіб виробляє компанія Juno Therapeutics Inc. – підрозділ компанії Bristol-Myers Squibb.

FDA санкціоновано маркетинг нового пристрою для зменшення хропіння та легкого обструктивного апное уві сні в пацієнтів віком від 18 років

5 лютого FDA санкціоновано продаж нового пристрою, призначеного для зменшення хропіння та легкого обструктивного апное уві сні (ОАС). На відміну від пристроїв, які використовуються під час сну пацієнтів, це є першим пристроєм, який використовується в режимі неспання та призначений для поліпшення роботи м'язів язика, що з часом може допомогти запобігти хропінню під час сну.

ОАС – поширене порушення сну, що може спричинити серйозні довгострокові наслідки. Це може статися, коли верхні дихальні шляхи неодноразово блокуються під час сну, зменшуючи або повністю зупиняючи потік повітря. Неліковане ОАС може зумовити серйозні ускладнення, як-от інфаркт міокарда, глаукома, діабет, рак, когнітивні та поведінкові розлади.

ОАС класифікується за кількістю апное (пауз у диханні), а також за кількістю гіпноное (періодів поверхневого дихання), котрі з'являються в середньому щогодини.

Цей показник (індекс апное-гіпноное, АНІ) вимірює ступінь тяжкості ОАС. Легке ОАС визначається як показник АНІ >5, але <15. eXciteOSA – це знімний пристрій стимуляції м'язів язика, що забезпечує нервово-м'язову стимуляцію язика з метою зменшення хропіння та легкого апное сну для пацієнтів віком >18 років.

Лікування проводиться щодня впродовж 20 хв/добу протягом 6 тиж (використовувати пристрій можна в будь-якому місці). Проте ця терапія протипоказана пацієнтам із кардіостимуляторами та зубними імплантатами, а також хворим з АНІ ≥15.

FDA оцінило безпеку й ефективність пристроїв eXciteOSA в 115 пацієнтів із хропінням, у т. ч. у 48 хворих із хропінням і легким апное уві сні. Усі пацієнти використовували пристрій упродовж 20 хв 1 р/день протягом 6 тиж. Ефективність пристрою оцінювали через 2 тиж після завершення терапії. Загалом частка тривалості сну з хропінням на рівні гучності >40 дБ знизилася більш ніж на 20% у 87 зі 115 пацієнтів. У підгрупі 48 хворих із хропінням і легким апное середній АНІ знизився на 48% у 41 із 48 пацієнтів. Найчастіше спостерігалися такі побічні ефекти, як слиновиділення, дискомфорт у ротовій порожнині, чутливість до пломб, металевий присмак і м'язовий спазм.

Пристрій виробляє компанія Signifier Medical Technologies, LLC.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

НОВИНИ ВООЗ

Всесвітня організація охорони здоров'я дозволила для використання в умовах надзвичайної ситуації та розподілу в рамках COVAX іще дві вакцини проти COVID-19

Метою створення COVAX було забезпечення глобального справедливого доступу до безпечних і ефективних вакцин проти коронавірусної хвороби (COVID-19). Механізм COVAX, що має найбільший у світі та динамічно адаптований портфель вакцин-кандидатів проти COVID-19, надає учасникам, які працюють на умовах самофінансування чи мають право на отримання підтримки через механізм зобов'язань щодо майбутніх закупівель COVAX за лінією GAVI, доступ до низки різних вакцин-кандидатів, які підходять для широкого діапазону ситуацій. Наразі можливість глобального запровадження вакцин для боротьби з мінливою пандемією є важливою як ніколи.

У світлі останніх новинних повідомлень, які стосуються попередніх даних про мінімальну ефективність вакцини AstraZeneca/Oxford у профілактиці легких і помірних форм COVID-19, зумовлених вірусним варіантом B.1.351, необхідно відзначити, що на сьогоднішній день первинний аналіз даних досліджень III фази, проведених за відсутності циркуляції цього варіанта вірусу, свідчить про те, що вакцина AstraZeneca/Oxford забезпечує захист від тяжкого перебігу хвороби, госпіталізації та смерті. У зв'язку з цим україні важливо оцінити ефективність вакцини для профілактики тяжкого перебігу хвороби, спричиненої варіантом B.1.351. Проведення додаткових досліджень також дасть змогу встановити, яка тимчасова схема вакцинації є оптимальною та як вона впливає на ефективність вакцини.

8 лютого відбулася нарада Стратегічної консультативної групи експертів (СКГЕ) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з імунізації, де розглядалися накопичені фактичні дані про вакцину AstraZeneca/Oxford, у т. ч. нові дані щодо її ефективності проти варіантів вірусу. Рекомендації групи з використання препарату AstraZeneca доопрацьовуються й будуть представлені Генеральному директору ВООЗ.

Хоча нова інформація про ефективність вакцини AstraZeneca/Oxford проти варіанта B.1.351 була отримана під час обмеженого за обсягом дослідження, в якому брали участь особи, котрі піддаються низькому ризику, а також використовувалися неоптимізовані з погляду імуногенності міждозові інтервали, ці результати ще раз свідчать про те, що ми повинні робити все від нас залежне для стримування циркуляції вірусу, запобігання випадкам інфікування й обмеження можливостей для еволюції SARS-CoV-2, що зумовлює мутації, котрі можуть знижувати ефективність наявних вакцин.

У випадку вакцини AstraZeneca/Oxford COVAX підписав попередні угоди про її закупівлю з компанією AstraZeneca й Інститутом сироваток Індії й оприлюднив плани щодо розподілу майже 350 млн доз у першій половині року. У цьому місяці ми очікуємо на рішення ВООЗ щодо можливості включення названої вакцини до переліку продукції, схваленої для використання в умовах надзвичайної ситуації, а також на рекомендації СКГЕ з їх оптимального використання.

15 лютого ВООЗ внесла два варіанти вакцини для профілактики COVID-19 компанії AstraZeneca й Оксфордського університету до переліку продукції, допущеної для закупівлі в умовах надзвичайної ситуації, а отже, дозволила застосування цих вакцин у глобальному масштабі в рамках COVAX. Вакцини виробляються компанією AstraZeneca-SKBio (Республіка Корея) й Інститутом сироваток Індії. Внесення вакцин проти COVID-19 до списку продукції, рекомендованої ВООЗ для закупівлі в умовах надзвичайної ситуації, проводиться після оцінки їхньої якості, безпеки й ефективності та є необхідною умовою для їх поставки за лінією механізму COVAX. Це також дає країнам змогу прискорити власний процес реєстрації, ввезення та застосування вакцин проти COVID-19.

СКГЕ рекомендувала щепити вакциною осіб різного віку (з 18 років). Розробка компанії AstraZeneca й Оксфордського університету є вакциною на основі вірусного вектора ChAdOx1-S (рекомбінантного); вона проводиться на декількох підприємствах, а також у Республіці Корея й Індії. Установлена ефективність ChAdOx1-S становить 63,09%; завдяки легко здійсненним вимогам до зберігання вакцини вона підходить для застосування в країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Коаліція CEPI оголосила про надання фінансування на проведення додаткових клінічних досліджень із метою оптимізації та розширення застосування наявних вакцин, у т. ч. передбачають підбір і використання комбінацій різних вакцин, потенційно здатних підвищувати якість й інтенсивність імунної відповіді. Такі дослідження були би корисні для вироблення найкращих способів застосування наявних вакцин, у т. ч. вакцини AstraZeneca/Oxford.

Наразі ВООЗ уживає заходів щодо підвищення ефективності наявного механізму відстеження й оцінки варіантів вірусу, котрі можуть впливати на склад вакцин, і розширює сферу дії цього механізму для вироблення рекомендацій щодо необхідності корегування вакцин для виробників і країн.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала **Ольга Татаренко**



Діагностика спадкового ангіоневротичного набряку в Україні: складний шлях поневірянь тривалістю в десятки років

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне потенційно загрозливе для життя захворювання, що характеризується нападами шкірного та підслизового набряку. Патолофізіологічним підґрунтям САН є абсолютний або відносний дефіцит білка-інгібітора С1-естерази (С1-інгібітора) через мутацію гена SERPING1. Унаслідок цих змін спостерігається відсутність гальмування природної активації системи комплементу та калікреїн-кінінової системи, що й зумовлює інтенсивний набряк шкіри та слизових оболонок.

Поширеність САН у популяції становить 1:50 000, тобто в Україні кількість таких пацієнтів у перерахунку на 42 млн населення має становити приблизно 840 осіб. Реальна кількість установлених діагнозів САН не перевищує півсотні. Невелика частка пацієнтів із діагностованим САН у нашій країні є наслідком низької настороженості та недостатньої обізнаності лікарів щодо цього питання, а також низької доступності лабораторного дослідження (його виконують одиничні приватні лабораторії). Тривала затримка зі встановленням діагнозу супроводжується проблемою неефективного лікування нападів і може спричинити розвиток небезпечних загострень, що зумовлює суттєве зниження якості життя пацієнтів. Навіть у розвинених європейських країнах затримка встановлення діагнозу при САН перевищує 10 років. Окремо постає питання адекватності терапії та прихильності до неї навіть у разі правильно встановленого діагнозу.

Розглянемо докладніше, з якими проблемами та труднощами доводиться стикатися українським пацієнтам (як до, так і після встановлення діагнозу САН), на реальних прикладах. Для цього скористаємося результатами опитування 10 хворих із САН із різних регіонів України, котрим зрештою було встановлено правильний діагноз. Спробуємо провести докладний поетапний опис початку клінічних проявів захворювання, його прогресування до тяжких нападів, оцінимо ставлення пацієнтів до свого захворювання, труднощі, з якими доводиться стикатися хворим, а також їхнє ставлення до якості надання медичної допомоги. Також спробуємо передати висловлювання самих пацієнтів, які найвлучніше демонструють їхні переживання та ставлення до свого стану. Зрештою це дасть змогу визначити основні прогалини в діагностиці САН і спробувати знайти шляхи їх вирішення.

Шлях пацієнта із САН

Етап 1. Дебют захворювання

Перші ознаки захворювання в більшості опитаних виявилися в ранньому дитинстві. Декілька пацієнтів дізналися про перші напади зі слів батьків.

Особливості першого нападу:

- вік: 3-5 років, рідше – 12-15 років;
- локалізація: найчастіше спостерігався набряк кінцівок або черевної порожнини, рідше – виражений набряк обличчя.

Перше сприйняття захворювання було неоднозначним:

- зазвичай перший набряк зумовлював занепокоєння, проте не сприймався як серйозна проблема;
- ♦ набряк кінцівок сприймається як наслідок забою, укусу комахи чи підозри на перелом;
- ♦ набряк черевної порожнини пов'язують переважно з отруєнням, кишковою колькою, наявністю гельмінтів;
- ♦ набряк обличчя пояснюють як прояв алергічної реакції;
- у більшості випадків аналогія із захворюванням родича із САН відсутня. Здебільшого на момент першого нападу родичі з цим захворюванням не знали про свій діагноз і його спадковий характер.

Медична допомога:

- дії пацієнтів за первинного прояву САН залежали насамперед від інтенсивності нападу;
- ♦ багато пацієнтів зазначили, що при первинному прояві САН не зверталися до лікаря;
- ♦ за високої інтенсивності нападу пацієнти підтверджували звернення до фахівця залежно від локалізації (гастроентеролог, хірург, педіатр, алерголог); також характерним було отримання симптоматичного лікування без вираженого ефекту: наприклад, батьки пацієнта, в якого вперше розвинувся набряк руки, запідозрили травму й тому зверталися до хірурга; в іншому випадку дорослі вирішили, що їхню дитину вкусила комаха, й не зверталися по медичну допомогу взагалі.

Етап 2. Розвиток захворювання

Більшість хворих зазначили, що після першого загострення САН напади стали регулярними.

Особливості подальших нападів:

- частота нападів є індивідуальною: частіше – не менш як 1 р/міс, рідше – 1 раз на декілька місяців. У поодиноких випадках напади траплялися декілька разів на місяць і навіть щотижня;
- локалізація нападів зазвичай зберігається;
- інтенсивність нападів є стабільною, тяжкі загострення трапляються рідко.

Сприйняття захворювання – проблема стає вираженою:

- при порівнянні характеру нападів у багатьох випадках прослідковується аналогія із захворюванням родича. Цей факт, з одного боку, засмучує, підвищує страху щодо прогресування захворювання, можливих ризиків, з іншого боку, приклад родича демонструє, що напади часто минають без втручання лікаря, тому по медичну допомогу звертатися необов'язково;
- пацієнти часто сприймають захворювання як індивідуальну особливість організму;
- деякі пацієнти зауважили, що на початковому етапі перебігу захворювання набряк черевної порожнини сприймався як гастроентерологічна проблема.

Медична допомога:

- більшість пацієнтів зверталися до медичних закладів за консультацією (до гастроентеролога, алерголога, терапевта) та проходили комплексне обстеження. Основні припущення: набряк Квінке, алергія невизначеного походження, гастроентерологічна проблема (синдром подразненого кишечника) тощо (рис. 1);

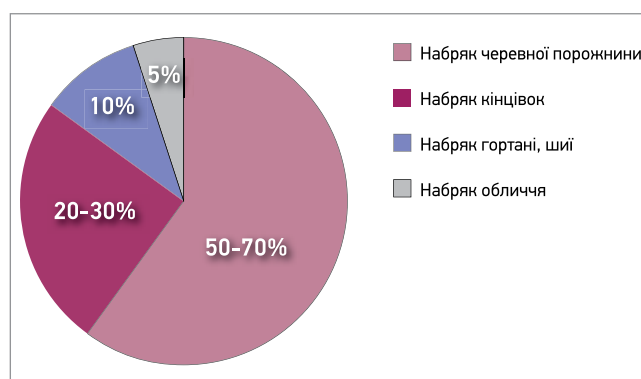


Рис. 1. Локалізація нападів

- акцент на лікуванні алергії: введення антигістамінних препаратів, преднізолону, дексаметазону. Ефект у кращому випадку був мінімальним;

- у разі тяжких нападів (набряк черевної порожнини, гортані), коли була необхідна екстрена медична допомога, пацієнти викликали швидку;
- в поодиноких випадках при загостреннях у легкій формі до лікарів не зверталися;
- фактором, який знижував мотивацію до звернення по медичну допомогу, був негативний досвід родича із САН, який демонстрував відсутність обізнаності лікарів, а також низьку ефективність лікування.

Етап 3. Різне прогресування захворювання

Більшість опитаних відзначили певний сплеск/ посилення симптоматики захворювання в підлітковому періоді чи в студентські роки (до 25 років), що пацієнти пов'язують із такими обставинами: підвищений стрес, дозрівання організму, зміна способу життя, травмування тощо.

Особливості подальших нападів:

- критичний період – пацієнти відзначають зміну перебігу захворювання; в деяких випадках вони точно називають провокувальний фактор (стрес, забій тканин, різка зміна температури тощо);
- спостерігаються почастищення нападів, тяжчий їх перебіг (інтенсивність болю, тривалість нападу). Траплялися випадки госпіталізації до реанімаційного відділення;
- багато пацієнтів зауважили, що вперше стикнулися з набряком гортані, шиї, геніталій, спини, кульшових суглобів.

Сприйняття захворювання – посилення страху за своє життя:

- пацієнти відзначають, що навчилися жити з нападами, розуміють їх розвиток; набряк кінцівок і черевної порожнини стають рутинним явищем (окрім гострих випадків). Зазвичай хворі просто вичікують, коли мине виражена фаза загострення;
- водночас поява нападів нової локалізації та погіршення загального стану, крім фізичних страждань, формують супутній депресивний фон – хвороба прогресує, не піддається контролю, а точний діагноз так і не встановлено;
- пріоритетні діагнози – набряк Квінке, алергія, синдром подразненого кишечника тощо.

Медична допомога:

- звернення по медичну допомогу частіше спостерігається винятково в разі тяжких нападів (пацієнти схильні вичікувати до останнього) з локалізацією набряку в черевній порожнині, гортані, шиї;
- причина – недовіра, зумовлена попереднім негативним досвідом лікування:
- ♦ нерозуміння лікарями симптоматики, відсутність чітких дій;
- ♦ попередній досвід неефективного лікування, страх хірургічного втручання (наприклад, помилкова діагностика нападу апендициту);
- водночас погіршення стану стимулює до активації пошуку кваліфікованого фахівця – алерголога, імунолога, отоларинголога. Був один випадок звернення до іноземних фахівців.

Етап 4. Встановлення діагнозу

Серед респондентів шлях до встановлення правильного діагнозу частіше був тривалим – САН діагностували пацієнтам у віці 30-40 років,

Продовження на стор. 32.

Діагностика спадкового ангіоневротичного набряку в Україні: складний шлях поневірянь тривалістю в десятки років

Продовження. Початок на стор. 31.

рідше – у 18-22 роки. Опитані пацієнти зазначають, що налагоджений маршрут для проходження діагностики САН відсутній. Зазвичай перенаправлення на діагностику до кваліфікованого фахівця мало випадковий характер. Кожен пацієнт має свою історію:

- найчастіше перенаправлення здійснював алерголог, імунолог або отоларинголог, до якого пацієнт потрапляв із гострим нападом. За оцінкою пацієнтів, припущення діагнозу САН насамперед було характерним для фахівців молодого віку;

- рідше – рекомендація цілеспрямованого звернення до Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка, де працює фахівець, який має найбільший досвід діагностики та лікування пацієнтів із САН в Україні (переважно випадковими особами: знайомі чули про цього лікаря, родичі прочитали в пресі тощо);

- одинична рекомендація алерголога зі Львова пройти дослідження на дефіцит С1-інгібітора в Польщі для підтвердження діагнозу.

Після рекомендації звернутися до ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» для підтвердження діагнозу деякі пацієнти не зробили цього відразу, адже після самостійного вивчення інформації щодо захворювання та його невиліковності не бачили сенсу це робити.

Зрештою пацієнти потрапляли на прийом до експерта в ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», більшість із них пройшли дослідження на недостатність С1-інгібітора в приватній лабораторії з головним офісом у м. Києві (зразки крові проходили дослідження в Німеччині).

