



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 11 (480) / 2020

Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Професор
Peter Goadsby

Конгрес
Європейської академії
неврології (2020)



Читайте в рубриці **Неврологія**
на сторінці **16**

Доктор фармацевтичних наук, професор
Вікторія Георгіянц

Виготовлення ліків в аптеках:
індивідуальний підхід
із віковими традиціями



Читайте на сторінці **38**

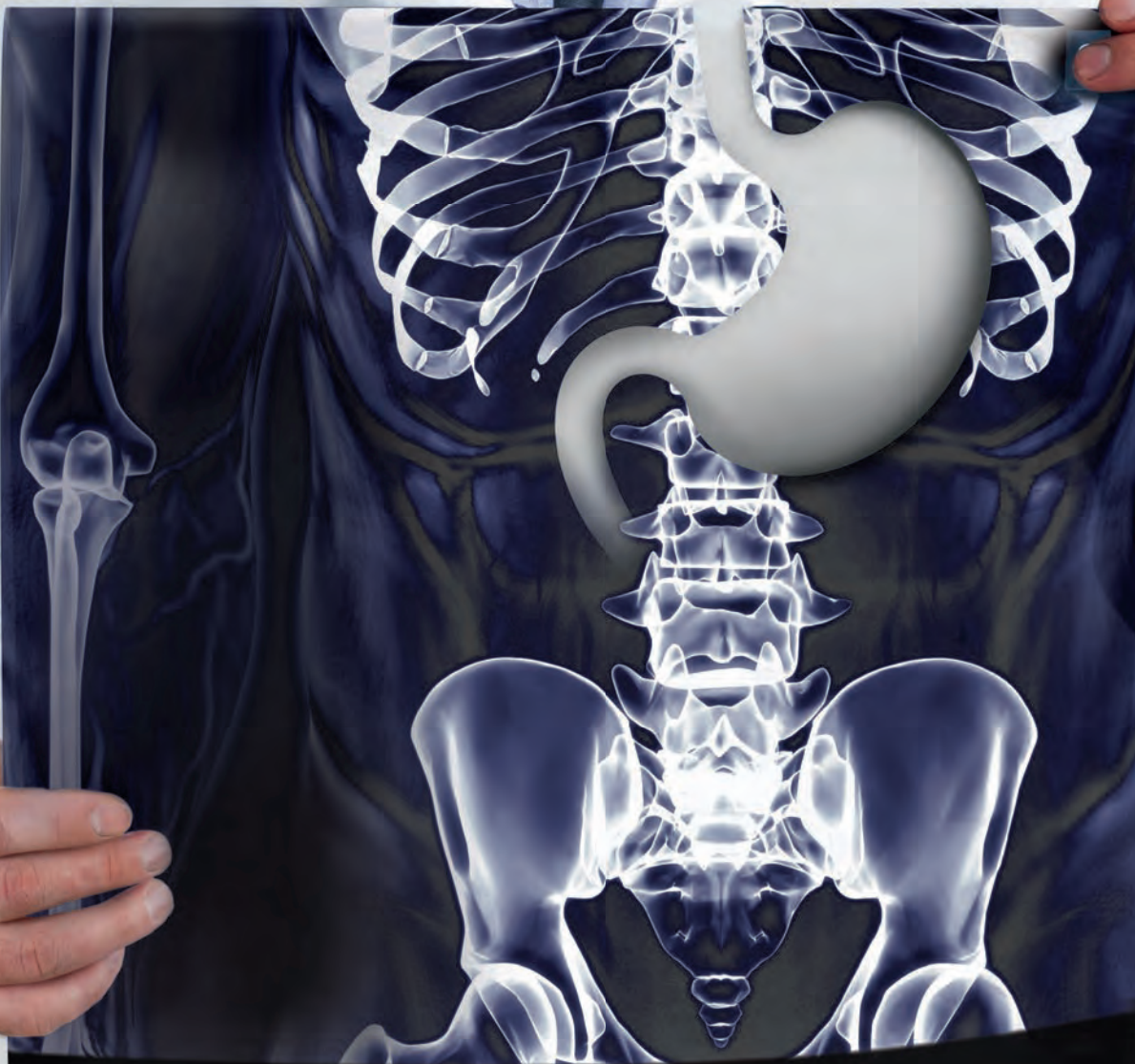
Доктор медичних наук, професор
Олег Яременко

Дослідження «ПАРТНЕР»:
оцінка серцево-судинного ризику
в українського контингенту
хворих на остеоартроз



Читайте в рубриці **Ревматологія**
на сторінці **27**

Dr.Reddy's

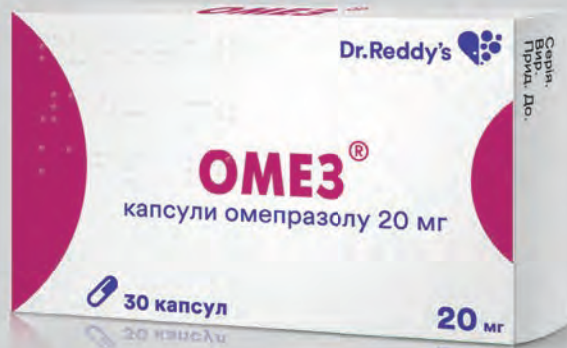


Лікуючи біль НПЗП,
не наражайте на
небезпеку шлунок

Shon Ivanov I. Iv
1995 April 16 M 136755
Acc:
2020 May 27
Acq Tm: 17:59:04.972497
384 x 384

ОМЕЗ[®] / омепразол в 4 рази зменшує ризик
розвитку пептичних виразок на фоні прийому НПЗП¹

1. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:135-140. За відсотком пацієнтів, у яких виникла виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки на протязі 6 міс дослідження: 16,5% пацієнтів, що приймали плацебо; 3,6% пацієнтів, що приймали омепразол (p < 0,01). Вірогідність невиникнення виразки, множинних ерозій, помірно чи тяжкої диспепсії складала 0,78 у групі, що приймала омепразол з НПЗП, та 0,53 у групі, що приймала плацебо з НПЗП (p=0,004). Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ[®] 20. Склад: діюча речовина: omeprazole; 1 капсула містить омепразолу 20 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС A02BC01. Показання. Дорослі: для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів категорії ризику; для ерадикації Helicobacter pylori (H. pylori) при пептичній виразці — у комбінації з відповідним антибіотиком; для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, у т. ч. рефлюкс-езофагіту; для довготривалого лікування пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою; для лікування синдрому Золлінгера — Еллісона. Побічні реакції. З боку травного тракту: часто — діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко — сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші. Категорія відлуску. За рецептом. Протипоказання. Підвищена чутливість до омепразолу, замінених бензimidazolів або до будь-якої допоміжної речовини. Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи (ІПП), не слід застосовувати одночасно з нефінавіром. Виробник: «Д-р Реддіс Лабораторіс Птд», Вид. РП. № UA/0235/02/01. Наказ МОЗ України №1212 від 30.05.2019. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Д-р Реддіс Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна. 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. OM/03/07/20/Rx17.1





СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.
Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.
Показання. Ревматоїдний артрит, СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:
• лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМРП, в тому числі метотрексатом;
• лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.
Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.
Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМРП. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.
Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозний спондиліт. СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозного спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.
Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіопрін, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).
Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозний спондиліт або аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.
Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.
Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, та лейкемію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 2 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.

Голімумаб: новини з передової світової науки

За матеріалами Європейського конгресу з ревматології (EULAR 2020),
3-6 червня, м. Франкфурт, Німеччина



Голімумаб – синтетичний препарат на основі людських моноклональних антитіл проти фактора некрозу пухлини (ФНП), який задіяний у патогенезі більшості хронічних запальних захворювань. Цей засіб схвалений регуляторними органами США, ЄС, України та багатьох інших країн, а також рекомендований авторитетними науковими організаціями світу для лікування низки ревматичних і аутоімунних захворювань. Препарат має потужну доказову базу ефективності та безпеки, але вчені продовжують вивчати особливості його застосування в різноманітних клінічних ситуаціях і в різних популяціях хворих. Сьогодні до уваги читачів пропонуємо огляд нових даних стосовно голімумабу, що були представлені на щорічному Європейському конгресі з ревматології Європейської протиревматичної ліги (EULAR), який у форматі онлайн відбувся 3-6 червня в м. Франкфурт (Німеччина).

Вплив голімумабу на продуктивність роботи в працездатних пацієнтів з анкілозивним спондилітом, осьовим спондилоартритом без рентгенологічних ознак і псоріатичним артритом у Греції

Обґрунтування. Голімумаб – інгібітор ФНП, який схвалений для лікування осьового спондилоартрититу та псоріатичного артрититу. Дані реальної клінічної практики щодо його впливу на продуктивність праці та фізичну активність таких пацієнтів дуже обмежені.

Мета. Оцінити вплив голімумабу на продуктивність праці та фізичну активність протягом 12 міс лікування в пацієнтів із спондилоартритом загальною і в субпопуляціях хворих на осьовий спондилоартрит і псоріатичний артрит окремо.

Методи. Багатоцентрове неінтервенційне проспективне дослідження тривалістю 12 міс було проведено в умовах реальної клінічної практики на базі 20 медичних центрів. До нього включали дорослих працездатних пацієнтів з осьовим спондилоартритом (анкілозивний спондиліт або осьовий спондилоартрит без рентгенологічних ознак) або псоріатичним артритом, яким нещодавно було призначено голімумаб. Із дослідження були виключені хворі, котрі отримують терапію більш ніж одним біологічним препаратом або переведені на голімумаб з іншого інгібітора ФНП через непереносимість або недостатню ефективність. Учасників випробування обстежували до початку лікування, через 3, 6 і 12 міс. Вплив терапії на продуктивність праці та фізичну активність оцінювали за допомогою шкали WPAI:SHP.

Результати. У період із квітня 2017 р. по травень 2018 р. до дослідження були зараховані 121 пацієнт (51 – із псоріатичним артритом і 70 – з осьовим спондилоартритом). Середній вік учасників випробування становив 45,4 року; серед них було 49,6% чоловіків; 69,0% мали надмірну вагу чи ожиріння. Середня тривалість захворювання – 11,3 міс. Середня тривалість участі в дослідженні – 11,9 міс. Загалом 60,3% пацієнтів раніше отримували протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання, та 16,5% – біологічні препарати. До початку лікування середнє значення показника DAS28-ESR становило: в загальній популяції хворих – $4,0 \pm 1,3$ бала, в пацієнтів із псоріатичним артритом – $4,5 \pm 1,2$ бала, в пацієнтів з осьовим спондилоартритом – $3,6 \pm 1,2$ бала. Середній початковий показник за шкалою BASDAI в пацієнтів з осьовим спондилоартритом становив $5,6 \pm 1,9$ бала.

На початку дослідження про зниження продуктивності праці та фізичної активності повідомляли 94,1 та 96,7% пацієнтів відповідно. Через 3 міс їх частка зменшилася до 87,3 та 88,0%. Початково в загальній популяції дослідження середня втрата продуктивності праці та фізичної активності становила 70,0 та 65,0%, але через 3 міс зменшилася на 31,4 та 40,0%, через 6 міс – на 44,2 та 40,0%, через 12 міс – на 50,0 та 50,0%. Поліпшення відзначали в усіх підгрупах пацієнтів – з анкілозивним спондилітом, осьовим спондилоартритом без рентгенологічних ознак, псоріатичним артритом (табл. 1). 12-місячний рівень утримання на терапії голімумабом становив 91,7%. Жодних нових даних щодо профілю безпеки не з'явилася.