Поінформованість щодо діагнозу САН зумовлює в пацієнтів неоднозначне ставлення, даючи змогу виокремити як позитивні, так і негативні його моменти.

Позитивні моменти:

- встановлення правильного діагнозу дає розуміння специфіки захворювання та почуття визначеності;
- формує серйозніше ставлення до захворювання, більше побоювань щодо можливих ризиків, а отже, стимулює підвищену увагу до провокувальних чинників, які можливо контролювати;
- наявність виписки про діагноз, необхідних рекомендацій дає змогу корегувати лікування під час гострих нападів;
- пацієнт відчуває підтримку;
- пацієнт розуміє, що його випадок не є унікальним.

Негативні моменти:

- пацієнтам психологічно складно сприймати свій діагноз – невиліковне спадкове захворювання. Зазвичай до встановлення діагнозу була присутня надія про можливе лікування та «зникнення нападів»:

- насамперед засмучує відсутність ефективного лікування та профілактики нападів;
- спадковий характер захворювання свідчить про ризики для всієї родини, переживання за родичів (насамперед за дітей);
- формування почуття безвиході;
- для частки пацієнтів висока вартість дослідження на дефіцит С1-інгібітора була бар'єром для перевірки всієї родини.

Етап 5. Життя пацієнта із САН

Більшість опитаних відзначають високу частоту появи загострень, постійний страх перед новими нападами; також характерним було загальне пригнічення психоемоційного стану.

Особливості нападів:

- інтервали між нападами є індивідуальними в усіх пацієнтів. Часто спостерігався непрогнозований прояв загострення захворювання (крім механічного впливу та нестабільного психоемоційного стану). Для багатьох нападів властивим був характер несподіванки:

«Загострення йдуть по колу, я не знаю, що їх провокує, що діє, нічого не допомагає»;

- тривалість нападу – 3-5 діб.

Сприйняття захворювання:

- незважаючи на те що пацієнти говорять про прийняття захворювання (*«я навчився з цим жити»*), страх нових нападів і страх вчинення дій, які можуть спровокувати напад САН, є досить вираженими:

- насамперед пацієнтів лякає набряк гортані (в т. ч. шиї, обличчя), а також пов'язані з ним ризики удушшення, набряк черевної порожнини та пов'язані з ним гострі прояви больових відчуттів:

«Сильні напади набряку гортані 1 раз на 3-4 міс; це дуже часто, це лякає»;

- за можливості пацієнти намагаються не звертати уваги на легкі та середньотяжкі набряки кінцівок, вважають їх менш небезпечними. У разі зниження інтенсивності болю при набряку черевної порожнини також повертаються до роботи та домашніх справ;

- психологічно:

- частка пацієнтів відзначили депресивність, пригнічення, невпевненість, відчай, відчуття своєї неповноцінності;

- під час нападів – замкнутість, небажання ні з ким спілкуватися та нікого бачити.

Медична допомога – характерна обережність:

- звернення по медичну допомогу відбувається переважно в екстрених випадках. Пацієнти намагаються максимально перечекати гостру фазу, сподіваючись, що набряк спаде самостійно:

«Коли стався набряк горла, я чекав поки він мине самостійно; всю ніч я сидів, розумів, що в лікарні мені проведуть трахеостомію, а я цього не хотів»;

«За будь-якого хірургічного втручання згодом ця зона схильна до нападів набряку»;

- в поодиноких випадках відзначено, що під час виклику швидкої медичної допомоги причиною

звернення був набряк Квінке як діагноз, зрозумілий широкому колу лікарів;

- за потреби консультації чи допомоги пацієнти частіше зверталися до закріпленого лікаря.

Життя пацієнта із САН: прояви

На сьогодні у відсотковому співвідношенні (згідно із суб'єктивною оцінкою) найчастіше в анамнезі трапляються набряк черевної порожнини та/або кінцівок (більш як половина випадків). Однак найбільше побоювання спричиняє набряк гортані, а також шиї, обличчя, котрі можуть спровокувати проблеми з диханням. Для пацієнтів із САН характерне життя через призму захворювання: діагноз зачіпає всі життєві аспекти, потрібен постійний контроль за всіма сферами діяльності, існують значні обмеження, якість життя драматично знижена (рис. 2).

Особливості симптоматики:

- набряк черевної порожнини – характерний глибокий наростальний, можливо, переймоподібний біль, у гострій фазі – гострий біль, блювання/нудота, зниження тиску, холодні руки та ноги, запаморочення, можливі непритомність, згодом (через 5-6 год) біль поступово минає.

Відзначені на тлі набряку черевної порожнини поодинокі випадки пароксизмальної тахікардії.

Найчастіше пацієнту під час нападу доводиться перебувати в ліжку;

- набряк кінцівок – свербіж, натяг тканин, больові відчуття, *«рука розпухала так, що тріскалася шкіра»*, неможливість взутися за набряку ступні;

- набряк гортані, шиї – відчуття здавлювання гортані, збільшення язичка, утруднення дихання, мови, ризик задухи;

- набряк обличчя – відчуття жару, головний біль.

Медична допомога:

- досвід госпіталізації до медичного закладу при загостренні захворювання мали всі опитані пацієнти;

- реанімаційної допомоги потребували більшість пацієнтів (від 2 до 40 разів на момент опитування) при гострому набряку гортані чи черевної порожнини;

- досвід оперативного втручання при загостренні захворювання в опитаних відсутній. Рідше проводилася процедура трахеостомії;

- варто згадати про випадки, коли був неправильно діагностований напад апендициту, непротримності кишечника; необхідними були зусилля родичів для відміни непотрібної операції;

- формування недовіри до лікарів підвищує страх звернення до медичного закладу за таких нападів:

«Хірург запідозрив апендицит, мама ледве вмовила його почекати до ранку, а вранці набряк минув самостійно».

Можливості протидії захворюванню

Незважаючи на часто несподіваний прояв нападів, пацієнти намагаються відстежувати можливі причини. Самоконтроль є основним засобом профілактики нападів САН. Частка пацієнтів зауважила, що веде спеціальний щоденник із фіксацією нападів для простежування можливих закономірностей.

Можливі профілактичні заходи на сьогодні:

- найпоширенішими є зниження механічного впливу, відмова від виконання дій, які потребують зусиль, зниження ризику ударів тощо;

- за можливості – зниження кількості стресових ситуацій, переживань; слід вибудувати емоційно стійкий фон, контролювати емоції (як негативні, так і позитивні);

- увага до харчування, дотримання дієти.

Акцент на індивідуальній непереносимості лактози – при обмеженні споживання молочних продуктів у деяких пацієнтів знизилася кількість і тяжкість набряків черевної порожнини;

- декілька пацієнтів повідомили про відгук на амінокапронову та транексамову кислоти, тому застосовують препарати для профілактики й лікування нападів (перед і під час поїздки, у переддень важливих подій, за появи перших ознак набряку);

- утім, можливі заходи є малоефективними, незначно знижують загальну кількість нападів, проводяться швидше для заспокоєння (*«хоч щось роблю»*);



Рис. 2. САН: вплив на життєві аспекти пацієнта

• за суб'єктивною оцінкою опитаних пацієнтів рівень контролю захворювання виявився вкрай низьким – більшість визначило як 1-2 бали за 5-бальною шкалою, де 1 бал – повна відсутність контролю, 5 балів – повний контроль захворювання.

Підходи до лікування

На час проведення опитування в арсеналі лікування пацієнтів із САН в Україні були наявні препарати та засоби, котрі не демонструють вираженого ефекту при цьому захворюванні (амінокапронова та транексамова кислоти) чи характеризуються ризиком побічних ефектів (андрогени). Із патогенетичної заміної терапії доступна лише дефіцитна й небезпечна в плані ризику контамінації свіжозаморожена плазма. Багато пацієнтів узагалі не приймають жодних препаратів для лікування та профілактики.

Сучасні підходи до лікування САН:

✓ більшість опитаних поінформовано про сучасні й ефективні методи лікування САН. Найчастіше пацієнти дізнаються про препарати від закріпленого лікаря, в групі пацієнтів із САН, рідше – самостійне ознайомлення на міжнародному сайті, присвяченому САН;

✓ частка пацієнтів (особливо з тяжким перебігом захворювання) мала одиничний досвід застосування сучасних препаратів при тяжкому загостренні.

Переваги сучасного лікування з точки зору пацієнтів:

- » цілеспрямована дія;
- » висока ефективність;
- » швидкий ефект;
- » можливість ефективної профілактики, що дає змогу вести звичний спосіб життя;
- » ефект препарату перевірений досвідом.

Недоліками сучасного лікування є недоступність терапії для українського пацієнта, побоювання, що препарати мають індивідуальну дію та вибірковий ефект.

Бар'єрів для застосування сучасної терапії не виявлено: пацієнти демонструють готовність використання нових препаратів для лікування

та профілактики набряку. Зрозумілою перевагою є нечасте постійне підшкірне профілактичне введення препарату, що може дати змогу ефективного запобігання нападам.

Проблемні точки в наданні медичної допомоги:

- » відсутність знань про захворювання в більшості лікарів, до яких потрапляє пацієнт із САН;
- » пацієнти свідомо намагаються мінімізувати свої звернення до медичного закладу, терплять до критичного моменту. Причини:
 - ♦ розуміння відсутності ефективних засобів допомоги в лікарні, в більшості випадків – відсутність знань про захворювання в лікарні;

♦ необхідність пояснювати специфіку свого захворювання та заходи, котрих потрібно вжити для зниження набряку;

» незнання специфіки захворювання лікарями зумовлює втрату часу, що є критичним при гострому нападі. Часто доводиться надавати виписки, залучати закріпленого лікаря для проведення необхідних маніпуляцій;

» пацієнти відзначають, що більшу консультативну допомогу вони отримують від інших хворих, а не від медичних працівників.

ВИСНОВКИ

Отже, шлях пацієнта із САН від моменту появи перших проявів захворювання до встановлення правильного діагнозу є складним і непередбачуваним. Це захворювання є рідкісним; із ним лікарю майже ніколи не доводиться стикатися, тому при першому контакті з таким пацієнтом він взагалі не розуміє, з чим має справу.

У більшості випадків лікарі загальної практики за наявності вираженого набряку кінцівок або іншої локалізації спрямовують хворого на консультацію до алерголога, де хворий має шанс почути свій діагноз. Однак алерголог зазвичай сприймає клініку САН за набряк Квінке, призначаючи лікування, ефективне для гістамін-опосередкованого набряку. У результаті пацієнт отримує неадекватну та неефективну терапію, котра не зумовить купірування набряку та не змінить частоти нападів. Хворий не бачить сенсу продовжувати таке лікування та звертатися по медичну допомогу, а отже, потрапляє в глухий кут.

Підвищення обізнаності лікарів різних спеціальностей щодо такого захворювання, як САН, може бути найефективнішим і найдієвішим способом його вчасної діагностики та призначення адекватного лікування.

Зрештою пацієнт продовжує перебувати наодинці з нападами САН, очікуючи, коли вони минуть самостійно. Ситуація може змінитися тоді, коли з'являється гострий виражений набряк черевної порожнини гортані чи ший; в такому випадку доводиться викликати швидку та госпіталізуватися до реанімаційного відділення (всі опитані пацієнти мали досвід перебування в реанімаційному відділенні від 2 до 40 разів (через вищезазначені причини) на момент опитування). Проте (зі слів пацієнтів) ані лікарі швидкої допомоги, ані реаніматологи не запідозрили САН. Реаніматологи здійснювали стандартні процедури та геть не мали інформації щодо цього захворювання.

Підвищення обізнаності реаніматологів і лікарів невідкладних станів із проявами САН – іще один шанс установити правильний діагноз і надати ефективну невідкладну допомогу.

Під час встановлення діагнозу САН можливості пацієнта значно розширюються, адже він має змогу отримувати адекватну інформацію про своє захворювання в спеціаліста, з Інтернет-ресурсів або за допомогою пацієнтських організацій. Сьогодні групи для пацієнтів із САН є в соціальних мережах. Наразі в Україні вже доступне лікування САН за державною програмою, що дає змогу запобігти появі нападів і вчасно купірувати їх у разі виникнення та дає надію хворим на покращення їхнього життя.



Про аспекти діагностики та надання допомоги українським пацієнтам ми попросили розповісти **провідного алерголога, спеціаліста із САН, кандидата медичних наук Людмилу Валеріївну Забродську (Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ).**

Що являє собою САН і в чому його небезпека?

– САН є рідкісним захворюванням спадкового характеру, котре проявляється набряком підшкірних або підслизових тканин із переважною локалізацією в ділянці обличчя, губ, статевих органів, кінцівок, а також у дихальній і травній системах. Однією з найважливіших проблем, асоційованих із САН, є напади набряку гортані, оскільки вони загрожують життю пацієнта. Лікарі недостатньо обізнані з цією патологією, більшість із них узагалі не знають про існування такої нозологічної одиниці. Саме тому набряк майже завжди розцінюють як прояв алергії, призначаючи для лікування антигістамінні препарати. Зрозуміло, що це майже не дає ефекту та викликає в пацієнтів лише розчарування.

Чому важливо вчасно діагностувати САН?

– Встановлення правильного діагнозу надзвичайно важливе, оскільки летальність серед пацієнтів, які знають про свій діагноз САН, у рази менша, ніж серед осіб, яким не було його встановлено. Крім того, встановлення діагнозу САН дає можливість дообстежити пацієнта та з'ясувати ситуацію щодо його родичів, які ще не мали симптомів захворювання. Знати про наявність САН дуже важливо, адже нерідко трапляються випадки тяжкого набряку вже в дебюті клінічних проявів захворювання. Оскільки захворювання є спадковим, актуальним залишається обстеження найближчих родичів пацієнта (дітей, братів і сестер).

Як підтверджують діагноз САН? Чи доступна лабораторна діагностика в Україні?

– Наразі в нашій країні немає референтних лабораторій, які проводили би необхідні дослідження відповідно до діагностичних протоколів – визначення С4 компонентів комплементу, концентрацію й активність С1-інгібітора в крові. В Україні лише дві лабораторії проводять забір крові та відправляють відібрані зразки на дослідження за кордон.

Як забезпечується лікування пацієнтів із САН?

– Пацієнт із діагностованим САН має стати на облік у головних міських чи обласних імунологів, які подають заявку до МОЗ України щодо забезпечення С1-інгібітором людини. Далі цей препарат постачається в реанімаційні відділення певних медичних закладів, де пацієнти із загрозливим для життя набряком гортані можуть отримати невідкладну допомогу. Слід зазначити, що можливість отримувати висококовартісний препарат пацієнти мають завдяки кропіткій і наполегливій роботі Громадської організації (ГО) «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» і ГО «Рідкісні імунні захворювання». Саме вони протягом кількох років діяльності домоглися

спочатку реєстрації препарату С1-інгібітора людини в Україні, а надалі – забезпечення ним пацієнтів за рахунок держави.



Про досягнення та подальші плани ми попросили розповісти **засновницю та президента ГО «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» Олену Костянтинівну Микал.**

– Тривалий час пацієнтів із САН держава просто не помічала. Незважаючи на те що напади набряку є загрозливим для життя станом, препаратів із доведеною ефективністю (С1-інгібітор людини) в нашій країні донедавна взагалі не було зареєстровано. Пацієнти залишалися наодинці зі своєю проблемою й навіть у разі правильно встановленого діагнозу надавати дієву допомогу за нападу САН було просто нічим.

Метою створення нашої ГО було висвітлити та донести проблеми пацієнтів із САН до представників влади й отримати доступ до сучасного лікування цього захворювання. Перші спроби зареєструвати ГО були здійснені ще в далекому 2005 році, проте тоді бюрократичні перепони завадили це зробити.

Тільки в березні 2017 року після певних законодавчих змін вдалося офіційно зареєструвати ГО «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк», після чого з'явилися можливості захищати інтереси пацієнтів із САН на державному рівні.

Важливим досягненням була державна реєстрація С1-інгібітора людини – єдиного ефективного препарату для лікування гострого набряку в осіб із САН. Починаючи з 2020 року цей препарат закуповується державним коштом і розподіляється до медичних закладів, де пацієнти можуть отримати невідкладну допомогу в разі розвитку тяжкого набряку. Це надзвичайно важливо для порятунку життя пацієнтів і запобігання зайвим оперативним втручанням.

Пацієнти, розуміючи, що можуть за необхідності отримати ефективну медичну допомогу, почуваються більш захищеними та позбавляються постійного страху за своє життя. Втім, такі хворі залишаються постійно прив'язаними до місця проживання, змушені відмовляти собі в поїздках і подорожах. Окрім того, не завжди є можливість вчасно дістатися до потрібного медичного закладу, особливо коли пацієнт мешкає в сільській місцевості. Тому наразі гостро стоїть питання індивідуального забезпечення препаратом С1-інгібітора людини. За необхідності пацієнт зможе сам увести препарат або це можуть зробити його найближчі родичі. Пацієнту бажано мати два флакони лікарського засобу на руках. Саме в такий спосіб вирішується питання забезпечення осіб із САН препаратами порятунку.

Окремо стоїть питання покращення діагностики САН. Сьогодні в нашій країні немає лабораторії, котра виконувала би необхідні дослідження. У нас є лише лабораторія, що проводить забір крові та направляє отримані зразки до Німеччини. Відсутність необхідних діагностичних потужностей утруднює виявлення осіб із САН. Це є однією з важливих причин низького рівня діагностики зазначеної патології.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна».
VV-MEDMAT-40291

Фітотерапія — альтернатива антибіотикам у лікуванні неускладненого гострого циститу в жінок

14-15 листопада 2020 р. під час Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків відбувся третій Міжнародний конгрес «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!». У заході взяли участь провідні експерти з різних країн, які розглянули проблему зниження ефективності антибіотиків і нові підходи в боротьбі з антибіотикорезистентністю.



Почесний член Міжнародного товариства хіміотерапії, професор кафедри урології Мюнхенського технічного університету Курт Набер представив доповідь на тему «Чи завжди потрібні антибіотики в терапії

гострих неускладнених циститів у жінок?». У своєму виступі спікер докладно розглянув питання застосування інших класів препаратів для лікування неускладнених інфекцій сечових шляхів (ІСШ) і роль такої терапії в зниженні антибіотикорезистентності.

ІСШ, беззаперечно, є тягарем для суспільства та належать до найпоширеніших інфекційних захворювань бактеріальної природи, що уражають здебільшого жінок. У половини осіб жіночої статі протягом життя можливий розвиток принаймні 1 випадку ІСШ. Близько 30% жінок, у яких виникають такі інфекції, – молодого віку (<26 років). Приблизно у 20-30% дорослих жінок, які в анамнезі мали ІСШ, виникають рецидиви захворювання (>3 випадки ІСШ на рік або >2 випадки на півроку). Варто зазначити, що статеві контакти є найімовірнішою причиною 30% усіх випадків ІСШ у жінок, які живуть статевим життям.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урології (2019), гострий неускладнений цистит класифікують як гостру, спорадичну чи рецидивну інфекцію нижніх сечовивідних шляхів, яка виникає в невагітних жінок передменопаузального віку за відсутності даних щодо відповідних анатомічних і функціональних порушень із боку сечовивідних шляхів або супутніх захворювань. Рецидивними ІСШ слід вважати за наявності >2 епізодів неускладнених або ускладнених ІСШ, які супроводжуються симптомами протягом 6 міс, або >3 епізодів, які супроводжуються симптомами протягом 1 року. До факторів ризику, що збільшують сприйнятливості до розвитку рецидивних ІСШ, належать:

- поведінкові: статеві зносини, застосування діафрагми чи сперміцидних засобів, нещодавнє застосування антибіотиків;
- загальні: ІСШ в анамнезі, цукровий діабет, дефіцит естрогенів;
- урогенітальні: нетримання сечі, обструкція сечовивідних шляхів, дисфункція сфінктера сечового міхура, урологічні хірургічні втручання.

Встановлення діагнозу неускладненої ІСШ ґрунтується на ретельному зборі анамнезу: виявленні факту рецидивних ІСШ і факторів ризику захворювання. Важливими також є наявність характерних симптомів (полакіурія, імперативні

позиви до сечовипускання, дизурія) та дані фізикального обстеження (огляд статевих органів, біль у надлобковій ділянці, біль у боці). З метою діагностики доцільним також є загальний аналіз сечі з використанням тест-смужок, проточної цитометрії чи мікроскопії осаду сечі. Проведення посіву сечі є необхідним лише в разі рецидивних ІСШ через високу ймовірність резистентної флори. Варто підкреслити, що близько 20% жінок із симптомами циститу мали негативний результат посіву. Хоча S. Heytens і співавт. (2017) у своєму дослідженні провели кількісну полімеразно-ланцюгову реакцію на наявність *Escherichia coli* та *Staphylococcus saprophyticus* і встановили, що майже всі жінки з типовими симптомами з боку сечовивідних шляхів і «негативними» результатами посіву мають інфекцію, спричинену патогенами *E. coli*. Саме тому діагноз циститу може встановлюватися клінічно на підставі виявлення конкретних симптомів і результатів коректного діагностичного підходу.

Згідно з оновленими 2017 р. Німецькими клінічними настановами щодо епідеміології, діагностики, лікування, профілактики та ведення хворих на неускладнені ІСШ, у дорослих діагноз гострого циститу, що базується на клінічних критеріях, може з високою ймовірністю (чутливість – 94,7%, специфічність – 82,4%) встановлюватися із застосуванням валідованої анкети ACSS (Acute Cystitis Symptom Score). Зокрема, за допомогою останньої здійснюється оцінка тяжкості симптомів і перебігу захворювання. Крім того, цей інструмент може застосовуватися для спостереження за перебігом циститу в динаміці та для контролю ефективності лікування.

На сьогодні добре відомим є той факт, що між збільшенням застосування антибіотиків і стійкістю до них існує тісний зв'язок. На жаль, у сучасних умовах більшість випадків гострого неускладненого циститу в жінок супроводжується призначенням антибіотикотерапії. Як наслідок, резистентність уропатогенів зростає з кожним днем у глобальному масштабі. З огляду на вищезазначене виникає запитання щодо можливостей застосування інших класів препаратів у лікуванні неускладненої ІСШ, зокрема гострого циститу.

Нині накопичено велику кількість даних, які підтверджують те, що симптоматична терапія може бути такою самою ефективною в зменшенні симптомів захворювання та запобіганні повторним випадкам неускладненої ІСШ, як і лікування антибіотиками. Зокрема, цікавими виявилися результати рандомізованого контрольованого дослідження, в якому порівнювалися ефективність і безпека ібупрофену (400 мг 3 р/добу протягом 3 днів) і антибактеріального препарату фосфоміцину трометамолу (3 г одноразово) в разі неускладнених ІСШ у жінок віком 18-65 років. Було виявлено, що в групі хворих, які приймали ібупрофен, порівняно з групою, що одержувала фосфоміцину трометамол, спостерігалися дещо менш виражене полегшення симптоматики й вища частота розвитку пієлонефриту, проте кількість додаткового призначення антибіотиків була значно нижчою. Крім того, прийом антибіотиків

значно частіше супроводжувався розвитком небажаних побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту (Gágior I. et al., 2015). Варто відзначити й результати дослідження J. Bleidorn і співавт. (2016), у якому лікування без антибіотиків не мало негативного впливу на частоту виникнення рецидивних ІСШ або пієлонефриту через понад 4 тиж після початку терапії. З огляду на це, симптоматичне лікування та відмова від застосування антибіотиків можуть призначатися в разі гострого неускладненого циститу, що проявляється легкими чи помірно вираженими симптомами. Проте під час прийняття рішень щодо оптимальної тактики лікування слід урахувати й уподобання пацієнта (Kranz J. et al., 2018).

Останніми роками в урологічній практиці дедалі більшої популярності набуває терапія рослинними препаратами. Серед таких на особливу увагу заслуговує фітопрепарат Канефрон® Н («Біонорика СЕ», Німеччина). Цей лікарський засіб являє собою фіксовану та стандартизовану комбінацію трьох лікарських рослинних компонентів – трави золототисячника, кореня любистку й листя розмарину. Складові препарату мають діуретичні, спазмолітичні, протизапальні, антиоксидантні та нефропротекторні властивості. Крім того, Канефрон® Н значно зменшує адгезивну здатність уропатогенів до уротелію. Слід зауважити, що ефективність препарату в лікуванні неускладнених ІСШ підтверджена низкою досліджень. Зокрема, результати випробування D. Ivanov і співавт. (2015) продемонстрували високу безпеку й ефективність монотерапії препаратом Канефрон® Н у лікуванні неускладненої ІСШ (цистити).


Наведений факт став поштовхом для вивчення можливостей застосування рослинних лікарських засобів як альтернативи антибіотикам у лікуванні та профілактиці неускладнених ІСШ. Було проведено міжнародне багатоцентрове рандомізоване дослідження з подвійним плацебо-контролем ІІ фази, де порівнювалася ефективність застосування препарату Канефрон® Н і фосфоміцину трометамолу в разі неускладнених ІСШ (Wagenlehner F.M. et al., 2018). Згідно з отриманими результатами, за ефективністю Канефрон® Н не поступався фосфоміцину трометамолу: зниження вираженості основних симптомів згідно з ACSS було зіставним в обох групах (на другому візиті результати виявилися кращими у хворих, які отримували фосфоміцину трометамол, але до третього візиту ефективність лікарських засобів обох груп виявилася аналогічною). Крім того, між групами препарату Канефрон® Н і фосфоміцину трометамолу не було виявлено виражених відмінностей щодо частоти розвитку небажаних побічних ефектів або показників безпеки. Проте слід зазначити, що в групі препарату Канефрон® Н було зареєстровано менше випадків шлунково-кишкових розладів. Окрім того, частота розвитку пієлонефриту в групі препарату Канефрон® Н була незначно вищою порівняно з групою фосфоміцину трометамолу – 1,5 та 0,3% відповідно.

Отже, в лікуванні неускладнених ІСШ фітопрепарат Канефрон® Н є реальною альтернативою антибіотикам. Така терапія має низку переваг, адже супроводжується меншою частотою розвитку небажаних побічних реакцій, а також дає змогу запобігти формуванню та поширенню резистентних штамів мікроорганізмів.

Підготувала Лілія Нестеровська







Нове дослідження ІІІ фази: Канефрон® Н як монотерапія в лікуванні гострих неускладнених циститів

Результати клінічного дослідження*:
Канефрон® Н (BNO 1045) по ефективності порівнянний з лікуванням антибіотиками

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

Канефрон® Н
Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі орально: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження неменшої ефективності фази ІІІ Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159/00049368. ЕРБ 2018 вкр.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.Л. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі орально:** Р.Л. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).
ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.



РАЕНОМ

івабрадин

КЕРУВАННЯ ПУЛЬСОМ

Впевненість у контролі
ЧСС при стабільній
стенокардії та ХСН

- ♥ **СКОРОЧУЄ КІЛЬКІСТЬ
ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ НА 36%¹**
- ♥ **ЗНИЖУЄ ЧАСТОТУ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НА 30%¹**
- ♥ **ЗНИЖУЄ РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ
УСКЛАДНЕНЬ НА 24%¹**



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раєном

Склад: діюча речовина: івабрадин (у формі івабрадину гідроброміду). 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 5 мг або 7,5 мг. **Фармако-терапевтична група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ С01Е В17. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Раєном показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 ударів на хвилину (уд/хв). Препарат слід призначати: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування β -блокаторів; або у комбінації з β -блокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β -блокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною хронічною серцевою недостатністю, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд/хв. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин; частота серцевих скорочень у стані спокою < 70 уд/хв до початку лікування; кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда; тяжка артеріальна гіпотензія ($< 90/50$ мм рт. ст.); тяжка печінкова недостатність; синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; нестабільна або гостра серцева недостатність; залежність від штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму); нестабільна стенокардія; АВ-блокада III ступеня; комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати — похідні азолу (кетоназол, ітраконазол), макролідні антибіотики (klarитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»); одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів СYP3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати; період вагітності або годування груддю, репродуктивний вік у жінок, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину — зорові феномени (фосфени) та брадикардія є дозозалежними та зумовлені фармакологічною дією препарату. **Спосіб застосування та дози.** Залежно від необхідної дози слід призначати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які містять 5 мг або 7,5 мг івабрадину. Раєном призначають дорослим. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гедеон Ріхтер Румунія А.Т. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/17512/01/01(02) від 16.08.2019. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1820 від 16.08.2019.

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

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52.
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



GEDEON RICHTER

Івабрадин: нові горизонти в лікуванні стабільної ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності

Частота серцевих скорочень (ЧСС) є потужним предиктором смертності в здорових осіб, пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та хронічною серцевою недостатністю (ХСН). У численних епідеміологічних дослідженнях було продемонстровано зв'язок між підвищеною ЧСС й основними факторами кардіоваскулярного ризику, зокрема атеросклерозом, шлуночковими аритміями та дисфункцією лівого шлуночка. При стабільній стенокардії підвищена ЧСС є незалежним фактором ризику ішемічних коронарних подій, кардіоваскулярної смерті й раптової серцевої смерті, при ХСН – незалежним фактором ризику смерті від усіх причин, кардіоваскулярної смерті та госпіталізації через погіршення СН. Івабрадин – інгібітор I₁-каналів, перший препарат у своєму класі, що вибірково знижує ЧСС і в такий спосіб забезпечує полегшення симптомів, зниження ризику кардіоваскулярних подій і покращення якості життя пацієнтів.

Характеристика івабрадину

Івабрадин – специфічний ЧСС-знижувальний препарат із селективною дією на пейсмейкерну активність синоатріального вузла серця. Івабрадин чинить вибірково вплив на синоатріальний вузол, не змінюючи час проведення імпульсів за внутрішньопередсердним, передсердно-шлуночковим і внутрішньошлуночковим провідними шляхами. На відміну від інших засобів, які зменшують ЧСС, івабрадин зберігає скоротливість міокарда (не має негативного інотропного ефекту) й діастолічну функцію та при цьому не впливає на електрофізіологічні параметри, метаболізм ліпідів і вуглеводів. Важливо, що івабрадин не знижує артеріальний тиск і не змінює периферичний судинний опір.

Головною фармакологічною особливістю івабрадину є його здатність дозозалежно знижувати ЧСС. У разі призначення препарату в рекомендованих дозах ступінь зниження ЧСС залежить від її вихідної величини та становить 10-15 уд./хв у спокої та при фізичному навантаженні.

Клінічне застосування івабрадину

Перші дослідження івабрадину були спрямовані на вивчення його здатності знижувати кількість нападів стенокардії в пацієнтів з ІХС. У дослідженні INITIATIVE було показано, що івабрадин і бета-блокатор (ББ) атенолол однаковою мірою знижують ЧСС і кількість нападів стенокардії порівняно з вихідним показником. При цьому переносимість фізичного навантаження в перерахунок на зниження ЧСС на 1 уд./хв була вдвічі кращою на тлі прийому івабрадину.

Різний механізм дії івабрадину та ББ дає змогу комбінувати їх й отримувати адитивний ефект щодо запобігання нападам стенокардії та розвитку небажаних ефектів. Зокрема, в дослідженні ASSOCIATE додавання івабрадину до атенололу в пацієнтів зі стабільною стенокардією значно покращувало переносимість фізичних навантажень (рис. 1).

Ефективність івабрадину при стабільній стенокардії була підтверджена в широкій популяції пацієнтів у реальній

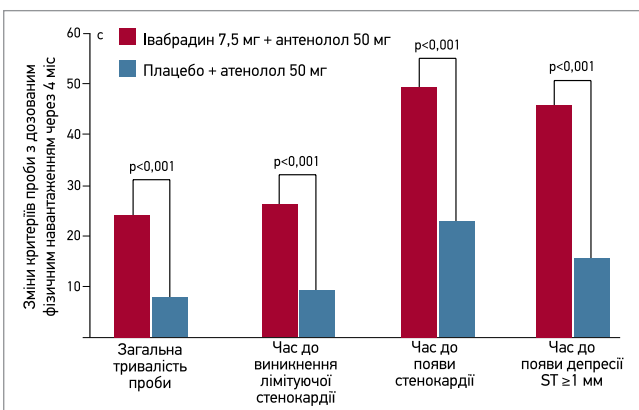


Рис. 1. Дослідження ASSOCIATE: івабрадин підвищує ефективність терапії пацієнтів, які вже отримують ББ

клінічній практиці (дослідження REDUCTION) незалежно від тяжкості стенокардії та наявності супутніх захворювань.

Вплив івабрадину на кардіоваскулярну смертність

Вимірювання ЧСС є важливою складовою обстеження пацієнтів з ІХС та ХСН, і підвищена ЧСС має розглядатися в такому самому світлі, як й інші фактори ризику, як-от артеріальна гіпертензія, куріння, кардіальна дисфункція чи цукровий діабет. Підвищена ЧСС (>60 уд./хв) чинить прямі негативні ефекти не лише на ішемію міокарда, а й на прогресування атеросклерозу, шлуночкові аритмії та функцію лівого шлуночка. Івабрадин як селективний ЧСС-знижувальний препарат може застосовуватися в монотерапії (якщо ББ протипоказані чи погано переносяться) чи в комбінації з ББ із метою зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності.

Івабрадин продемонстрував здатність покращувати кардіальні наслідки при стабільній ІХС і систолічній дисфункції лівого шлуночка в пацієнтів із ЧСС ≥70 уд./хв. У масштабному дослідженні BEAUTIFUL (n=10917) у пацієнтів із вихідною ЧСС ≥70 уд./хв івабрадин забезпечив зниження ризику фатального й нефатального інфаркту міокарда на 36%, потреби в реваскуляризації – на 30%, частоти госпіталізації з приводу інфаркту міокарда чи нестабільної стенокардії – на 20% (рис. 2).

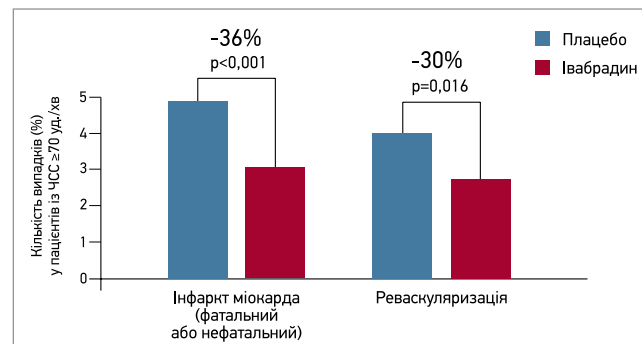


Рис. 2. Дослідження BEAUTIFUL: івабрадин знижує частоту інфаркту міокарда та реваскуляризації

У дослідженні SHIFT івабрадин продемонстрував здатність покращувати серцево-судинні наслідки в тяжкій категорії кардіологічних хворих – у пацієнтів із ХСН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Призначення івабрадину на додаток до стандартної терапії (пацієнти отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), ББ, діуретики, антагоністи альдостерону) забезпечило зниження ризику кардіоваскулярної смерті та госпіталізації з приводу прогресування СН на 18% (p<0,0001). Покращення результатів при лікуванні івабрадином стало помітним уже через 3 міс від початку терапії та підтримувалося протягом усього дослідження в усіх підгрупах пацієнтів незалежно від віку, статі, етіології ХСН, вихідного класу за NYHA, наявності супутнього діабету або артеріальної гіпертензії. Аналіз вторинних кінцевих точок показав сильну тенденцію до зниження

загальної смертності на 10% (p=0,092), значне зниження смертності від СН на 26% (p=0,014) і значне зниження госпіталізації через погіршення СН на 26% (p<0,0001) (рис. 3). У цьому дослідженні брадикардія була причиною відміни івабрадину лише в 1% пацієнтів; це є надзвичайно низьким показником з огляду на те, що 89% хворих отримували ББ.