Таблиця 1. Динаміка порушень продуктивності праці та фізичної активності, що оцінювалися за шкалою WPAI:SHP, через 3, 6 і 12 міс порівняно з початковим рівнем						
	Втрата продуктивності праці (%)			Порушення фізичної активності (%)		
	Середнє зменшення порівняно з початковим рівнем (n)			Середнє зменшення порівняно з початковим рівнем (n)		
	3 міс	6 міс	12 міс	3 міс	6 міс	12 міс
Загальна популяція пацієнтів ^a	31,4 ^a (n=102)	44,2 ^a (n=94)	50,0 ^a (n=87)	40,0 ^a (n=107)	40,0 ^a (n=101)	50,0 ^a (n=92)
Псоріатичний артрит	31,4 ^b (n=46)	51,4 ^a (n=42)	53,6 ^a (n=40)	40,0 ^a (n=47)	50,0 ^a (n=44)	60,0 ^a (n=40)
Осьовий спондилоартрит	33,0 ^b (n=56)	30,4 ^b (n=52)	45,5 ^b (n=47)	40,0 ^a (n=60)	40,0 ^b (n=57)	40,0 ^b (n=52)
Анкилозивний спондиліт ^c	25,1 (n=35)	29,9 (n=32)	39,8 (n=29)	20,0 (n=39)	30,0 (n=37)	30,0 (n=34)
Осьовий спондилоартрит без рентгенологічних ознак ^c	47,4 (n=21)	55,4 (n=20)	53,2 (n=18)	50,0 (n=21)	55,0 (n=20)	50,0 (n=18)

Примітки: ^a достовірне зниження ($p < 0,001$; тест Wilcoxon); ^b достовірне зниження ($p < 0,001$; t-тест);

^c не досягнуто статистичної значущості через малу кількість спостережень.

Довідка «ЗУ»

Механізм дії голімумабу полягає в блокуванні як розчинних, так і мембраноасоційованих форм ФНП. Це протидіє зв'язуванню ФНП із відповідними рецепторами та сприяє зниженню його функціональної активності. Оскільки ФНП відіграє ключову роль у патогенезі хронічного запального процесу, застосування голімумабу розриває патологічний ланцюг при багатьох системних запальних та аутоімунних захворюваннях: ревматоїдному артриті, анкілозивному спондилоартриті, псоріатичному артриті, хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті. Голімумаб випускається у формі розчину для ін'єкцій у вигляді шприца-ручки по 0,5 мл із вмістом діючої речовини 50 або 100 мг. На українському фармацевтичному ринку представлений оригінальний препарат голімумабу Сімполі.

Висновок. У пацієнтів із псоріатичним артритом та осьовим спондилоартритом, які отримували голімумаб в умовах реальної клінічної практики, значно поліпшилися продуктивність праці та фізична активність через 3, 6 і 12 міс після початку лікування.

Effects of golimumab on work productivity among work-active ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis patients in Greece: The 'GO-UP' Study. Athanassiou P. et al. SAT0630-HPR (2020).

Довгострокова ефективність та утримання на терапії голімумабом у пацієнтів із псоріатичним артритом й ураженнями шкіри

Обґрунтування. Псоріатичний артрит – це хронічне імуніопосередковане захворювання суглобів, пов'язане з псоріазом. При цій патології виявлена підвищена експресія низки прозапальних цитокінів, зокрема ФНП. Голімумаб являє собою повністю людське моноклональне антитіло IgG1k, яке нейтралізує ФНП і затверджене для лікування псоріазу та псоріатичного артрититу. Дані щодо ефективності голімумабу при псоріатичному артриті в умовах реальної клінічної практики обмежені.

Мета. В умовах реальної клінічної практики визначити частоту утримання на терапії голімумабом протягом 48 міс спостереження й оцінити довгострокову ефективність препарату в покращенні суглобових симптомів і шкірних проявів у пацієнтів із псоріазом і псоріатичним артритом.

Методи. Проведено ретроспективний аналіз даних спостереження 105 хворих на псоріатичний артрит згідно з критеріями класифікації CASPAR, які розпочали лікування голімумабом. Критеріями включення були: вік понад 18 років, тривалість захворювання понад 6 міс, наявність периферичного артрититу (ураження принаймні одного суглоба) й активного псоріазу. Пацієнтів спостерігали з 1 січня 2014 р. по 31 грудня 2019 р. Відповідні анамнестичні, клінічні, біохімічні дані були зібрані до лікування й через 6, 12, 24 та 48 міс лікування голімумабом.

Результати. Периферичний артрит мав місце в 67 пацієнтів (63,8%), ураження хребта – в 37 (35,3%), ентезит – у 82 (78%), шкірні прояви псоріазу – у 84 (80%). Ерозивний артрит до лікування зафіксований у 38 (36,2%) пацієнтів. Найчастішими супутніми захворюваннями були: серцево-судинна патологія – в 33 (31,4%) хворих, метаболічний синдром – у 20 (19%). Імовірно, причинами цього виступали висока

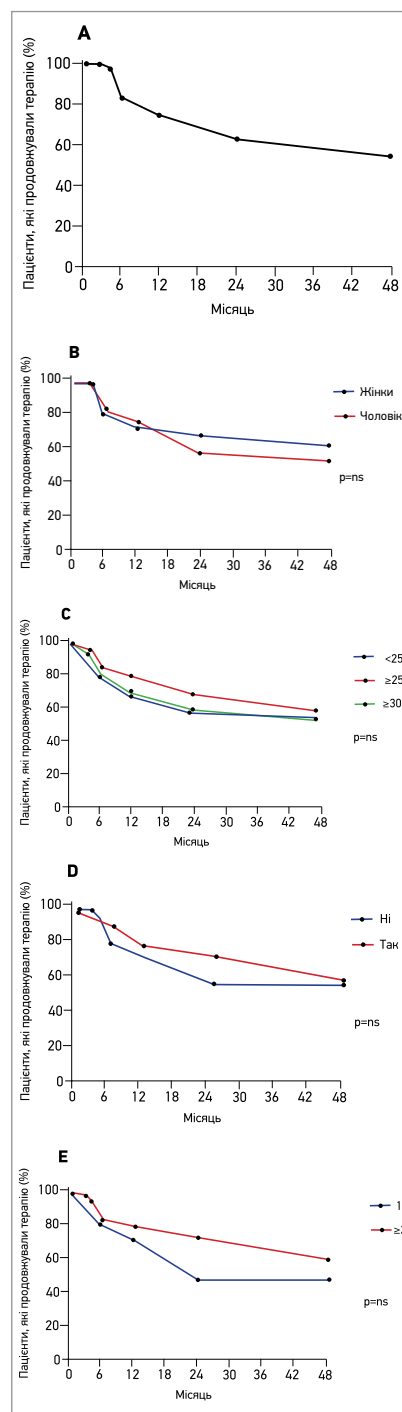


Рис. Утримання на терапії протягом 48 міс спостереження загалом (А) й залежно від статі (В), ІМТ (С), статусу куріння (D) та лінії терапії (Е)

Продовження на стор. 4.