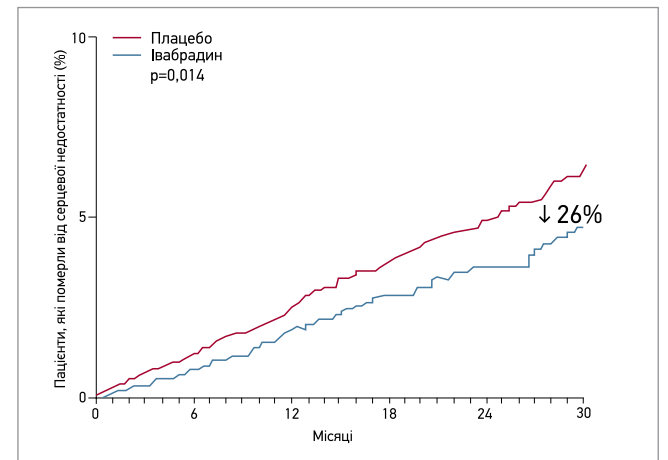


Рис. 3. Дослідження SHIFT: івабрадин знижує смертність від серцевої недостатності

Нові перспективи застосування івабрадину

Івабрадин може значно зменшувати симптоми в пацієнтів із невідповідною синусовою тахікардією. У нещодавньому дослідженні практично всі пацієнти з надмірною автономною активністю синусового вузла не мали симптомів на тлі терапії івабрадином; натомість більшість хворих, які не отримували препарат, страждали від симптомів (Kaczmarek K. et al., 2020).

У дослідженні W. Wu та співавт. (2019) вивчали ефективність раннього призначення івабрадину при вперше діагностованій гострій СН і супутній синусовій тахікардії в пацієнтів із запальною ревматичною хворобою. Лікування івабрадином супроводжувалося зниженням ЧСС у середньому зі 118 до 83 уд./хв, значним покращенням фракції викиду лівого шлуночка, зниженням рівня мозкового натрійуретичного пептиду та покращенням середньої оцінки за класифікацією NYHA (з 3,5 до 2,3) після 2 тиж терапії. Ці результати свідчать, що в пацієнтів з уперше діагностованою гострою СН раннє призначення івабрадину є безпечним і може покращувати серцеву функцію.

Висновки

- Підвищена ЧСС у спокої є фактором ризику кардіоваскулярних подій як у загальній популяції, так і в пацієнтів з ІХС та ХСН.
- Івабрадин селективно й дозозалежно знижує ЧСС, зберігаючи скоротливу здатність міокарда й діастолічну функцію, не змінює електрофізіологічні параметри, артеріальний тиск і периферичний опір судин, не чинить негативного впливу на метаболізм вуглеводів і ліпідів.
- У масштабних клінічних дослідженнях за участю пацієнтів зі стабільною стенокардією та ХСН доведено здатність івабрадину зменшувати симптоми, покращувати якість життя та позитивно впливати на прогноз захворювання за сприятливого профілю безпеки й переносимості.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами статті: Gammone M., Riccioni G., D'Orazio N. Ivabradine: a new frontier in the treatment of stable coronary artery disease and chronic heart failure. Clin. Ter. 2020; 171 (5): e449-453.

Підготував Олександр Гладкий

ДОВІДКА «ЗУ»

«Гедеон Ріхтер», починаючи з 1954 року, – одна з перших зарубіжних фармацевтичних компаній, препарати котрої стали доступні широкому верствам населення України та фахівцям охорони здоров'я в їхній повсякденній практиці. Віднедавна в Україні представлено препарат Раеном – івабрадин виробництва «Гедеон Ріхтер».

Зареєстрованими показаннями для призначення лікарського засобу Раеном є:

- симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії в дорослих пацієнтів із нормальним синусовим

ритмом і ЧСС ≥70 уд./хв у монотерапії (за наявності протипоказань чи обмеження до застосування ББ) або в комбінації з ББ (у разі неадекватного контролю при використанні оптимальної дози ББ);

- зниження ризику кардіоваскулярних подій у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом і ЧСС ≥70 уд./хв.

Раеном доступний у формі таблеток, вкритих оболонкою, що містять 5 або 7,5 мг івабрадину, з можливістю поділу таблетки 5 мг на дві рівні частини. Це дає лікарям

зможу легко підібрати необхідну дозу та корегувати її під час терапії, гнучко змінювати дозування залежно від клінічної ситуації. Зручна блистерна упаковка дає можливість пацієнтам легко здійснювати візуальний контроль дотримання режиму прийому препарату, що мінімізує кількість пропусків і покращує комплаєнс. Важливо, що доступна ціна Раеному дає змогу здійснювати тривалу ЧСС-знижувальну терапію препаратом європейської якості та в такий спосіб максимізувати лікувальні ефекти.



COVID-19 та артеріальна гіпертензія: що відомо на початок 2021 року?

Серед усіх захворювань глобальний внесок артеріальної гіпертензії (АГ) у втрату років здорового життя є найбільшим. Ще на початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) було отримано свідчення того, що пацієнти з АГ мають тяжчий перебіг коронавірусної інфекції, та висловлювалася думка, що цей зв'язок може бути зумовлений застосуванням деяких антигіпертензивних препаратів (АГП). Відтоді були виконані численні дослідження та метааналізи, котрі дали змогу краще зрозуміти роль АГ й АГП у пацієнтів із COVID-19. У цьому огляді наведено останні докази, що відповідають на важливі запитання щодо ведення АГ у контексті COVID-19.

Чи є АГ фактором ризику тяжких наслідків коронавірусної інфекції?

Перші невеликі серії випадків не свідчили про надлишок АГ у пацієнтів із COVID-19. У лютому 2020 року Епідеміологічна група з реагування на надзвичайну ситуацію з новою коронавірусною пневмонією опублікувала аналіз великої вибірки з Китаю; загальний коефіцієнт летальності (CFR) становив 2,3% (1023 із 44672 підтверджених випадків) проти 6,0% у пацієнтів з АГ. Утім, цей аналіз провели без поправки на вік. Відомо, що CFR COVID-19 і поширеність АГ збільшуються з віком, досягаючи 8,0% і понад 50% відповідно для вікової групи 70-79 років (Clark C.E. et al., 2021). У дослідженні OpenSAFELY, що охопило >17 млн мешканців Великої Британії, наявність АГ після поправки на вік й інші супутні фактори асоціювалася з підвищенням внутрішньогоспітальної смертності від COVID-19 на 7% (Williamson E. та співавт., травень 2020). Надалі було проведено кілька систематичних оглядів і метааналізів, які надали такі результати:

- у госпіталізованих хворих на COVID-19 АГ асоціюється з підвищенням смертності на 157% (p<0,001; без поправки на вік) (19 досліджень, 12 243 пацієнти; Whiteman E., травень 2020);
- після поправки на вік й інші супутні фактори АГ є незалежним фактором ризику тяжкого перебігу (відносний ризик (BP) 1,82) та смерті від COVID-19 (BP 2,27) (24 дослідження, 99 918 пацієнтів; Du Y. та співавт., грудень 2020);
- АГ є більш значущим фактором ризику смерті від COVID-19 у чоловіків й осіб віком >55 років (19 досліджень, 21 684 пацієнти; Ghosh P.K. і співавт., грудень 2020);
- після поправки на вік АГ не асоціюється з підвищеною внутрішньогоспітальною смертністю від COVID-19 (BP 1,0) (45 досліджень, 18 300 пацієнтів; Silverio A. та співавт., січень 2021).

Станом на початок 2021 року Центри з контролю та профілактики хвороб США (CDC) відносять АГ до факторів, які можуть підвищувати ризик тяжкого перебігу COVID-19 (на відміну, приміром, від ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, цукрового діабету 2 типу й ожиріння з індексом маси тіла ≥ 40 кг/м², які підвищують цей ризик). Натомість Всесвітня організація охорони здоров'я, Британська фундація серця та Виконавча служба охорони здоров'я Ірландії вважають АГ значущим фактором підвищеного ризику тяжкого перебігу COVID-19 і відносять пацієнтів з АГ до категорії пріоритетної вакцинації від COVID-19.

Чи здатні деякі АГП знижувати пов'язані з COVID-19 ризики?

Вірус SARS-CoV-2 використовує ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2) як рецептор для потрапляння всередину клітини. Через це вважали, що блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), а саме інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), котрі підвищують експресію АПФ-2, можуть сприяти інфікуванню SARS-CoV-2 і погіршувати перебіг COVID-19. Однак численні повідомлення, зокрема два великі ретроспективні дослідження (червень 2020 року), засвідчили, що пацієнти з АГ можуть безпечно продовжувати лікування цими препаратами без підвищеного ризику тяжкої COVID-19 (Mancia G. et al., 2020; Reynolds H. et al., 2020).

На сьогодні велика кількість когортних досліджень і метааналізів підтвердила відсутність зв'язку між застосуванням інгібіторів РАС і тяжкістю COVID-19, включно з опублікованим у вересні метааналізом 7 досліджень високої якості (n=164064) (Chan C.K. et al., 2020). Однак більшість досліджень проводилася в госпіталізованих пацієнтів із позитивним тестом на COVID-19, і багато з цих пацієнтів мали супутні захворювання, асоційовані з підвищеним ризиком COVID-19, що могло спричинити певну упередженість висновків.

У січні 2021 року L. Semenzato та співавт. представили результати найбільшого когортного дослідження, котре охопило все доросле населення Франції (67 млн осіб), з яких 2 млн дорослих із неускладненою АГ розподілили на 3 взаємовиключні групи: тих, хто приймав ІАПФ, БРА чи блокатори кальцієвих каналів (БКК). При цьому з аналізу виключили пацієнтів із діабетом, кардіоваскулярними захворюваннями, хронічними хворобами нирок і легень, діагностованими в останні 5 років. Унікальність цього дослідження полягає в тому, що

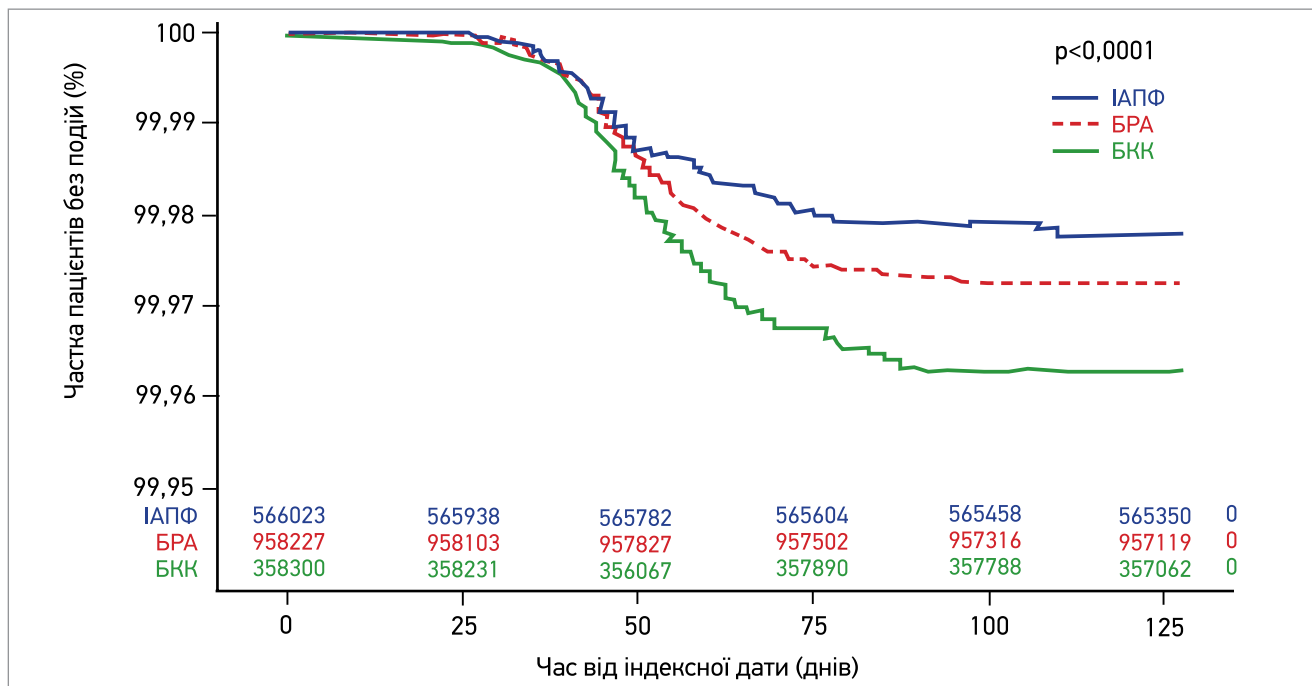


Рис. Криві виживаності Каплана-Меєра (інтубація чи смерть унаслідок COVID-19) (адаптовано за L. Semenzato та співавт., 2021)

воно ґрунтується на порівнянні класів АГП в амбулаторних пацієнтів, які перебувають на довгостроковій антигіпертензивній терапії (тоді як у більшості інших робіт оцінювали зв'язок класів АГП із тяжкістю COVID-19 у госпіталізованих хворих). Пацієнтів спостерігали протягом 16 тиж; кінцевими точками були час до госпіталізації та час до інтубації чи смерті. Результати показали: порівняно з БКК, терапія ІАПФ або БРА асоціювалася зі зниженням ризику госпіталізації через COVID-19 на 26 і 16% відповідно, а також зі зниженням ризику інтубації чи смерті на 34 та 21% відповідно (рис.).

Як можна пояснити захисний ефект ІАПФ і БРА проти COVID-19?

Наведене французьке дослідження спростовує гіпотезу про потенційно шкідливий вплив інгібіторів РАС і висуває нові гіпотези. Так, інгібітори РАС продемонстрували значну перевагу над «метаболічно нейтральними» БКК, водночас ІАПФ асоціювалися приблизно з 1,5 раза нижчими ризиками госпіталізації/інтубації/смерті від COVID-19 порівняно з БРА.

Імовірне пояснення захисного впливу ІАПФ/БРА може бути таким. Як уже згадувалося, вірус SARS-CoV-2 використовує мембранний рецептор АПФ-2 як «ворота» для потрапляння в клітини. АПФ-2 є ключовим ферментом РАС, який забезпечує перетворення октапептиду Ang II (ангіотензину II) на гептапептид Ang (1-7) – ангіотензин (1-7). Ang II шляхом дії на AT₁R (рецептори Ang II 1 типу) спричиняють низку потенційно шкідливих ефектів, як-от вазоконстрикція, затримка натрію, запалення, фіброз, окислювальний стрес, апоптоз і проліферація клітин. Натомість Ang (1-7) через рецептор mas (masR) протидіє сигнальному шляху Ang II – AT₁R і забезпечує вазодилатацію, протизапальний, антифібротичний, антиапоптозичний та антипроліферативний ефекти.

Після того, як вірус зв'язується з позаклітинним доменом АПФ-2, він разом з АПФ-2 інтерналізується – потрапляє всередину клітини, при цьому активність АПФ-2 знижується. У результаті посилюється дія Ang II на AT₁R із відповідними шкідливими ефектами, знижуються утворення Ang (1-7) й активність masR – корисного контррегуляторного рецептора РАС. Власне, саме втрату клітинами АПФ-2 вважають головною рушійною силою системних проявів COVID-19. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що ІАПФ і БРА підвищують експресію АПФ-2 у тканинах,

а отже, можуть протидіяти системному прогресуванню COVID-19. При цьому збільшення кількості АПФ-2 не супроводжується підвищенням тяжкості COVID-19 завдяки поєднанню пригнічення Ang II / AT₁R й активації захисного сигнального шляху АПФ-2 – Ang (1-7) – masR під впливом ІАПФ/БРА (Carey M.R., 2021).

Чому ІАПФ продемонстрували кращий результат порівняно з БРА?

Щодо істотної переваги ІАПФ над БРА, котру спостерігали французькі вчені, нещодавно отримано дані про теоретичну пряму дію ІАПФ проти SARS-CoV-2. Для пошуку «нових старих» препаратів проти COVID-19 дослідники з Італії використали мережевий алгоритм для «перепрофілювання» лікарських засобів SaveRUNNER (Searching off-Label dRUG aNd NEtwoRk), створений для передбачення асоціацій «препарат – хвороба» шляхом оцінки взаємодії між мішенями ліків і хворобоспецифічними білками в людському інтерактомі. Алгоритм виявив, що серед 282 препаратів і комбінацій, включно із застосованими офлейбл засобами для лікування COVID-19 (хлорохіном, гідроксихлорохіном, тоцилізумабом, гепарином тощо), в топі анти-SARS-CoV-2-препаратів були ІАПФ (поряд із моноклональними антитілами проти TNF, IFN- γ , IL-12, IL-1 β , IL-6 й інгібіторами тромбіну), а серед ІАПФ найбільший потенціал для «перепрофілювання» як анти-SARS-CoV-2-препарат мав еналаприл (Fiscion G. і співавт., лютий 2021).

Загалом слід зазначити, що еналаприл на сьогодні є найкраще вивченим ІАПФ. Його клінічна ефективність і безпека при АГ і хронічній серцевій недостатності були продемонстровані у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (CONSENSUS I, CONSENSUS II, SOLVD, ABCD та ін.). В Україні широко застосовується Берліприл – еналаприл виробництва німецької фармацевтичної компанії «Берлін-Хемі». Для пацієнтів з АГ, які потребують інтенсивнішого контролю артеріального тиску, створено Берліприл Плюс – фіксована комбінація еналаприлу та гідрохлортиазиду. Берліприл і Берліприл Плюс доступні в різних дозуваннях, що дає змогу легко підібрати необхідну терапію для кожного пацієнта. Крім того, важливими перевагами цих препаратів є інноваційна система внутрішньої стабілізації, котра захищає активні речовини від гідролізу в шлунку й завдяки цьому забезпечує високу біодоступність.

Отже, на початок 2021 року більшість досліджень і метааналізів (але не всі) свідчать, що АГ є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Теорія про потенційну небезпеку інгібіторів РАС спростована, натомість з'явилися переконливі докази про захисний ефект цих препаратів, насамперед ІАПФ й особливо еналаприлу. Як зазначила нещодавно Американська медична асоціація, АГ є найважливішим фактором ризику інфаркту міокарда й інсульту, котрий можна модифікувати, тому контроль артеріального тиску має залишатися пріоритетом в умовах пандемії, що триває.

Підготував Олексій Терещенко



Доведений, тривалий та рівномірний контроль АТ 24 години на добу¹



Телміста® 24

телмісартан

Таблетки по 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 40 мг/12,5 мг, 80 мг/12,5 мг

Телміста® HD 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 80 мг/25 мг



Перша європейська комбінація телмісартана з амлодипіном для контролю АТ 24 години на добу та максимального захисту!²

Телдіпін®

телмісартан/амлодипін



Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телміста

Склад: Телміста 1 таблетка містить 20 мг або 40 мг, або 80 мг телмісартану; Телміста Н: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; Телміста HD: 80 мг телмісартану та 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма. Таблетки.** Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоніста ангіотензину В. Код АТС С09С А07. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Попередження серцево-судинних захворювань. Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровий діабет. В тому ж випадку з документованим ураженням органів-мішеней. Антагоніст ангіотензину II і діуретик. Код АТХ С09С А07. Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Гіперурікамія до інших похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів). Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Хронічний та білярні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рефрактерна гіпокаліємія, гіперкаліємія. Годування груддю. Сильна ниркова недостатність (згодна). Дітятий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Побічною реакцією, що спостерігалася часто, було запаморочення. Серйозні побічні реакції, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневротичний набряк, можливі з подвійною випадком (одн. з 1/10000 до <1/10000), а також спостерігалася гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихального шляху, інфекція слизової оболонки ротової порожнини, посивлення або активізація системного червоного вошка, гіперурікамія, гіпокаліємія (у діабетичних пацієнтів), тривожі, безсоння, депресія, кашель, вертиго, абдоминальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, суїчість у роті, метеоризм, астеної, свербіж, посилені потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судинні мігрі, мігрі, підвищення креатиніну в крові. **Спосіб застосування.** Слід приймати препарат Телміста Н, Телміста HD перорально один раз на добу, запиваючи рідиною, незалежно від приймання їжі. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телдіпін

Склад: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бемілату) або 40 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бемілату), або 80 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бемілату), або 80 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бемілату). **Лікарська форма. Таблетки.** **Фармакотерапевтична група.** Блокатори рецепторів ангіотензину-II, комбінації. Телмісартан та амлодипін. Код АТХ С09С В04. **Показання.** Препарат Телдіпін показаний як засіб вибору для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже лікувалися телмісартаном та амлодипіном, що організувалися одночасно в тій самій дозі, як і в комбінації. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Білярні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі артеріальні спотення. Шок (у тому числі кардіогенний). Обструкція аортиального тракту кілоного шлуночка (наприклад, через тяжкий аортальний стеноз). Гемодинамічно нестійка серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Одночасне застосування препарату Телдіпін з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю ШФЖ < 60 мл/хв (1,73 м²). **Побічні реакції.** Найчастіше побічні реакції – запаморочення та периферичний набряк. Рідко може виникнути повна втрата свідомості (частіше ніж 1 випадок на 1000 пацієнтів). Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, похорошення. Співмісткість, мігрень, головний біль, паростесія. Вертиго. Брідкіниди, відрута серцебиття. Кашель. Біль у животі, діарея, нудота. Свербіж. Артралгія, мігрені, мігрені спазми (судороги в носі), мігрі. Есенціальна дисфункція Підвищення рівня печінкових ензимів. **Спосіб застосування.** Рекомендована доза препарату Телдіпін становить 1 таблетку. Препарат Телдіпін можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендують запивати таблетку Телдіпін невеликою кількістю рідини. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: KRKA d.d., Novo mesto, Словенія/KRKA, d.d., Adresna: Šimurva cesta 6, 8501 Novo mesto, Словенія/Smoljčeva cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «KRKA Україна», м.Київ, вул. Старокавалерська, 13

www.krka.ua

¹ Pieski G, Schumacher H, Bilo G et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. Journal of Hypertension 2010; 28:177-83. Pieski G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine combination and combination. Hypertension Research 2014; 37: 187-193. Full report: Post-authorization safety and efficacy study with Telmisartan (Kobus®) and the fixed-dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide (Telapin®) in patients with essential arterial hypertension (TAUCOMB). Data on file, Krka d.d., Novo mesto, Slovenia, 2016. 2. Pharmaceuticals Ltd 1-6 2000, http://www.fda.gov/oc/Instructions/MO3/Україна_застосування_препарату_Телдіпін_KRKA_Словенія

ТОВ «KRKA УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старокавалерська, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-66, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші інновації та досвід –
запорука ефективних
та безпечних препаратів
найвищої якості.

Ю.В. Зінченко, д.м.н., провідний науковий співробітник,
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Унікальні можливості телмісартану в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією



Ю.В. Зінченко

Сучасна терапія пацієнтів із серцево-судинною патологією має бути спрямована не тільки на досягнення цільових значень рівня артеріального тиску (АТ), а й на зниження рівня серцево-судинного ризику. Для поліпшення довгострокової захворюваності та смертності в популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) рекомендується використовувати препарати з доведеною здатністю щодо захисту від розвитку як фатальних, так і нефатальних ускладнень, віддаючи перевагу лікарським засобам із найсильнішою доказовою базою, отриманою в клінічних дослідженнях і великих метааналізах наукових даних. У значній кількості проведених досліджень продемонстровано, що поряд із вираженими антигіпертензивними властивостями телмісартан (ТС) проявляє ефективну органопroteкцію (серце, судини, нирки) та захищає від несприятливих серцево-судинних ускладнень. У багатьох випадках клінічні результати застосування ТС перевищували такі в інших груп антигіпертензивних препаратів (АГП). Протягом багатьох років препарат посідає позиції лідера серед сартанів завдяки хорошій вивченості, доведеному високому співвідношенню ефективності/безпеки та ціновій доступності.

У сучасному світі серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності населення, адже спостерігається 17,5 млн випадків смерті на рік (приблизно 31% від загальної кількості смертей) [1]. АГ через свою значну поширеність – ще одна з найважливіших причин ураження органів-мішеней, а також широкого спектра серцево-судинних ускладнень. На АГ у світі страждають >1 млрд осіб [2]. Ускладнення захворювання спричиняють ≈9,4 млн смертей щороку; сама АГ у 3,5 рази частіше зумовлює їх розвиток порівняно з курінням, а також у 1,6 рази частіше порівняно з гіперхолестеринемією [2].

АГ спричиняє розвиток діастолічної та систолічної дисфункції серця, гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), хронічної серцевої недостатності (СН) (серед усіх випадків недостатності кровообігу на тлі АГ у чоловіків становить 39% випадків, у жінок – 59%), порушень мозкового кровообігу, потенціювання атеросклеротичного ураження судин, ішемічної хвороби серця (ІХС), у т. ч. інфаркту міокарда, нефросклерозу та хронічної хвороби нирок [2]. Приблизно в 50% пацієнтів ускладнення з'являються на тлі неадекватної антигіпертензивної терапії (АГТ). Водночас слід підкреслити, що рівень АТ є одним із найпоширеніших модифікованих факторів ризику. Згідно з результатами клінічних досліджень, за належного контролю АТ частота появи інсульту зменшується на 35-40%, інфаркту міокарда – на 20-25%, СН – на 50% [2]. Окрім того, зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. асоціюється зі зменшенням ризику розвитку ІХС на 22%, інсульту – на 41%, а також зумовлює скорочення смертності від кардіометаболічних причин у чоловіків і жінок на 46 і 41% відповідно [3].

У сучасних європейських [4] рекомендаціях щодо діагностики та лікування АГ особлива увага приділяється стратифікації ризику та принципам його максимально можливої мінімізації, в чому, крім зміни способу життя, першочергове значення має АГТ.

Для контролю рівня АТ використовують 5 основних класів АГП – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II типу (БРА), чи сартани, антагоністи кальцію (АК), β-адреноблокатори (β-АБ) та діуретики. У патогенезі підвищеного АТ, ремоделювання міокарда та судинного русла центральне місце посідає ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Своєю чергою, ангіотензин (АТ) II як ключовий медіатор РААС безпосередньо

негативно впливає на стан серцево-судинної системи. Саме тому наразі як АГТ першої лінії застосовують препарати з групи БРА й ІАПФ, які модулюють активність РААС, а також зменшують її негативний вплив на серце та судини.

Механізм дії ІАПФ полягає в пригніченні активності АПФ, який опосередковує перетворення АТ I на АТ II. Водночас в організмі АТ II синтезується й іншими способами, зокрема, в тканинах він утворюється під дією ферментів хімаз [5]. Такі шляхи втрачають вплив ІАПФ, у результаті чого пригнічення РААС цим класом АГП може виявитися недостатньо ефективним. На відміну від ІАПФ, БРА як свою мішень мають рецептори АТ II 1 типу (АТ1); блокуючи їх, вони ефективніше виключають прямий негативний вплив АТ II на серцево-судинну систему. БРА містять низку представників, у т. ч. лосартан, валсартан, ТС, кандесартан, олмесартан, азилсартан.

Таблиця 1. Фармакологічний профіль сартанів

Препарат	Період напіввиведення препарату, год	Ліпофільність	Шляхи виведення препарату (кишечник-нирки, %)
Лосартан	9	12	65-35
Валсартан	6	17	80-20
Кандесартан	12	9	67-33
Ірбесартан	15	93	80-20
Олмесартан	13	17	60-40
Азилсартан	11	16	55-45
Телмісартан	24	500	98-2

Препарати з доведеним сприятливим впливом на різні етапи патогенезу серцево-судинних захворювань і хронічних хвороб нирок – сартани. Найкраще вивченим за своїми фармакологічними властивостями є представник БРА II покоління ТС (табл. 1). Від інших сартанів його відрізняє висока ліпофільність, пов'язана з великим обсягом розподілу препарату (≈500 л), яка полегшує проникнення ТС у тканини, клітини та клітинні ядра. Препарат має тривалий період напіввиведення (>24 год), що дає змогу приймати його 1 р/день без ризику зниження ефективності наприкінці періоду дозування. ТС не належить до індукторів/інгібіторів ферментів системи цитохрому Р450, що знижує ризик лікарських взаємодій; його біодоступність практично не залежить від прийому їжі. ТС практично повністю (>98% прийнятої дози) виводиться через шлунково-кишковий тракт, тому фармакокінетика препарату не залежить від функції нирок. Також на фармакологію препарату не впливає вік пацієнта (табл. 2).

Таблиця 2. Переваги фармакології телмісартану

- Сартан II покоління з високою ліпофільністю, що полегшує його проникнення в тканини та клітини.
- Тривалий період напіввиведення препарату (>24 год) дає можливість приймати його 1 р/день без ризику зниження ефективності наприкінці періоду дозування.
- Не впливає на ферменти системи цитохрому Р450, що знижує ризик лікарських взаємодій; його біодоступність не залежить від прийому їжі.
- Виводиться через шлунково-кишковий тракт (>98%), тому його фармакокінетика не залежить від функції нирок.
- Вік пацієнта не впливає на фармакологію препарату.
- Ефективність не залежить від поліморфізму генів, які кодують компоненти РААС

ТС завдяки особливим фармакокінетичним властивостям здатний, окрім вираженої антигіпертензивної активності, сприятливо впливати на вуглеводний, ліпідний обмін та має велику доказову базу клінічних і експериментальних досліджень, що дає змогу вважати його «еталонним» представником класу БРА (табл. 3).

Таблиця 3. Основні терапевтичні ефекти телмісартану

- Контроль АГ:** перевага над ІАПФ (метааналіз 28 РКД, 5157 пацієнтів з АГ) та іншими сартанами (метааналіз 50 РКД, >10 тис. пацієнтів).
- Інсулінорезистентність:** метааналіз 33 РКД про вплив на рівень інсуліну та вираженість ІР; 42 РКД за кінцевим показником індексу чутливості до інсуліну та зниження рівня інсуліну натще; 11 РКД – збільшення рівня адипонектину; 10 РКД у хворих із метаболічним синдромом – зниження рівня глюкози натще, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та збільшення рівня адипонектину.
- Ліпідний профіль:** зниження рівнів загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ, перевага над іншими сартанами (метааналіз 22 РКД).
- Хворі з надмірною масою тіла й ожирінням:** метааналіз 15 РКД; зменшення кількості вісцерального жиру та підвищення індексу ІР.
- Активність запалення (КД і метааналіз):** зниження маркерів запалення (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини; білок, індукований інтерфероном-γ; висоочутливий С-реактивний білок)

За допомогою низки випробувань (у т. ч. порівняльних) доведено, що ТС є високо ефективним АГП. Так, у багатоцентровому проспективному рандомізованому дослідженні EVERESTE (EValuation de l'Efficacité RESiduelle du TELmisartan) [6] протягом 12 тиж оцінювали ефективність зниження офісного АТ й АТ за даними самостійного вимірювання пацієнтами в групах ТС (n=217) і периндоприлу (n=218). Спочатку призначали 40 мг ТС або 4 мг периндоприлу з можливістю подвоєння доз кожного препарату через 6 тиж у разі недосягнення цільового діастолічного АТ (ДАТ) <90 мм рт. ст. У групі периндоприлу подвоєння дози потребувала більша кількість пацієнтів (p=0,005) порівняно з хворими,

котрі отримували ТС (55 і 41% хворих у кожній групі відповідно). Наприкінці періоду спостереження було виявлено, що в групі ТС відбулося достовірно більше зниження ДАТ при самостійному вимірюванні пацієнтами: -5,1 та -6,6 мм рт. ст. відповідно (p=0,03), а також при офісному вимірюванні в кабінеті лікаря: -6,3 та -8,8 мм рт. ст. відповідно (p=0,002). Аналогічно в пацієнтів, які отримували ТС, відбулося достовірно більше зниження САТ як при самостійному вимірюванні хворими, так і при клінічному вимірюванні лікарем (p=0,004 та p=0,016 відповідно). У групі ТС більше пацієнтів досягли цільових значень САТ <140 мм рт. ст. – 46 і 32% відповідно (p<0,005), а також ДАТ – 58 і 46% відповідно (p<0,01). Є дані про переваги ТС у зниженні офісного АТ і над лізиноприлом [7].

Проводили дослідження [8, 9] з оцінки впливу ТС на офісний АТ порівняно з іншими представниками класу БРА, за результатами якого виявлено, що ТС краще знижує офісний САТ і ДАТ порівняно з лосартаном, кандесартаном і валсартаном, а також має найбільшу тривалість дії (p<0,05) [8].

Низка авторів [10, 11] порівнювали антигіпертензивні властивості ТС і β-АБ та дійшли висновку, що ТС дозою 80 мг краще знижує офісний САТ (p=0,03), ніж атенолол дозою 50 мг (ΔСАТ -21,7 та -11,8 мм рт. ст. відповідно) [10]. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні [11] протягом 26 тиж вивчали ефективність і переносимість ТС (n=325) й атенололу (n=164). Дозу препаратів титрували залежно від досягнення цільового рівня ДАТ ≤90 мм рт. ст. або зниження ДАТ на ≥10 мм рт. ст. Серед інших результатів роботи було виявлено, що ТС сприяє більшому зниженню офісного рівня САТ (p=0,005) порівняно з атенололом (ΔСАТ -20,9 та -16,7 мм рт. ст. відповідно). У групі ТС, на відміну від групи атенололу, в достовірно більшій кількості пацієнтів було відзначено зниження офісного рівня САТ на ≥10 мм рт. ст. – 80 і 68% хворих відповідно (p=0,003).

Вищезазначені показники, що свідчать про переваги ТС у зниженні офісного АТ порівняно з іншими АГП, можна пояснити відмінними властивостями препарату, котрий має дуже високу афінність до АТ1. У дослідженні [12] *in vitro* продемонстровано найбільшу спорідненість ТС до АТ1; серед інших БРА афінність до АТ1 зростала в такому порядку: лосартан < валсартан < кандесартан < олмесартан < ТС. Окрім того, в дослідженнях *in vivo* [13] продемонстровано ефективний і тривалий антагонізм ТС щодо АТ II. Останній навіть у високих концентраціях не зміг реактивувати заблоковані АТ1, що ще раз підкреслює міцність зв'язку ТС із ними.

Наразі накопичено значний обсяг даних клінічних досліджень, які свідчать про перевагу показників добового моніторування АТ (ДМАТ) над його офісними значеннями. Амбулаторний АТ має кращу прогностичну значущість щодо коронарної патології та смертності, частоти розвитку фатальних і нефатальних інсультів. На ці факти

звертається особлива увага в Європейських рекомендаціях із діагностики та лікування АГ [1, 4], а також у рекомендаціях щодо проведення ДМАТ [14]. Це підтверджується результатами дослідження OVA (The Office versus Ambulatory Blood Pressure Study), де порівнювався серцево-судинний ризик протягом 5 років у 1963 пацієнтів, розподілених на групи залежно від початкового середньодобового й офісного АТ [15]. За підсумками роботи встановлено, що загалом ризик серцево-судинних подій у хворих із середньодобовим САТ ≥ 135 мм рт. ст. був у 3,2 раза вищим, аніж у пацієнтів із середньодобовим САТ < 135 мм рт. ст. Після корекції терапії за показниками офісного АТ ризик у пацієнтів у групі із середньодобовим САТ ≥ 135 мм рт. ст. залишався в 1,3 раза вищим. Отже, середньодобовий АТ був важливим незалежним індикатором серцево-судинного ризику. У дослідженні PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) [16] протягом 131 міс спостерігали 2051 пацієнта, котрим були проведені вимірювання АТ у кабінеті лікаря (офісний АТ), а також здійснювався самостійний контроль АТ пацієнтом у домашніх умовах і ДМАТ. Було зареєстровано 56 (2,7%) серцево-судинних смертей; одним із важливих результатів виявилось те, що підвищення середньодобового АТ на 10 мм рт. ст. асоціюється зі значнішим прогресивним збільшенням ризику, ніж таке саме підвищення офісного АТ. Аналогічні висновки спостерігали в дослідженні [17] за участю 502 осіб, 252 з яких на момент залучення до випробування мали вперше діагностовану АГ; період спостереження становив $16,1 \pm 3,9$ року (з 1992 по 2011 р.). Із погляду корекції ризику в пацієнтів з АГ важливим питанням ефективності АГП є їхня здатність знижувати АТ за даними ДМАТ. Для ТС накопичено чималий досвід клінічних досліджень, які демонструють його виражений позитивний вплив на рівень АТ протягом доби.