Голіумаб: новини з передової світової науки

За матеріалами Європейського конгресу з ревматології (EULAR 2020),
3-6 червня, м. Франкфурт, Німеччина



Продовження. Початок на стор. 3.

частка курців у популяції (31,4%) та підвищений індекс маси тіла (ІМТ) – $27,1 \pm 6,0$ кг/м².

Через 48 міс 42% (44 зі 105) пацієнтів припинили терапію (рис., А). Найчастішою причиною цього була недостатня ефективність або її втрата – в 30 пацієнтів зі 105 (28,6%). Хоч як це дивно, проте не було виявлено статистично значущого впливу таких факторів: стать ($p=0,652$), ІМТ ($p=0,655$), статус куріння ($p=0,466$), лінія терапії ($p=0,208$) (рис., В-Е).

У цьому дослідженні вкотре було продемонстровано довгострокову ефективність голіумабу в покращенні суглобових симптомів і шкірних проявів псоріазу. Через 48 міс зафіксовано статистично значуще поліпшення клінічних ($p<0,0001$ для BASDAI; $p<0,01$ для PASI; $p<0,0001$ для DAPSA) та біохімічних показників ($p<0,05$ для CRP).

Висновок. Це багатоцентрове дослідження продемонструвало високу частоту утримання на терапії голіумабом серед пацієнтів із псоріатичним артритом в умовах реальної клінічної практики. На відміну від наявних у літературі даних це випробування не виявило відмінностей у клінічній відповіді й ефективності між чоловіками та жінками, курцями й некурцями, пацієнтами з ожирінням і нормальною масою тіла, з різною лінією терапії. Водночас іще раз були доведені ефективність і безпека голіумабу в умовах реальної клінічної практики.

Long-term effectiveness and drug survival of golimumab in patients affected by psoriatic arthritis with cutaneous involvement. Fonti G. et al. AB0640 (2020).

Безпека прийому голіумабу під час вагітності: аналіз даних фармаконагляду

Обґрунтування. Ревматичні хвороби та запальні захворювання кишечника можуть траплятися в жінок дітородного віку та впливати на якість їхнього життя під час вагітності. Голіумаб схвалений для лікування кількох ревматичних захворювань і виразкового коліту.

Мета. Оцінити результати вагітності в пацієнок, які отримували голіумаб.

Методи. Було проаналізовано окремі випадки прийому голіумабу під час вагітності чи за 3 міс до зачаття, про котрі було повідомлено виробнику до 6 квітня 2019 р. До аналізу включили як проспективні звіти (результати вагітності ще були невідомі при першому повідомленні про прийом голіумабу), так і ретроспективно зафіксовані випадки (результати вагітності вже були відомі при першому повідомленні). Інформація про такі випадки надходила з різних джерел, включаючи спонтанні повідомлення, клінічні дослідження та реєстри.

Результати. Було виявлено 208 випадків прийому голіумабу під час вагітності (131 пацієнтка з ревматичним захворюванням, 43 – з виразковим колітом і 34 – з іншими показаннями) з 211 зареєстрованими результатами вагітності. Із цих 208 випадків 119 були проспективними звітами та 89 – ретроспективними. Середній вік матері становив 31,9 року.

Зі 119 проспективних випадків вагітності 89 (74,8%) закінчилися народженням живої дитини, 19 (16,0%) – мимовільним абортom (із них 42,1% отримували голіумаб у поєднанні з метотрексатом), 10 (8,4%) – індукованим абортom, 1 (0,8%) – позаматковою вагітністю. Зареєстровано 9 вроджених аномалій (2 проспективні та 7 ретроспективних випадків).

Для 183 із 208 випадків вагітності був відомий триместр прийому голіумабу. Серед 110 проспективних випадків у 82 (74,5%) прийом голіумабу мав місце на прегравідарному етапі та в I триместрі. Із них 19 жінок додатково приймали метотрексат і мали такі результати вагітності: 8 – народження живої дитини, 8 – мимовільний аборт, 3 – індукований аборт.

У 18 проспективних випадках (16,4%) жінки приймали голіумаб протягом усіх трьох триместрів і всі народили живих дітей (жодної дитини зі вродженими аномаліями; 1 немовля, матір якого приймала голіумаб і метотрексат, народилося недоношеним).

Висновок. Частота вроджених вад розвитку та спонтанних абортів у жінок, які приймали під час вагітності голіумаб, відповідала показникам у загальній популяції. Постійний прийом препарату протягом усієї вагітності спостерігався нечасто.

Trimester exposure and pregnancy outcomes in women exposed to golimumab – results from the company pharmacovigilance database. Otero-Lobato M. et al. SAT0117 (2020).

Фактори, що впливають на утримання на лікуванні голіумабом: аналіз даних реєстру BIOBADASER

Обґрунтування. Утримання на терапії біологічним препаратом можна вважати непрямим показником його ефективності, безпеки та переносимості.

Мета. Оцінити ймовірність утримання на лікуванні голіумабом у пацієнтів із ревматичними захворюваннями та фактори, що впливають на цей показник, при спостереженні до 7 років.

Методи. BIOBADASER – це іспанський реєстр пацієнтів, які приймають біологічні препарати. Він створений Іспанським товариством ревматології та Іспанським агентством із лікарських засобів. У грудні 2019 р. було проведено аналіз даних усіх пацієнтів віком від 18 років, які розпочали прийом голіумабу з приводу ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту й осьового спондилоартриту. Вірогідність утримання на лікуванні розраховували за допомогою тесту Каплана – Мейєра. Фактори, пов'язані з утриманням на терапії, аналізували за допомогою регресійної моделі Кокса.

Результати. В аналіз були включені 685 пацієнтів, із них 195 (28,5%) – із ревматоїдним артритом, 294 (42,9%) – з осьовим спондилоартритом і 196 (28,6%) – із псоріатичним артритом. 53,7% учасників дослідження становили жінки. Середній вік пацієнтів – $51,3 \pm 12,6$ року. Середня тривалість захворювання на початку терапії голіумабом дорівнювала 7,6 року (діапазон – від 3,0 до 14,5 року).