У випробуванні MICCAT-2 (The Micardis® Community Ambulatory Monitoring Trial) [18] вивчали антигіпертензивні властивості ТС і ефективність контролю АТ протягом доби в реальній клінічній практиці. У дослідженні взяли участь 1619 пацієнтів із неконтрольованою АГ, 675 з яких перед залученням до випробування не вдалося досягти цільового АТ, незважаючи на прийом АГП; інші не отримували АГП. Спочатку всім хворим призначали ТС стартовою дозою 40 мг. Якщо після завершення 2 тиж офісний АТ залишався $\geq 140/85$ мм рт. ст., дозу препарату збільшували до 80 мг. Якщо ще через 4 тиж цільового АТ досягти не вдалося, призначали гідрохлортiazид (ГХТ) дозою 12,5 мг. Усім пацієнтам на початку та наприкінці періоду спостереження здійснювали ДМАТ. На тлі терапії було виявлено суттєве зниження як середньодобових, так і середньонічних рівнів САТ/ДАТ ($-11,8/-7,2$ мм рт. ст. і $-9,6/-5,7$ мм рт. ст. відповідно). У хворих із початковим рівнем середньодобового АТ $\geq 130/85$ мм рт. ст. відбулося його виражене зниження; Δ САТ і ДАТ становили $-16,8$ та $-11,4$ мм рт. ст.

Переваги ТС над ІАПФ та іншими представниками класу БРА в зниженні АТ протягом доби отримано за допомогою низки інших робіт [19-21]. Зокрема, у двох подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях з однаковим перехресним дизайном і призначенням плацебо на 1 день (еквівалент пропуску дози) аналізували антигіпертензивну ефективність ТС дозою 40-80 мг ($n=447$) і валсартану дозою 80-160 мг ($n=430$) [21]. Період спостереження становив 8 тиж. За об'єднаного аналізу результатів даних досліджень було продемонстровано, що ТС краще знижує середньодобові САТ і ДАТ, аніж валсартан. Окрім того, в останні 6 год дії препаратів на тлі терапії ТС (порівняно з валсартаном) відзначено більше зниження як САТ ($-11,1$ та $-9,1$ мм рт. ст.), так і ДАТ

($-7,6$ та $-5,8$ мм рт. ст. відповідно; $p < 0,01$). Після пропущеної дози середньодобовий САТ/ДАТ у групі ТС знижувався також краще ($p < 0,05$) порівняно з групою валсартану ($-10,7/-7,2$ мм рт. ст. і $8,7/5,5$ мм рт. ст.).

Заслуговує на увагу метааналіз [22] двох подвійних сліпих рандомізованих порівняльних досліджень ефективності ТС добою дозою 40-80 мг і лосартану дозою 50-100 мг протягом 8 тиж терапії (сумарно в 720 пацієнтів з АГ). В останні 6 год дії препаратів у групі ТС, на відміну від групи лосартану, спостерігали вираженіше зниження ДАТ $-6,6 \pm 0,4$ мм рт. ст. і $5,1 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), рівня САТ $-9,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. і $7,8 \pm 0,6$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,01$). На тлі терапії ТС відзначено також нижчі середні погодинні значення САТ і ДАТ за весь період ДМАТ. Є й інші порівняльні дослідження ТС із лосартаном [23], епросартаном [24], в яких ТС краще знижував АТ за результатами ДМАТ.

Таке ефективне зниження АТ протягом доби на тлі прийому ТС можна пояснити його високою афінністю до АТ1, а також найбільшим періодом напіввиведення серед інших БРА, що перевищує 24 год [25].

Із метою профілактики несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій украй важливим є адекватний контроль АТ у ранні ранкові години, оскільки існує прямий зв'язок між підвищеною величиною ранкового підйому (ВРП) АТ і виникненням тих чи інших ускладнень АГ. Наприклад, у ранкові години відносний ризик інфаркту міокарда підвищується на 40%, раптової серцевої смерті – на 29%, інсульту – на 49% [26]. Згідно з результатами Фремінгемського дослідження, максимальний ризик раптової смерті спостерігається в період із 07:00 до 09:00 год [27]. Відомо, що найбільша кількість інфарктів міокарда (незалежно від статі, віку та встановленого діагнозу ІХС) відбувається саме в ранкові години, а в пацієнтів

зі стабільною стенокардією в цей час спостерігається до 46% епізодів больової та безбольової ішемії міокарда загалом за добу [28]. Крім того, пікова частота виникнення інсульту також припадає на період із 06:00 до 12:00 год [29]. Водночас у дослідженнях продемонстровано тісний взаємозв'язок надлишкової ВРП АТ з ураженням органів-мішеней [30], зокрема з ГЛШ, індексом маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), діастолічною дисфункцією ЛШ, епізодами депресії сегмента ST, потовщенням комплексу інтима-медіа сонних артерій і їх атеросклеротичним ураженням, жорсткістю артерій, наявністю безсимптомних вогнищ ураження головного мозку, а також із мікроальбумінурією (МАУ). Вкрай важливою є змога забезпечувати контроль АТ у ранні ранкові години. ТС завдяки своїй винятковій фармакокінетиці та довготривалій дії має таку здатність, що було доведено в значній кількості робіт.

Продовження на стор. 48.

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

2 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмисартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби¹
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обмін²
- Ефективна нефропротекція³

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4 мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі⁵
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи⁴
- Органопротективна дія⁶

1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006; 60:3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes. // Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International. 2005; 67 (Suppl. S3): S20-S24. 5. Adaptation to Chugh A.R. Chronophysiology and Therapy 2011; 17:31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1998. – Vol. 12 (5). – P. 463-467. *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006; 60:3:315-320.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС
Склад: діюча речовина: телмисартан; 1 таблетка містить телмисартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Протипоказання.** Серцево-судинних захворювань у пацієнтів з: вираженими проявами атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діастолічним ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчаних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальної гіпертензії. Значна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмисартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмисартану зазначена була порівняно з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІЯ ЛІОНСА, С.А. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Ада, Міралмамо, 7, Пол. Інд, Міралмамо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03; Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН
Склад: діюча речовина: моксонідин; 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,4 мг, або 0,2 мг, або 0,4 мг. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла. Брадикардія (у спокій – нижче 50 уд./хв). АВ-блокада II та III ступеня. **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальні дози: разова – 0,4 мг; добова – 0,6 мг (застосовується за 2 прийоми). **Виробник.** Санека Фармасьютикалз АТ. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Нітранська 100, 920 27 Плоговець, Словачка Республіка. Р.П. № UA17580/01/01, 03. Наказ МОЗ України від 16.08.19.

ТОВ «КСАНТИС ФАРМА»
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.
Тел.: +38 (044) 277-62-07

С.И. Бекало, к.м.н., заведующий неврологическим отделением коммунального некоммерческого предприятия «Городская больница № 4», г. Николаев

COVID-19 и новый международный консенсус по определению смерти мозга

Проблема определения смерти мозга / смерти на основании неврологических критериев (brain death / death by neurological criteria – BD/DNC) находится под пристальным вниманием медиков (интенсивистов, неврологов, нейрохирургов), медицинских чиновников разных (вплоть до национального и международного) уровней, юристов, законодателей, руководителей религиозных конфессий, общества в целом. Особенное значение она приобрела в связи с развитием трансплантологии и формированием соответствующих законов (в частности, в Украине) [1, 2].



С.И. Бекало

Прогресс трансплантологии и соответствующей законодательной базы, с одной стороны, позволит спасти жизни многим потенциальным реципиентам, с другой – требует крайне ответственного подхода к констатации смерти мозга вероятного донора (учитывая отсутствие на сегодня устоявшейся отечественной аббревиатуры, соответствующей BD/DNC; здесь и далее используется наиболее часто употребляемый до этого времени термин «смерть мозга»).

Высокая актуальность проблемы на международном уровне подтверждается осуществлением Всемирного проекта по формированию рекомендаций для определения смерти мозга, который был реализован коллективом из более чем 50 профессионалов в этой области, 5 всемирных федераций и 33 медицинских ассоциаций из 25 стран и регионов мира. Итоги этого глобального проекта в виде консенсусных рекомендаций были опубликованы в журнале JAMA в августе 2020 г. и будут тезисно приведены в данной публикации [3]. Эти рекомендации в первую очередь предлагают минимальные клинические стандарты определения смерти мозга, но не препятствуют применению дополнительных методов.

В качестве клинических критериев смерти мозга приводятся:

- наличие комы;
- отсутствие ипсилатерального и контралатерального ответа на свет зрачков обоих глаз, имеющих средний размер или дилатированных;
- при исследовании окулоцефалического рефлекса движения глаз относительно поворотов головы должны отсутствовать;
- при исследовании окуловестибулярного рефлекса должны отсутствовать движения глазодвигательных мышц;
- отсутствие корнеального рефлекса;
- отсутствие двигательных реакций лица и конечностей на раздражающие стимулы;
- отсутствие рвотного и кашлевого рефлексов.

В цитируемых рекомендациях подробно приводится методика проведения клинического обследования, обсуждаются результаты каждого теста, указываются факторы, которые способны препятствовать осуществлению и правильной оценке каждого из них, предлагаются пути выхода из таких ситуаций.

Помимо клинических методов, в статье приводятся дополнительные обследования, которые можно разделить на две группы, направленные на изучение либо мозгового кровотока, либо электрической активности мозга. В рекомендациях указано, что дополнительные обследования могут понадобиться тогда, когда клиническое обследование не может быть полностью выполнено, хотя отмечается, что в настоящее время в национальных протоколах 22 из 70 стран дополнительные исследования для определения смерти мозга являются обязательными в любом случае. Предполагается также, что дополнительное обследование может содействовать пониманию реальной ситуации членами семьи, которые не уверены в достоверности смерти мозга родственника, установленной на основании только клинических критериев.

Среди методик, определяющих мозговой кровоток, приводятся следующие:

- цифровая субтракционная ангиография;
- радионуклидная ангиография;

- радионуклидная перфузионная сцинтиграфия;
- транскраниальное доплеровское ультразвуковое исследование;
- КТ-ангиография;
- МРТ-ангиография.

Авторский коллектив подробно описывает преимущества и недостатки каждого из этих методов. В качестве недостатков приводятся необходимость транспортировки пациента из отделения интенсивной терапии вместе с оборудованием, поддерживающим жизнедеятельность; нефротоксическое действие контраста; инвазивность; отсутствие акустического окна для доплерографии у 10% людей.

Что касается исследования электрофизиологических функций мозга, то их преимуществом является возможность проведения у постели больного, однако электроэнцефалография (ЭЭГ) и исследование вызванных потенциалов должны использоваться совместно, дополняя друг друга.

Промежуточное положение между клиническим и дополнительным обследованием в рекомендациях занял отдельно выделенный и детально описанный апноэ-тест, завершающий клиническое обследование.

Практически одновременно с обсуждаемой выше статьей в журнале Neurology вышла публикация под названием «Оценка смерти мозга в течение пандемии», где коронавирусная болезнь (COVID-19) позиционируется как источник исключительных вызовов для клинического установления смерти мозга [4]. В качестве отличительной особенности приводятся риски проведения апноэ-теста для больного коронавирусной инфекцией, медицинского персонала и других пациентов, а при невозможности его проведения рекомендуется дополнительное обследование.

Если после цитирования обеих статей перейти к их обсуждению, то с учетом того, что проблема определения смерти мозга касается пациентов, витальные функции которых поддерживаются искусственно (в частности, дыхание), COVID-19, как, наверное, никакая другая патология в истории человечества (даже в сознании широкой общественности) ассоциируется с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Ввиду резко возросшей во всем мире потребности в больницах массово приобретаются аппараты ИВЛ, налаживается их дополнительное производство, предлагаются новые модели. За период пандемии чиновниками в сфере здравоохранения неоднократно сообщалось в СМИ о том, что пессимистические сценарии ее развития приведут к относительному (по отношению к числу заболевших) дефициту реанимационных коек, необходимости отбора больных для ИВЛ среди нуждающихся в ней, что уже имело место в разных странах. Вспомним итальянского священника, который ценой своей жизни отказался от ИВЛ в пользу молодого пациента. Существует только два исхода для пациентов, находящихся на ИВЛ, вазопрессорах и других интенсивных мероприятиях поддержания жизнедеятельности: восстановление самостоятельного дыхания и гемодинамики либо констатация смерти мозга.

Отечественным реалиям (очевидно, это актуально и для многих других стран) предлагаемый акцент на минимальных клинических критериях (достаточных для диагностики смерти мозга) соответствует тем, что люди лечатся и умирают в больницах любого уровня,

с разным диагностическим оснащением (нередко – пока недостаточным), не считая, может быть, медицинских учреждений 3-4 уровней. Тем не менее украинские рекомендации для констатации смерти мозга предполагают (наряду с клиническими методами) использование дополнительных обследований, которые даже спустя 7 лет после обретения ими законной силы остаются малореалистичными для большинства лечебных учреждений [5]. Если клиническое обследование, включая апноэ-тест, все же не может быть выполнено в полном объеме, международные рекомендации требуют проведения дополнительного обследования. Возникает вопрос: какое из них может быть реальным для больниц любого уровня и учреждений здравоохранения, определенных для госпитализации пациентов с подтвержденной COVID-19?

Как уже упоминалось, приводимые в новых (предлагаемых для применения на национальных уровнях) международных рекомендациях инструментальные диагностические методы можно разделить на две группы, одна из которых оценивает мозговой кровоток, вторая – электрическую активность мозга.

Прежде чем сравнивать принципиальные, фундаментальные различия этих групп, есть смысл оценить возможности их чисто практического применения у, как правило, терминальных больных, витальные функции которых поддерживаются ИВЛ, вазопрессорами в реанимационном зале, откуда их вместе с аппаратом ИВЛ, инфузионным насосом нужно переместить в радиологическое отделение (нередко находящееся в другом здании) для проведения КТ- или МРТ-ангиографии, причем последняя в данном случае вообще невозможна, а контрастирование с целью КТ-ангиографии тоже сомнительно.

С практической точки зрения в палате интенсивной терапии возможно проведение двух оставшихся из рекомендованных исследований (не считая радионуклидной перфузионной сцинтиграфии, являющейся фантастикой даже для лечебных учреждений 3 уровня): транскраниальной доплерографии (ТКД) и ЭЭГ с (как вариант) изучением вызванных потенциалов. Это указано в качестве преимущества данных исследований в рекомендациях международной группы. Практическое значение имеет стоимость необходимого оборудования и самих исследований, а также наличие подготовленного персонала. Что касается стоимости ТКД и ЭЭГ, то она является доступной в настоящее время для отечественных больниц любого уровня.

Вопросы подготовленного персонала необходимо рассмотреть отдельно для каждого метода. Насколько реалистичен вообще и обоснован в условиях карантина в частности вызов владеющего методом ТКД врача-радиолога (врача ультразвуковой диагностики) в отделение интенсивной терапии в любое время суток для обсуждения цели? В отличие от проведения доплерографии специально вызванным квалифицированным врачом, электродный шлем для ЭЭГ может надеть на голову пациента любой средний медработник, работающий с этим больным, со временные шапочки имеют беспроводное соединение с регистратором, т. е. запись может быть проведена дистанционно. Более того, учитывая возрастающую роль телемедицины вообще и в связи с COVID-19 в частности,

данные, например, ЭЭГ, записанной средним медработником, можно передавать по защищенным каналам для оценки специалистом более высокого (регионального) уровня, что важно как по сути, так и в деонтологическом для родственников плане, когда решение о смерти мозга пациента в отдаленном аграрном районном центре ответственно и квалифицированно принимается при участии авторитетных специалистов 3 уровня.

Имеют ли исследования кровотока и электрической активности мозга равноценное значение для установления смерти мозга? Теоретически и практически – нет. Наличие признаков кровотока в одном из органов организма, гемодинамика которого в целом поддерживается медикаментозно, не эквивалентно функционированию этого органа (в данном случае мозга). Мероприятие по поддержанию общей гемодинамики не является самоцелью, а служит для обеспечения кровотока в жизненно важных органах, что не исключает их смерти на фоне проведения этих мероприятий. Практические врачи, работающие с тяжелыми больными, хорошо знают случаи, когда пациент с оценкой 3 балла по шкале комы Глазго, соответствующей смерти мозга, как частный случай – 5 баллов по Ханту и Хессу, несколько суток «живет» благодаря ИВЛ, дофамину и другим интенсивным мероприятиям медиков. Не уверен, что в этом терминальном состоянии кто-то решался делать такому больному какой-нибудь из вариантов ангиографии для исключения/подтверждения смерти мозга (хотя, без сомнения, КТ-ангиография или рентгеновская контрастная ангиография ему была проведена при госпитализации, но совсем с другой практической целью).

Что касается ЭЭГ, то она отражает именно функциональную активность живого мозга, равно как электрокардиография (ЭКГ) – сердца. Аналогично тому, как остановка сердца документируется изолинией на ЭКГ, так же логично документировать смерть мозга на основании electrocerebral inactivity на ЭЭГ, для чего существуют и обновляются специальные протоколы в США, Европе и Азии [6-8]. Любая аналогия несовершенна, но применение исследований кровотока (например, любого вида церебральной ангиографии) при предполагаемой смерти мозга можно уподобить использованию коронарографии для подтверждения остановки сердца.

Анализ хронологии (начиная с 60-70-х гг. прошлого века) публикаций медицинских рекомендаций и законов, принятых по данной теме как на национальных (включая Украину), так и международном уровнях (достаточно оценить список литературы к обсуждаемой статье в JAMA), приводит к мысли, что это, вероятно, не последние рекомендации; следовательно, их совершенствование требует дальнейшего обсуждения, при этом суть не в частных проблемах трансплантологии либо пандемий – это аспект медицинской этики по отношению к каждой человеческой судьбе.

Тем не менее на конец 2020 г., согласно статистике пандемии COVID-19, в мире заболело >82,3 млн человек (в Украине – >1,2 млн), у 1,825 млн констатирована смерть (в Украине – >22000). По разным статистическим подсчетам, «дополнительная» месячная смертность в Украине за 2020 г. на 15-20% выше соответствующих периодов предыдущих лет.