Голіумаб призначали як перший біологічний препарат у 36,4% випадків, як другий – у 31,7%, як третій або більше – в 31,9%. Супутнє медикаментозне лікування на початку терапії голіумабом включало: метотрексат – 40,0%, кортикостероїди – 34,2%, лефлуномід – 17,8%, сульфасалазин – 8,1%.

Ймовірність утримання на лікуванні голіумабом становила: через 1 рік – 71,7% (95% довірчий інтервал (ДІ) 68,1-74,9), через 2 роки – 60,5% (95% ДІ 56,5-64,2), через 3 роки – 55,6% (95% ДІ 51,5-59,5), через 4 роки – 50,6% (95% ДІ 46,2-54,8), через 5 років – 45,1% (95% ДІ 40,1-50,0), через 6 років – 44,2% (95% ДІ 39,0-49,3), через 7 років – 39,5% (95% ДІ 32,8-46,2).

Якщо голіумаб призначали як перший біологічний препарат, то вірогідність утримання на лікуванні становила 83,2% у перший рік і 60,0% через 5 років. Якщо голіумаб застосовували як другий біологічний препарат, то вірогідність утримання на терапії становила 70,4% у перший рік і 39,9% через 7 років.

Регресійний аналіз Кокса (табл. 2) показав, що ймовірність утримання на лікуванні голіумабом була вищою при його призначенні як першої чи другої лінії біологічної терапії, в пацієнтів з осьовим спондилоартритом і псоріатичним артритом, у разі супутнього прийому метотрексату. Вірогідність утримання на терапії знижували потреба в кортикостероїдах та інших хворобомодифікуювальних препаратах, відмінних від метотрексату, вища початкова активність захворювання.

Таблиця 2. Відносний ризик (ВР) відміни голіумабу: регресійний аналіз Кокса

Фактор	ВР	95% ДІ	p
Вік на момент ініціації терапії	1,01	0,99-1,02	0,480
Стать (жіноча vs чоловіча)	1,15	0,69-1,90	0,595
Статус куріння (курці vs некурці)	1,46	0,90-2,37	0,128
Статус куріння (колишні курці vs некурці)	0,94	0,48-1,84	0,859
Вага (надлишкова vs нормальна)	1,10	0,63-1,93	0,728
Вага (ожиріння vs нормальна)	0,90	0,51-1,59	0,708
Спондилоартрит vs ревматоїдний артрит	0,56	0,31-1,00	0,050
Псоріатичний артрит vs ревматоїдний артрит	0,49	0,28-0,87	0,015
Друга vs перша лінія біологічної терапії	1,45	0,85-2,46	0,171
Третя vs перша лінія біологічної терапії	3,04	1,86-4,98	0,001
Прийом метотрексату	0,61	0,38-0,97	0,037
Прийом інших хворобомодифікуювальних препаратів	1,88	0,90-3,93	0,091
Прийом кортикостероїдів	1,71	1,04-2,83	0,036
Початкова активність захворювання вища за середню	1,45	0,96-2,19	0,078

Висновок. Вірогідність утримання на терапії голіумабом була високою й залишалася відносно стабільною до 7 років спостереження. Нижчий ризик припинення лікування спостерігався в пацієнтів, які отримували голіумаб як перший біологічний засіб, у хворих на осьовий спондилоартрит і псоріатичний артрит. Вірогідність утримання на терапії була нижчою в пацієнтів, які потребували кортикостероїдів, інших хворобомодифікуювальних препаратів, відмінних від метотрексату, при вищій початковій активності захворювання.

Factors associated with persistence of golimumab treatment in the BIOBADASER registry, up to 7 years of follow-up. Pombo M. et al. FRI0290 (2020).

Переклав з англ. В'ячеслав Килимчук

CP-166161



Роль медико-соціальної експертизи в оцінці працездатності хворих на ревматоїдний артрит

За матеріалами VII Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини»



20-21 травня в м. Дніпро під егідою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (ДЗ «ДМА МОЗ України»), громадських організацій «Придніпровська асоціація лікарів-інтерністів» та «АРМЕД» в онлайн-режимі відбулася VII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини». Протягом двох днів учасники мали змогу ознайомитися з новими підходами до діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів. Однією з найактуальніших стала доповідь завідувачки кафедри медико-соціальної експертизи та реабілітації факультету післядипломної освіти ДЗ «ДМА МОЗ України», доктора медичних наук, професора Інни Станіславівни Борисової щодо ролі медико-соціальної експертизи (МСЕ) в оцінці працездатності хворих на ревматоїдний артрит (РА).

РА являє собою хронічне запальне захворювання невідомої етіології зі складним мультифакторним патогенезом, різноманітним клінічним перебігом і непередбачуваним прогнозом. Хвороба характеризується прогресивною деструкцією синовіальних суглобів із деградацією хряща та кістки, ушкодженням зв'язок і сухожиль, зниженням функціональної активності суглобів, якості життя, а згодом – виникненням інвалідності.

У світі на РА припадає близько 10% інвалідизації та понад 30% випадків тимчасової втрати працездатності. Згідно з даними Американської колегії ревматологів (ACR), останніми роками поширеність стійкої непрацездатності серед осіб із РА з 10-річною тривалістю захворювання становить 40-50%. Щорічний приріст інвалідності дорівнює 10%, а повне припинення роботи (тяжка інвалідність) – 6% протягом останніх 3 років. Натомість у Великій Британії інвалідність серед пацієнтів із РА й анамнезом 10 років становить 60% випадків.

У 2019 році дослідники Mayo Clinic опублікували дані Рочестерського епідеміологічного проекту, в якому визначено, що поширеність функціональної інвалідності в пацієнтів із РА була вдвічі вищою, ніж у тих, хто мав інші інвалідизувальні захворювання. Хворі на РА мали на 15% вищу поширеність функціональної інвалідності, ніж пацієнти без РА в більшості вікових груп.

Основним підґрунтям формування інвалідності в пацієнтів із РА є клінічний перебіг захворювання. Крім системних проявів із боку серцево-судинної, сечовидільної, нервової, дихальної систем, рентгенологічної стадії, найважливішим при встановленні трудового прогнозу та формуванні функціональної інвалідності є суглобовий синдром.