Список литературы находится в редакции. 3

Сучасна антигіпертензивна терапія: можливості церебропротекції

3-5 листопада 2020 р. під егідою Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації відбулася традиційна науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні».



Презентацію клінічного випадку розпочала професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева.

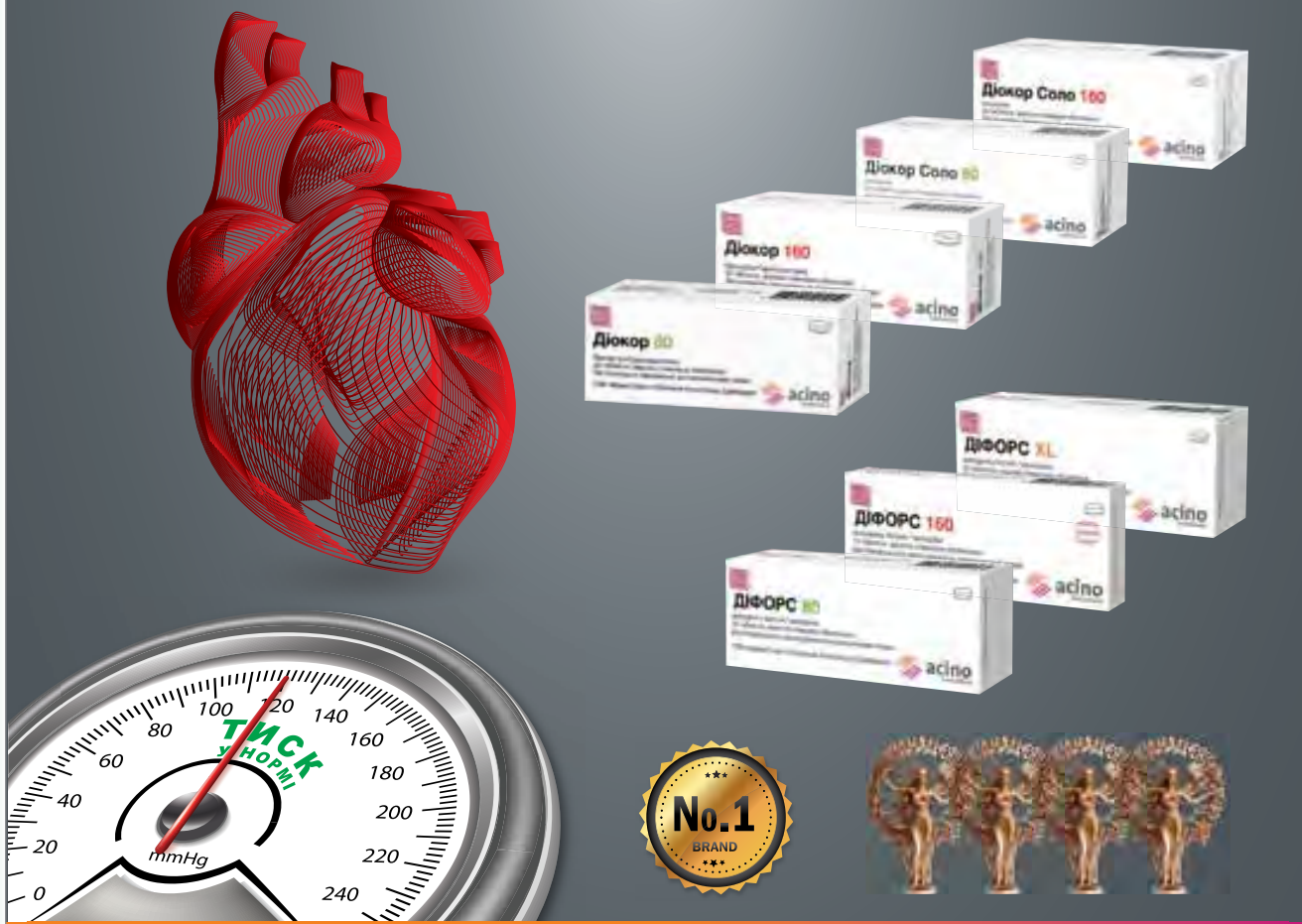
ферменту (ІАПФ), артеріальний тиск (АТ) становить 146-60/90 мм рт. ст. Хворий має підтверджений цукровий діабет (ЦД) 2 типу, на тлі прийому метформіну (2000 мг/добу) рівень глікозильованого гемоглобіну становить 6,2%, швидкість клубочкової фільтрації за СКД – 55 мл/хв/1,73 м².

Основними причинами розвитку ішемічного інсульту є: кардіоемболія (23%), оклюзія дрібних артерій (23%), атеросклероз великих артерій (24%).

Нині цільові значення офісного систолічного АТ (САТ) для хворих віком 18-65 років, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, становлять ≤130 мм рт. ст. за умови хорошої переносимості.

Йшлося про пацієнта Б. віком 66 років, який страждає на артеріальну гіпертензію (АГ) понад 5 років і регулярно приймає монотерапію інгібітором ангіотензинперетворювального

ДІОКОР ДІФОРС НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ



БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ^{1,2}

1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі – INN: Valsartanum+Hydrochlorothiazidum, період – Q1 2008 – Q1 2020... 2. PharmExplorer, Ukraine Q1 2013- Q1 2020. Продажі в упаковках по даним Proxima Research, у конкурентній групі – INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

На підставі наведених даних Європейське товариство кардіологів (ESC) оновило практичні рекомендації з лікування АГ (2020): експерти підкреслюють, що АГ є найважливішим фактором ризику ішемічного/геморагічного інсульту, виникненню котрого можна запобігти шляхом контролю АТ.

Л.М. Яковлева представила результати РКД Jikei Heart Study, в якому оцінювали ефективність валсартану в запобіганні розвитку первинного/вторинного інсульту.

АГ визнана потенційним фактором ризику судинної деменції: ймовірність розвитку цієї патології у хворих на АГ на 59% вище, ніж у нормотензивних осіб. За даними метааналізу 17 РКД (n=13 734), в якому порівнювали вплив антигіпертензивних препаратів на КФ, доведена здатність БРА покращувати КФ порівняно з плацебо (p=0,02).

Доповідачка підкреслила переваги валсартану на підставі результатів деяких РКД. В одному з них доведено, що мінімальний ризик розвитку хвороби Альцгеймера та деменції зафіксовано на тлі прийому БРА, тоді як терапія ІАПФ (лізіноприлом) частіше супроводжувалася розвитком КП.

Кеторолак – оптимальне рішення для фармакоterapiї гострого болю в нижній частині спини

БІЛЬ У НИЖНІЙ ЧАСТИНІ СПИНИ – АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА?

Понад 80% людей хоча б раз у житті мають біль у нижній частині спини¹

Тільки в США щороку витрачається понад **50 МЛРД ДОЛАРИВ** для подолання болю в нижній частині спини²

Біль у нижній частині спини – це друга за частотою причина відвідування лікарів, третя за частотою причина хірургічних втручань та п'ята за частотою причина госпіталізації³

Біль у нижній частині спини – найпоширеніша причина непрацездатності серед осіб віком до 45 років³

Щороку близько 3-4% людей через біль у нижній частині спини тимчасово втрачають працездатність³ **ТА 1%** людей працездатного віку мають інвалідність³

1. Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain. *Neurol Clin.* 2007; 25 (2): 353-371.
2. In Project Briefs: Back Pain Patient Outcomes Assessment Team (BOAT). In MEDTEP Update, Vol. 1 Issue 1, Agency for Health Care Policy and Research.
3. <https://emmedicine.medscape.com/article/1144130-overview>

ЯКІ ПРИЧИНИ БОЛЮ В НИЖНІЙ ЧАСТИНІ СПИНИ?

За даними R.A. Deyo*, близько у **85%** осіб біль у нижній частині спини має ідіопатичну (незрозумілу або неспецифічну) природу

Неспецифічний 85%
Специфічний 15%

ЩЕ КРАЩІ НОВИНИ? ЛИШЕ БЛИЗЬКО

2% випадків болю в попереку спричинені метастатичним раком та лише...
1% серйозними інфекціями, як-от остеомиєліт хребта й епідуральні абсцеси.

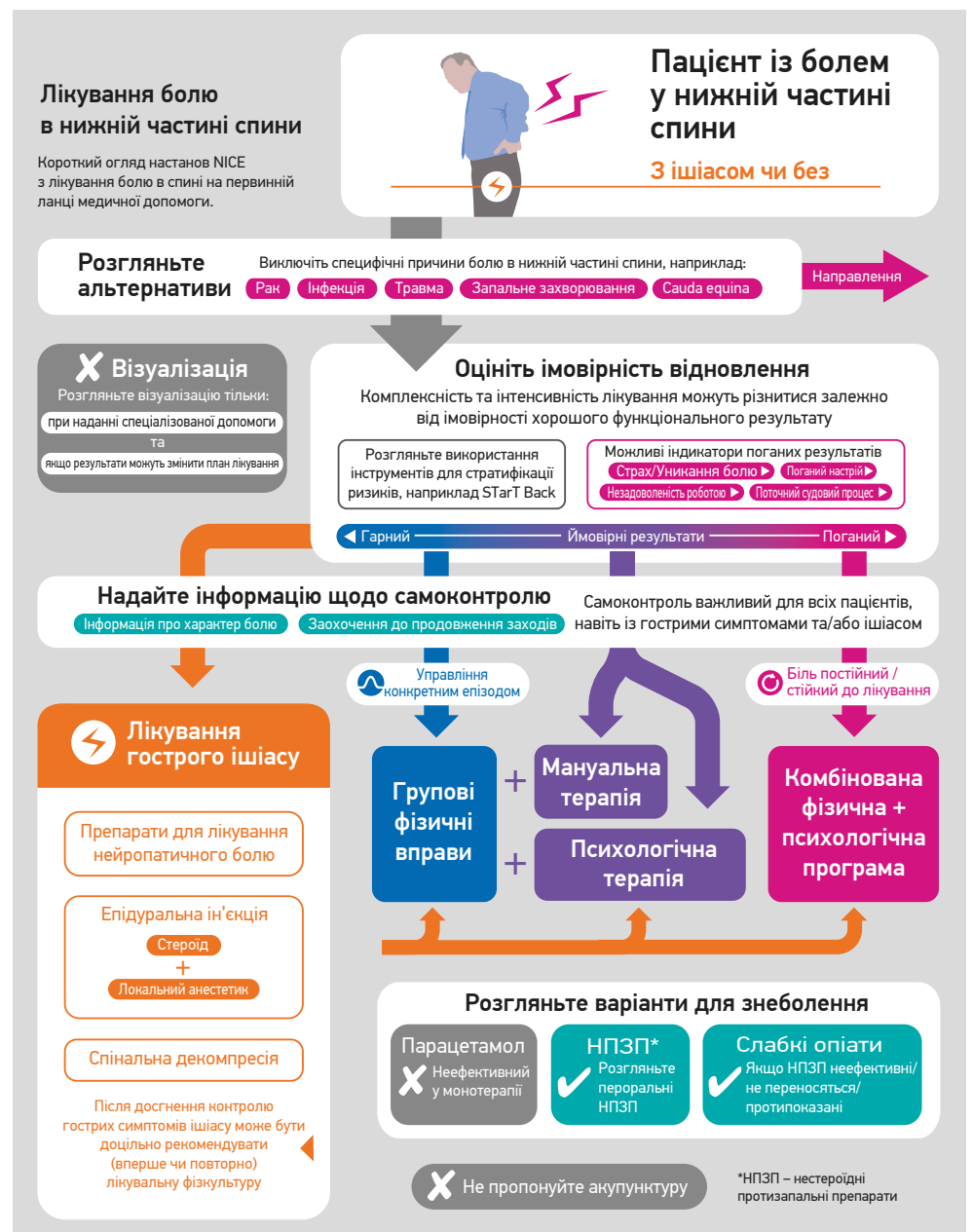
- вікова дегенерація хребців та фасеткових суглобів
- грижі або протрузії міжхребцевих дисків
- надмірне фізичне навантаження
- ожиріння / надмірна вага
- слабкість м'язів спини
- травми
- спондиліт
- пухлини
- інфекції

* Deyo R.A., Weinstein J.N. *Low Back Pain.* N Engl J Med. 2001 Feb 1; 344 (5): 363-370.

КОЛИ БІЛЬ У НИЖНІЙ ЧАСТИНІ СПИНИ Є НЕБЕЗПЕЧНИМ?

Є кілька ознак («червоних прапорців»), що потребують негайного та ретельного обстеження пацієнта:

- безпричинне зниження маси тіла
- інтенсивний біль, що пробуджує вночі
- виражений біль у животі, нетримання сечі
- слабкість у ногах, порушення чутливості
- лихоманка



Фармакоterapiя болю в нижній частині спини

Що стосується гострого болю в нижній частині спини, то як в американських (American College of Physicians, 2017), так і в британських рекомендаціях (National Institute for Health and Care Excellence, 2016) основним фармакологічним варіантом лікування є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Систематичний огляд G.C. Machado та співавт. (2017) виявив високоякісні докази (5 рандомізованих контрольованих досліджень, n=814) того, що НПЗП зменшують біль порівняно з плацебо в пацієнтів із гострим болем у попереку (середня різниця – 6,4 бала за 100-бальною шкалою; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,5-10,3).

В американських рекомендаціях також розглядаються міорелаксанти для лікування гострого болю в попереку, але зазначається, що їм притаманні такі небажані явища, як седативний ефект, запаморочення, сонливість. Це обмежує використання зазначеного класу препаратів, особливо в людей літнього віку, в яких такі побічні ефекти можуть призводити до падінь і переломів.

Американські та британські рекомендації різняться щодо використання опіоїдів. Британські настанови підтримують застосування слабких опіоїдів пацієнтами з гострим болем у нижній частині спини в тих випадках, коли НПЗП протипоказані. В американських настановах узагалі не рекомендується призначати опіоїди при гострому болю в попереку.

Так само при хронічному болю в нижній частині спини основним фармакологічним варіантом в американських і британських рекомендаціях є НПЗП. Уже згадуваний систематичний огляд знайшов докази (7 рандомізованих контрольованих досліджень, n=2277) того, що короткі курси НПЗП зменшують інтенсивність болю порівняно з плацебо (середня різниця – 11,1 бала за 100-бальною шкалою; 95% ДІ 8,4-13,8). За хронічного болю прийом НПЗП слід обмежувати коротким курсом (<2 тиж) і призначати з урахуванням протипоказань. Британські рекомендації пропонують застосування гастропротекторних препаратів разом із НПЗП у разі підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкових небажаних явищ.

Не рекомендується використовувати парацетамол, трициклічні антидепресанти та бензодіазепіни для лікування хронічного болю в нижній частині спини. На відміну від гострого болю, доказів на користь використання міорелаксантів у разі хронічного болю в попереку недостатньо.

Щодо опіоїдів при хронічному болю в нижній частині спини американські та британські рекомендації знову-таки різняться, але їхні позиції протилежні тим, що стосується гострого болю. Британські настанови взагалі не підтримують застосування опіоїдів за хронічного болю в попереку, натомість американські експерти все-таки вважають ці засоби крайньою опцією для таких пацієнтів.

За матеріалами: Traeger A. et al. *Diagnosis and management of low-back pain in primary care.* CMAJ. 2017 Nov 13; 189 (45): E1386-E1395.

ЕФЕКТИВНІ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНІ МЕТОДИ ПРИ БОЛЮ В НИЖНІЙ ЧАСТИНІ СПИНИ

Grid of 6 panels: 1. ВПРАВИ НА РОЗТЯЖКУ (Stretches); 2. ПОМІРНІ АЕРОБНІ НАВАНТАЖЕННЯ (Running, Bicycling, Swimming); 3. МАСАЖ (Massage); 4. ПІДБІР ПРАВИЛЬНОГО МАТРАЦЮ (Mattress); 5. ХОЛОД І ТЕПЛО (Ice/Heat); 6. ІНВЕРСИВНА ТЕРАПІЯ (Inversion therapy).

1 Levy H., Hutton W.C. Mattresses and sleep for patients with low back pain: a survey of orthopaedic surgeons. J South Orthop Assoc. Fall 1996; 5 (3): 185-187.
2 Cherkin D.C. et al. A Comparison of the Effects of 2 Types of Massage and Usual Care on Chronic Low Back Pain: A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. 2011 Jul 5; 155 (1): 3-9.
3 Nosse L.J. Inverted spinal traction. Arch Phys Med Rehabil. 1978 Aug; 59 (8): 367-370.

Кеторолак – оптимальне рішення для лікування болю в нижній частині спини

Із групи НПЗП за потужним знеболювальним ефектом особливо виділяється кеторолак (Кетанов®). За анагетичною дією він перевершує більшість НПЗП, як-от диклофенак, ібупрофен, кетопрофен та ін. (Шавловська О., 2013; Супрун Е., 2016), і зіставний із наркотичними анагетиками.

Відповідно до результатів експериментальних і клінічних досліджень, кеторолак є ефективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що регулюють синтез простагландинів, простацикліну та тромбоксану A2 з арахідонової кислоти.

Ефективність кеторолаку добре вивчена в лікуванні помірного та сильного болю в багатьох клінічних ситуаціях, у тому числі при болю в нижній частині спини. Зокрема, за даними подвійного сліпого проспективного дослідження K.R. Veena та співавт. (2000), у пацієнтів із вираженим болем у спині анагетична ефективність кеторолаку була зіставна з такою меперидину, тоді як седативна дія й інші побічні ефекти були менш вираженими.

Отже, при лікуванні гострого болю в спині кеторолак не поступається опіюдам за ефективністю, але перевершує їх за профілем безпеки, краще переноситься та сприяє швидшому відновленню й поверненню пацієнтів до звичного способу життя.

Найвідоміший вітчизняним пацієнтам і лікарям препарат кеторолаку Кетанов® доступний у парентеральній і таблетованій формах, що дає можливість індивідуалізувати терапію залежно від потреб кожного пацієнта. Ін'єкційна форма забезпечує дуже швидкий ефект і є оптимальним вибором при інтенсивному гострому болю, пероральна форма найзручніша в амбулаторних умовах.

Підготувала Наталя Александрук

КЕТАНОВ® кеторолаку трометамін ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ. Includes charts for speed of action (ШВИДКІСТЬ ДІЇ) and effectiveness (ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ) comparing Ketorolac to Metamizol, Diclofenac, and Loroxicam.



СПІНРАЗА

(Нусінерсен)

розчин для інтратекального введення 2,4 мг/мл (12 мг/5 мл)

Забренятко Зеник грається з друзями



Створено для всіх, кого стосується спінальна м'язова атрофія (СМА)



Коротка інструкція для медичного застосування препарату СПІНРАЗА (SPINRAZA)

Склад: діюча речовина: nusinersen; 1 мл містить 2,4 мг нусінерсену; 1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену; допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен. Код АТХ: M09AX07.

Клінічні характеристики. Показання. Препарат Спінраза показаний для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА), спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції.

Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення.

Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу.

Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна.

Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах.

Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітися до кімнатної температури (25°C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.

Якщо флакон не було відкрито і розчин не використовувався, флакон слід повернути в холодильник (див. розділ «Умови зберігання»).

Безпосередньо перед введенням, знімають пластикову кришку, протикають центр пробки флакона голкою шприца та витягують необхідний об'єм розчину.

Препарат Спінраза не слід розводити. Використання зовнішніх фільтрів не потрібно.

У разі, якщо розчин не використовувався протягом 6 годин після його набирання у шприц, розчин слід утилізувати.

Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією.

Дуже часто: головний біль, блювання, біль в спині.

У післяреєстраційному періоді з невідомою частотою спостерігалися серйозні інфекції, такі як менінгіт, випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17852/01/01, затверджено МОЗ України 11.01.2020 року наказом № 41

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2020 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Нові рекомендації з лікування шизофренії Американської психіатричної асоціації

У вересні 2020 року Американська психіатрична асоціація (American Psychiatric Association, APA) оприлюднила нові практичні настанови з лікування шизофренії, що ґрунтуються на доказах й орієнтовані на потреби пацієнта та його близьких. Від моменту публікації останньої повної версії настанов 2004 року та їх часткового оновлення 2009 року проведено чимало досліджень у цій галузі, що ретельно розглядалися й обговорювалися робочою групою перед формулюванням кожної оновленої рекомендації. Оцінка тверджень включає числовий рейтинг, який відображає впевненість (1 – користь явно переважає над шкодою; 2 – відношення користь/шкода складніше оцінити чи користь або шкода менш чітко визначені), а також літерний рейтинг, який вказує на рівень доказів (A – високий; B – помірний; C – низький).

Поширеність шизофренії впродовж життя оцінюється приблизно в 0,7% (Moreno-Küstner et al., 2018). Це одна з 20 найчастіших причин інвалідності у світі, що потребує значних економічних витрат, які лише в США перевищують 150 млрд доларів на рік (Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018; Cloutier et al., 2016; Chapel et al., 2017; Jin and Mosweu, 2017). Шизофренія скорочує тривалість життя й асоціюється зі вдвічі-вчетверо вищою смертністю порівняно з показниками загальної популяції (Lee et al., 2018; Oakley et al., 2018; Tanskanen et al., 2018); насамперед це зумовлено частими супутніми психічними розладами, включно зі вживанням наркотичних речовин (Hunt et al., 2018; Plana-Ripoll et al., 2019). Близько 10% хворих на шизофренію, особливо чоловіки в дебюті хвороби, вчиняють самогубство (Laursen et al., 2014; Popovic et al., 2014; Tanskanen et al., 2018). Іншими поясненнями високої смертності є гірший стан фізичного здоров'я, значна поширеність факторів ризику (ожиріння, цукровий діабет, гіперліпідемія, куріння), погана підтримка здоров'я та недостатній доступ до профілактичної медицини, догляду й лікування (Janssen et al., 2015; Moore et al., 2015; Kugathasan et al., 2018). Відсутність належного психіатричного лікування також впливає на смертність (Schoenbaum et al., 2017). Отже, настанови розроблено задля покращення лікування шизофренії, що, своєю чергою, зменшить захворюваність, смертність, психосоціальні та медичні наслідки.

В оновлених настановах насамперед рекомендовано проведення ретельної первинної оцінки пацієнта для встановлення діагнозу, визначення факторів ризику та планування індивідуального лікування з урахуванням уподобань пацієнта (рекомендації 1-3; табл. 1, 2).

Оцінка та визначення плану лікування

Первинна оцінка пацієнта з можливим психотичним розладом має включати:

- 1) причину, щодо якої проводиться оцінка; цілі й уподобання пацієнта щодо лікування; перелік психіатричних симптомів; анамнез психіатричного лікування, травм, уживання тютюну або інших речовин; оцінку фізичного здоров'я, психосоціальних і культурних факторів; обстеження психічного стану з оцінкою когнітивної функції, ризику суїциду й агресивної поведінки відповідно до 3-го видання практичних рекомендацій APA з психіатричної оцінки дорослих (1C);
- 2) кількісні показники для виявлення та визначення тяжкості симптомів і функціональних порушень, які можуть бути предметом лікування (1C);
- 3) **хворі на шизофренію** повинні мати документований, всебічний, орієнтований на пацієнта план лікування, що включає нефармакологічні та фармакологічні методи, котрі ґрунтуються на доказах (1C)

Таблиця 1. Первинна оцінка супутніх фізичних станів та їх моніторинг

Оцінка	Початкова	Під час спостереження
Життєві показники	Пульс, артеріальний тиск	Пульс, артеріальний тиск, температура тіла за клінічними показаннями
Антропометрія	Вимірювання маси тіла, зросту, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ)	ІМТ під час кожного візиту – 6 міс, згодом – щонайменше щокварталу
Гематологічні показники	Загальний аналіз крові (ЗАК), включно з абсолютною кількістю нейтрофілів (АКН)	ЗАК, АКН за клінічними показаннями, як-от терапія клозапіном
Біохімічний аналіз крові	Електроліти, показники функції нирок і печінки, тиреотропний гормон	За клінічними показаннями
Вагітність	Тест на вагітність для жінок фертильного віку	
Токсикологічні тести	Токсикологічний скринінг за клінічними показаннями	
Електрофізіологічне дослідження	Електроенцефалограма, якщо показано на підставі анамнезу, неврологічного обстеження	
Методи візуалізації мозку	КТ/МРТ (перевага МРТ), якщо показано на підставі анамнезу, неврологічного обстеження	
Генетичне обстеження	Хромосомне тестування, якщо показано на підставі огляду, анамнезу життя та розвитку	

Таблиця 2. Оцінка інших специфічних побічних ефектів лікування

Оцінка	Початкова	Під час спостереження
Цукровий діабет	Скринінг факторів ризику діабету, рівень глікемії натще	Глікемія натще / глікований гемоглобін через 3 міс після початку терапії новим АПЗ, згодом – щонайменше 1 р/рік
Гіперліпідемія	Ліпідограма	Ліпідограма через 4 міс після початку терапії новим АПЗ, згодом – щонайменше 1 р/рік
Метаболічний синдром (МС)	Визначити, чи відповідає пацієнт критеріям МС	Оцінка критеріїв МС через 4 міс після початку терапії новим АПЗ, згодом – щонайменше 1 р/рік
Подовження інтервалу QTc	Запис ЕКГ перед призначенням пімозиду, дроперидолу, ілоперидолу, тіоридазину, зипразидону, хлорпромазину чи за наявності серцевих факторів ризику	Запис ЕКГ при змінах дозування зазначених АПЗ або додаванні інших препаратів, які впливають на інтервал QTc у пацієнтів із серцевими факторами ризику чи подовженим інтервалом QTc
Гіперпролактинемія	Скринінг симптомів гіперпролактинемії. Визначення рівня пролактину в крові, якщо показано на підставі клінічного анамнезу	Скринінг симптомів гіперпролактинемії під час кожного візиту до стабілізації, далі – щорічно при застосуванні АПЗ, які підвищують ризик. За потреби визначення рівня пролактину
Рухові розлади, зумовлені АПЗ	Клінічна оцінка акатизії, дистонії, паркінсонізму й інших патологічних мимовільних рухів, включаючи пізню дискінезію. За їх наявності – оцінка структурованим інструментом (AIMS, DISCUS)	Клінічна оцінка зазначених розладів під час кожного візиту. Високий ризик пізньої дискінезії потребує оцінки структурованим інструментом щонайменше 1 раз на 6 міс, в інших випадках – 1 р/рік або частіше за негативної динаміки симптомів

Примітка: АПЗ – антипсихотичний засіб.

Що стосується фармакотерапії (рекомендації 4-14), то чітко окреслено алгоритм лікування (включно з випадками резистентності). Важливо, що терапію, котра виявилася ефективною й добре толерується, слід тривало продовжувати (незалежно від покращення чи погіршення симптомів), оскільки це запобігає рецидивам хвороби. Конкретизовано обставини, за яких використання клозапіну або ін'єкційних АПЗ тривалої дії може покращити результати. Запропоновано чіткі інструкції щодо лікування проявів побічної дії АПЗ – гострої дистонії, паркінсонізму, акатизії та пізньої дискінезії.

Фармакотерапія

- 4) хворим на шизофренію призначати АПЗ, контролюючи ефективність і побічні ефекти (1A);
- 5) за відсутності покращення симптомів на тлі застосування АПЗ терапію слід продовжити (1A);
- 6) за покращення симптомів на тлі застосування АПЗ лікування доцільно продовжити тим самим препаратом (2B)

Призначення клозапіну рекомендовано:

- 7) пацієнтам із резистентністю до терапії (1B), тобто відсутністю відповіді, частковим або неоптимальним усуненням симптомів після застосування двох АПЗ (різних класів) в оптимальних дозах тривалістю ≥ 6 тиж;
- 8) за значного ризику самогубства чи спроб самогубства, незважаючи на інші методи лікування (1B);
- 9) за значного ризику агресивної поведінки, незважаючи на інші методи лікування (2C)

Призначення ін'єкційних АПЗ тривалої дії

- 10) запропоновано пацієнтам, які віддають перевагу такому виду терапії, чи пацієнтам із поганою/невизначеною прихильністю до терапії в анамнезі (2B)

Ведення проявів побічної дії АПЗ

- 11) за гострої дистонії рекомендовано антихолінергічні препарати (1C);
- 12) за паркінсонізму запропоновано такі варіанти: зниження дози АПЗ, перехід на інший АПЗ (розглянути клозапін) або лікування антихолінергічним препаратом – бензтропіном, тригексифенідилом (2C);
- 13) за акатизії запропоновано такі варіанти: зниження дози АПЗ, перехід на інший АПЗ або додавання бензодіазепіну чи блокатора β -адренорецепторів (2C);
- 14) за помірно-тяжкої або інвалідизувальної пізньої дискінезії рекомендований зворотний інгібітор везикулярного моноамінового транспортера-2 (1B)

Продовження на стор. 66.

Клінічні випадки

Випадок 1

Пацієнтка, 41 рік, із раніше діагностованим ВДР і безсонням так описує свій стан: «Лікарю, я більше не можу цього терпіти. Увечері я засинаю, але прокидаюся через 2 або 3 год, а потім – рано-вранці (о 03:00-04:00 год) і більше вже не можу заснути. Я спробувала приймати мелатонін, але він не працює. Вранці відчуваю страшенне пригнічення, а коли спрацьовує будильник, для мене це справжня трагедія. Я просто не можу пережити день і постійно плачу. Я неспокійна, весь час їм, не можу зосередитися та ясно мислити. Мені нічого не подобається, навіть те, що раніше приносило радість. Я завжди втомлена та почувуюся нікчемною. Лікар загальної практики призначив мені антидепресант, але сон не покращився. Він дав мені ще одні ліки, але вони змусили мене почуватися ще менш зосередженою. Потім він призначив інший препарат, але за 3 тиж я набрала 5 кг».

Спочатку пацієнтку лікували СИЗЗС, згодом – комбінацією СИЗЗС і бензодіазепіну, далі – міртазапіном. За допомогою СИЗЗС депресію було покращено, але поліпшення сну не відповідало потребам хворої. Бензодіазепін зміг покращити сон, але спричинив загальмованість і труднощі з концентрацією уваги. Міртазапін зменшував депресію та порушення сну, але зумовлював швидке збільшення маси тіла.

Було вирішено призначити пацієнтці тразодон контрольованого вивільнення 1 р/добу починаючи зі 150 мг увечері з подальшим підвищенням дози до 225 мг і згодом – до 300 мг. Препарат покращив сон, зменшив неспокій протягом дня й поступово повністю усунув симптоми депресії.

Випадок 2

Пацієнт, 32 роки, вперше звертається до лікаря й має такі скарги: «Докторе, я знесилений, уже 2 міс погано сплю. Я лягаю спати та сподіваюся заснути, але не виходить. Для засинання мені потрібно щонайменше 2 год, але через 1-2 год я знову прокидаюся. Зрештою засинаю о 03:00 год і не хочу прокидатися вранці. Я завжди приїжджаю на роботу із запізненням і не маю сил ефективно працювати. Я втомлений, хочу спати весь день. Мені сумно, немає ніякого інтересу. Всі запитують мене, що сталося. Кажуть, що я маю сумне та втомлене обличчя. Моє життя змінилось...».

Під час збирання анамнезу контрполярних епізодів виявлено не було. У пацієнта діагностовано ВДР із супутнім безсонням; йому призначено тразодон із пролонгованим вивільненням починаючи із 75 мг увечері (перед сном). Сон покращився з першого дня лікування. Через 1 тиж було вирішено збільшити дозу до 150 мг (також увечері перед сном), щоби краще контролювати інші депресивні симптоми. Симптоми депресії повністю зникли протягом місяця.

Випадок 3

Госпіталізована пацієнтка, 72 роки, котра нещодавно перенесла операцію щодо перелому стегнової кістки та пневмонію, має такі скарги: «Я нормально не спала вже 10 днів, почала прокидатися о 03:00 год, після чого вже не могла заснути. Я навіть спокійно розповідати про це не можу, мені хочеться плакати. Після виписки з лікарні я стану для свого чоловіка та дітей тягарем. І це повністю моя провина, я мала бути обережною, щоб не спіткнулася. Лікарі кажуть, що я одужую, але я перебуваю в лікарні понад 1 міс і більше не можу цього терпіти. Я вже не знаю, як витратити час. Я більше не дивлюся телевизор, не хочу читати книги, весь день неспокійна та засмучена, а потім не сплю вночі».

Ретельний збір анамнезу виявив ще один великий депресивний епізод 15 років тому після виявлення онкологічного захворювання, що на сьогодні перебуває в стані ремісії. Контрполярних епізодів не було. У пацієнтки діагностовано ВДР із безсонням; їй призначено тразодон контрольованого вивільнення починаючи із 75 мг увечері. Безсоння швидко зменшилося. Через 1 тиж з'явилася потреба в підвищенні дози до 150 мг, але з огляду на вік пацієнтки та той факт, що за 1 тиж вона продемонструвала чітке поліпшення інших симптомів депресії, було вирішено відтермінувати збільшення дози. Уже через 5 тиж симптоми депресії повністю зникли. В інших випадках (з урахуванням переносимості й ефективності) доцільно поступово збільшувати дозу навіть у пацієнтів літнього віку.

ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультиמודальний модулятор серотонінової системи¹РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ
У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й ажитацію^{5,6}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію²
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок^{2,7}
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті^{2,8}

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним тразолопірдину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Пінокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія. Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. Stahl University of California, San Diego, Debbi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-FRRATUM». Article in CNS spectrums • December 2014.
2. A. Fajolini et al. «Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice». Riv Psichiatr 2019; 54(4): 137-149.
3. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.B. et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2009. — 6. — 20-33.
4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6. August 2017.
5. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.
6. Salek D., Zylberz G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer P. et al. Neuropharmacology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.
7. Galecki P., Florkowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merk. Lekarski. 2010; 29(169): 66-9.
8. Ede-Freckska. Trazodone—its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec; 12(4):477-82.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

Dileo
F A R M A

04119, м. Київ, вул. Ю. Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

ANGELINI

Тразодон (Триттіко/Триттіко XR) має мультиמודальну дію; є ефективним не лише при депресії, а й за розладів сну. У низьких дозах діє переважно як заспокійливий і снодійний засіб, а після збільшення дози проявляє антидепресивний ефект. У деяких випадках тразодон також можна застосовувати в поєднанні з іншими антидепресантами, наприклад, у разі ВДР із частковою відповіддю на антидепресант, який не може виправити безсоння.

На відміну від СИЗЗС тразодон характеризується значно меншим ризиком безсоння, сексуальної дисфункції та тривоги. Низький ризик антихолінергічних ефектів (наприклад, закрепи, затримки сечі, сухості в роті) в поєднанні з хорошою шлунково-кишковою переносимістю робить тразодон особливо корисним для людей похилого віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд статті: Incalzi R.A. et al. Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia.

Підготувала **Наталія Александрук**

Берліприл®

еналаприлу малеат гідрохлортіазид

ПЛЮС

10/25

Раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика¹

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування
лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25²

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг та гідрохлортіазиду 25 мг;

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Есенціальна гіпертензія.

Берліприл® плюс 10/25 показаний тоді, коли зниження артеріального тиску недостатнє при застосуванні монотерапії еналаприлом малеатом.



Протипоказання.

- підвищена чутливість до еналаприлу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретичних засобів групи тіазидів, засобів групи сульфонамідів/препаратів сульфонілсечовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини лікарського засобу;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібітору АПФ;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та лікування методом гемодіалізу, анурія;
- стеноз ниркових артерій та інші;

Спосіб застосування та дози.

Стандартна добова доза препарату становить 1 таблетка на добу. Таблетку приймають незалежно від вживання їжі.

Побічні реакції.

Анемія, у тому числі апластична та гемолітична, астенія, діарея, біль у животі, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, кашель та інші.

¹Bryan Williams et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018, 39. 3021-3104.

²Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25 №134 від 26.01.2021.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ»

м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За повною інформацією (повний перелік протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл® плюс 10/25 №134 від 26.01.2021. Р. П. МОЗ України № UA/5853/01/01.



**раціональна фіксована
комбінація іАПФ
та діуретика¹**