Сучасні положення щодо ведення пацієнтів із РА сформульовані в міжнародному документі 2010 року Європейської протиревматичної ліги (EULAR) та ACR (2010) і доповнені новими постулатами 2019 року. У ньому зазначено, що основною метою при лікуванні хворого на РА є нормалізація функції суглобів і соціальних можливостей пацієнта. У національній практиці з цією метою користуються наказом МОЗ від 11.04.2014 № 263, який є доказовою клінічною настановою, в тому числі щодо підходів до визначення стійкої чи тимчасової втрати працездатності в пацієнтів із РА. У цьому документі наведено алгоритм формування діагнозу РА відповідно до конкретних пунктів: класифікація, клінічна стадія, активність, клініко-анатомічна форма, системні прояви, характер перебігу, частота загострень, інструментальна характеристика (в дужках зазначають рентгенологічну стадію), додаткова імунологічна характеристика – антицитрулінові антитіла, ступінь порушення функціональної здатності суглоба, функціональний клас та ускладнення.

Одним із головних медичних критеріїв інвалідності й оцінки ефективності лікування є активність РА. Як базовий метод градації активності рекомендується застосовувати інтегральний показник РА – індекс DAS28 (Disease Activity Score) на підставі дослідження 28 суглобів: проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових, променево-зап'ясткових, ліктьових, плечових, колінних із врахуванням суб'єктивного аналізу анамнезу пацієнта за 100-міліметровою візуальною аналоговою шкалою, на якій хворий позначає точку, що відповідає силі болю й загальному стану. Підрахунок індексу DAS28 здійснюється за допомогою комп'ютерної програми та визначається як:

- 0 = ремісія (DAS28 <2,6);
- 1 = низька активність (DAS28 – 2,6-3,2);
- 2 = середня активність (DAS28 – 3,3-5,1);
- 3 = висока активність (DAS28 >5,1).

Важливо, що згідно з рекомендаціями EULAR і національним документом (наказ МОЗ від 11.04.2014 № 263) хворого з активним РА (висока, помірна активність) необхідно

оглядати кожні 1-3 міс, а тих, у кого низька активність або ремісія, – 1 раз на 6-12 міс.

При визначенні оцінки працездатності у хворих на РА необхідно обов'язково в діагнозі зазначати частоту загострень (мала – 1 раз на 1-2 роки; середня – 1-2 рази на рік; велика – 2-5 разів на рік) і їх тривалість (короткочасна – 3-4 тиж; середньої тривалості – 5-8 тиж; тривала – >8 тиж). Безпосереднім фактом підтвердження загострення РА в працездатного пацієнта може бути лише листок непрацездатності, виданий пацієнту в стаціонарі, амбулаторно, а також у денних стаціонарах.

Водночас у діагнозі лікарі повинні зазначати ступінь порушення функції суглобів. Критеріями порушення функції суглобів кисті 1 ступеня є амплітуда рухів для суглобів кистей у межах 110-170°, показники динамометрії – 17,4-31 кг (за норми 21-56 кг). При оцінці порушень функції суглобів стопи враховують рентгенологічні дані з окремими ізольованими вогнищами деструкції головок плеснових кісток або відповідних фаланг. Таке ураження суглобів клінічно проявляється помірним порушенням опорної функції стопи. Критеріями порушення функції суглобів кисті 2 ступеня є амплітуда рухів суглобів пальців у межах 55-30°, показники динамометрії – 10-23 кг. Спостерігаються значна деформація суглобів пальців із відхиленням їх в ульнарному напрямку – відхилення пальців у бік ліктьової кістки за рахунок підвищів у п'ястно-фалангових суглобах, Z-подібна деформація великого пальця у вигляді бутоньєрки – згинання в п'ястно-фалангових суглобах і перерозгинання в дистальних міжфалангових суглобах, а також деформувальний артроз міжфалангових суглобів. Критеріями 3 ступеня є збереження амплітуди рухів у межах 15°, зниження показників динамометрії в межах 0-10 кг, деформація пальців за типом гудзикової петлі – згинальна контрактура в першому міжфаланговому суглобі та перерозгинання в другому міжфаланговому суглобі, анкілози у функціонально вигідному положенні (згинання основної фаланги II-V пальців на 45%, згинання в міжфалангових суглобах на 60-90%, I палець у протидії до III пальця з легким згинанням кінцевої фаланги). Критерієм 4 ступеня є фіксовані суглоби у функціонально невідгідному (підтягнутому) положенні (в тому числі артропатія Жаку). Отже, для визначення порушення функції суглобів обов'язково слід проводити функціональні проби.

Для визначення наявності та тяжкості інвалідності при РА, згідно з рекомендаціями EULAR і відповідно до сучасної національної нормативної бази, потрібно використовувати критерії ACR, а саме: здатність до самообслуговування (одягання, приймання їжі, догляд за собою тощо); здатність до непрофесійної діяльності (заняття спортом тощо з урахуванням статевих і вікових можливостей); здатність до професійної діяльності (робота, ведення домашнього господарства – для хатніх робітників).

Класифікація функціональних класів у осіб із РА така:

➤ клас I: особа повністю здатна виконувати звичайні повсякденні справи;

➤ клас II: мобільність обмежена помірно. При ураженні нижніх кінцівок знижена переносимість тяжких фізичних навантажень, спостерігається скорочення відстані при ходінні (біля житла до 3-4 км) і темпу пересування (90 кроків/хв). Самообслуговування помірно обмежене; при ураженні суглобів кисті – виключення робіт із помірним і значним фізичним навантаженням. За умов адаптації робочої поверхні та застосування додаткових технічних засобів може досягатися зниження залежності від сторонніх. Повсякденні справи обмежені помірно за рахунок робіт із помірним фізичним навантаженням, передання частки обов'язків членам сім'ї. Обов'язково є обмеження за спеціальністю. Праця можлива за умови виключення тяжких фізичних навантажень, тривалого ходіння, робіт із заданим

темпом. Особа може працювати з помірним навантаженням (переміщення вантажів до 3-5 кг, у вільному темпі, зі скороченням робочого дня, тижня, обсягу роботи);

➤ клас III: мобільність обмежена за рахунок виключення тяжких і помірних фізичних навантажень, скорочення відстані ходіння (біля житла ≤0,5 км) і темпу пересування (70 кроків/хв або 2-3 км/год) у межах власного житла чи близького сусідства. Самообслуговування значно обмежене за рахунок неможливості виконання робіт із помірним фізичним навантаженням. Виникає потреба в регулярній (кілька разів на місяць) допомозі інших осіб (закупівля продуктів, прибирання, миття посуду). Виконання повсякденних справ значно обмежене за рахунок робіт із помірним фізичним навантаженням, передання частки обов'язків членам сім'ї. Є відмова від активного відпочинку. Здатність до праці можлива за умови легких фізичних навантажень та інтелектуальної роботи;

➤ клас IV: мобільність різко обмежена межами власного будинку чи близького сусідства. Пересування можливе тільки з використанням милиць, ортезів або протезів, за межами житла – на колісному кріслі. Самообслуговування різко обмежене, є потреба в постійному сторонньому догляді (забезпечення їжею й утримання житла в санітарному стані). Здатність до праці неможлива, крім інтелектуальної роботи вдома.

Для визначення функціонального класу щодо конкретного пацієнта в практиці часто використовують тест Соллермана. За його допомогою встановлюються функціональні можливості кисті у хворих на РА, з контрактуєю Дюпюїтрена тощо. Пацієнту пропонуються 20 завдань (вставити ключ у замкову щілину, повернути його на 90°, зібрати монети з плоскої поверхні, покласти їх у гаманець, який висить на стіні; розстігнути блискавку; розрізати пластилін ножом і виделкою; надіти рукавичку на другу руку тощо). Оцінивши час, який пацієнт витрачає на те чи інше завдання, та підрахувавши суму балів за шкалою Соллермана, можна визначити клас, до котрого належить пацієнт.

Встановити певний ступінь соціальної активності, мобільності хворого на РА можна за допомогою багатьох валідизованих анкет, опитувальників, індексів, ретельного вивчення анамнезу. Для цього існують анкета оцінки стану здоров'я (HAQ), заснована на 5 аспектах повсякденного життя; індекс інвалідності для опитувальника за оцінкою стану здоров'я (HAQ-DI); модифікований опитувальник оцінки стану здоров'я (mHAQ), що складається з 8 запитань; багатовимірний HAQ (MDHAQ); рутинна оцінка даних індексу пацієнта (RAPID); індекс активності захворювання на РА (RADAI); модифікована шкала SCIM III для кількісної оцінки параметрів обмеження життєдіяльності; шкала Всесвітньої організації охорони здоров'я для оцінки інвалідності (WHODAS 2.0) з використанням доменів Міжнародної класифікації функціонування (2017).

Отже, для визначення стану працездатності хворих на РА обов'язково потрібно ретельно вивчати питання МСЕ: медичні дані (активність, ураження внутрішніх органів, методи та надання лікування), функціональний стан уражених суглобів із проведенням функціональних проб (вимірювання кутів згинання суглобів, динамометрія, тест Соллермана), стан соціальної активності пацієнта за результатами опитувальників. Основною метою при терапії хворого на РА є забезпечення максимально тривалого збереження високої якості життя, пов'язаного зі станом здоров'я, шляхом контролю симптоматики, запобігання структурному ураженню суглобів, нормалізації функції та соціальних можливостей пацієнта.

Підготувала Христина Воськало

Корамаг®

зручне поєднання В ОДНІЙ КАПСУЛІ

ПІД ЧАС ПРИЙОМУ ДІУРЕТИКІВ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин. 1 капсула містить: хлорид калію – 286 мг, карбонат магнію – 99 мг, коензим Q10 – 10 мг, екстракт софори японської – 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін Е) – 1 мг.

Лікарська форма. Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів Р та Е з метою підтримки нормального функціонального стану серцево-судинної системи. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тону м'язів та зменшенню втомлюваності; Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи; Рутин та коензим Q10 мають науково підтверджені антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. *Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем!* **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

Найменування та місце знаходження виробника: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Склад згідно листку-вкладишу. 2. Один з популярних препаратів Калію/Магнію на ринку України UA/7315/01/01. 3. О.М. БАРНА. Можливості коензиму Q₁₀ в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму. Ліки України №6 (172) / 2013. С.19-25.

ЗМІСТ



РЕВМАТОЛОГІЯ

Голіумаб: новини з передової світової науки..... **3-4**
За матеріалами Європейського конгресу з ревматології (EULAR 2020),
3-6 червня, м. Франкфурт, Німеччина

**Роль медико-соціальної експертизи в оцінці
працездатності хворих на ревматоїдний артрит**..... **5**
І.С. Борисова
За матеріалами VII Міжнародної науково-практичної конференції
«Актуальні питання внутрішньої медицини»

**Дослідження «ПАРТНЕР»: оцінка серцево-судинного ризику
в українського контингенту хворих на остеоартроз**..... **27-29**
О.Б. Яременко.....

EULAR 2020: щорічний конгрес фахівців із ревматології в онлайн-форматі
М.А. Martin-Martinez, C. Wincup, P.A. Merkel та ін...... **30-31**

**Конгрес EULAR 2020: у центрі уваги – можливості вдосконалення
фармакотерапії остеоартриту**..... **33**
X. Zeng, S. Silverman, K. Telyshev.....

Кістково-м'язова система та сполучна тканина у фокусі ревматології
М. Кутоло, Д.Г. Рекалов, М.Б. Джус та ін...... **34-35**
За матеріалами науково-практичної школи Асоціації ревматологів України

Складний пацієнт із подагрою, або Як не померти від цієї недуги
С.І. Сміян..... **37**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне..... **7, 41**
Новини МОЗ..... **20**

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

НПЗП-індуковані гастропатії: експертна думка від співавтора консенсусу ICON-G
Р. Хант..... **8-9**



НЕВРОЛОГІЯ

Сучасні підходи до діагностики та корекції тривожних і депресивних розладів
М.М. Орос..... **10**

**Неврологічні прояви COVID-19: пропозиція Спеціалізованої групи
з екологічної неврології Всесвітньої федерації неврології
впровадити міжнародні неврологічні реєстри**..... **11-12**
G. Román, P. Spencer, J. Reis та ін......

Прегабалін у лікуванні болю: фармакологія та клінічні докази..... **13**

Мілдронат у вторинній профілактиці ішемічного інсульту
Є.О. Труфанов..... **15**

Конгрес Європейської академії неврології (2020)
B. Winblad, S. Pittock, P. Goadsby та ін...... **16-17**

Хвороба коронарних, мозкових і периферичних судин: складні взаємозв'язки..... **19**

Безсоння, депресія та сексуальні розлади: як розірвати хибне коло..... **22**

Проблеми охорони психічного здоров'я, зумовлені пандемією COVID-19
I.A. Марценковський, I.I. Марценковська, I.Ф. Здорик..... **23**

Немедикаментозні підходи до профілактики та лікування когнітивних розладів
С.М. Стаднік..... **24-25**

ФАРМАКОЛОГІЯ

**Депресивні розлади та кардіоваскулярна патологія:
можливості фармакологічної корекції**..... **20**
Т.В. Талаєва.....

Виготовлення ліків у аптеках: індивідуальний підхід із віковими традиціями
Л.П. Савченко, В.А. Георгіянц..... **38-39**

ПСИХІАТРІЯ. ТРЕНІНГ ДЛЯ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Афективні розлади настрою..... **21**

УРОЛОГІЯ

Кристалурія в практиці сімейного лікаря
С.В. Кушніренко..... **40**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

L-аргінін – просте вирішення складних проблем..... **43**

КАРДІОЛОГІЯ

**Передовий досвід лікування та профілактики аритмій
в умовах пандемії COVID-19**..... **44-45**
Огляд оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів

Кардіологія • Дайджест..... **46**



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

Попередні дані щодо застосування дексаметазону для лікування пацієнтів зі вкрай тяжким перебігом COVID-19

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) висловлює задоволення попередніми результатами клінічного дослідження в Сполученому Королівстві, котрі свідчать про те, що кортикостероїдний лікарський засіб дексаметазон може рятувати життя пацієнтів зі вкрай тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19). За попередньою інформацією, спрямованою до ВООЗ, застосування цього засобу дало змогу знизити на третину смертність пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, і на 20% – хворих, які отримують оксигенотерапію.

Позитивний ефект був відзначений тільки в групі пацієнтів зі вкрай тяжким перебігом COVID-19 і не спостерігався в групі осіб із легшим перебігом.

«Це перший лікарський засіб, що показав свою ефективність стосовно зниження показників смерті в пацієнтів із COVID-19, які потребують оксигенотерапії чи вентиляторної підтримки. Це приємна звістка, тому я хочу подякувати уряду Сполученого Королівства, Оксфордському університету, численним лікувальним установам країни та пацієнтам за внесок, який вони зробили в цей науковий прорив, що сприяє порятунку життів», – заявив генеральний директор ВООЗ Тедрос Адханом Гебрейесус.

Дексаметазон – стероїдний засіб, який застосовується з 1960-х років для зменшення запалення при патологічних станах, включаючи запальні захворювання й деякі злоякісні процеси. Із 1977 року цей засіб входить до Примірного переліку ВООЗ основних лікарських засобів у різних лікарських формах; термін дії патенту на нього закінчився, він є за прийнятною ціною в більшості країн.

Дослідники надали до ВООЗ попередні висновки, що стосуються цього дослідження; найближчими днями очікується повномасштабний аналіз даних. ВООЗ координуватиме метааналіз, спрямований на досягнення глибшого розуміння значення такого лікувального втручання. Оновлені відомості про те, як та коли слід застосовувати препарат у разі COVID-19, будуть внесені до клінічних рекомендацій ВООЗ.

Ця звістка перегукується з результатами зустрічі представників Програми дій ВООЗ у галузі наукових досліджень і розробок, яка пройшла в Женеві в середині лютого та була присвячена проблемі прискорення технологічних досягнень у сфері боротьби з COVID-19 і на якій поглиблене вивчення питань застосування стероїдів було одним із пріоритетних напрямів. Ці результати підтверджують важливість проведення великих рандомізованих контрольованих досліджень, за даними котрих можуть бути отримані відомості для обґрунтування практичних рішень. ВООЗ продовжить спільну роботу з усіма партнерами, спрямовану на подальшу розробку лікарських засобів і вакцин для боротьби з COVID-19, у т. ч. у рамках ініціативи щодо прискорення доступу до засобів для боротьби з COVID-19.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала **Ольга Татаренко**

Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація
ГО «Міжнародна асоціація медицини»
За підтримки International Society for Vascular Health



Науково-практична конференція
Медико-соціальні проблеми
артеріальної гіпертензії
в Україні

25-27 жовтня,
м. Львів

Місце проведення: Premier Hotel Dnister
(вул. Матейка, 6)

• Сертифікати європейського та українського зразка (сумарно до 30 балів)

• Десять іноземних спікерів

• Майстер-класи та міждисциплінарні дискусії

• Школа кардіології для сімейних лікарів та молодих фахівців-кардіологів

Контакти

+380 (98) 076-76-59
+ 38 (097) 760-63-53
+380 (67) 499-83-31

НПЗП-індуковані гастропатії: експертна думка від співавтора консенсусу ICON-G

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) щороку застосовують понад 30 млн людей у світі. Проте ефективне та доступне лікування болю й запалення дається ціною небажаних ефектів. Серед основних побічних наслідків – ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як-от гастрит, виразки, перфорації та кровотечі, в т. ч. небезпечні для життя. З огляду на масштаби проблеми НПЗП-індукованої гастропатії виникла необхідність розроблення відповідних клінічних настанов для лікарів терапевтичних спеціальностей.



У рамках міждисциплінарної конференції «Нові та старі загрози. Обмін думками між гастроентерологами, терапевтами й неврологами», що відбулася 10 червня в режимі онлайн на базі освітньої платформи medx.pro, професор гастроентерології Річард Хант з Університету МакМастер (Канада) ознайомив аудиторію лікарів із положеннями консенсусу ICON-G як його співавтор й один із провідних експертів із НПЗП-індукованих гастропатій. Настанова ICON-G була створена групою 12 експертів-гастроентерологів із 9 країн шляхом консенсусної наради та голосування за дельфійським методом. Автори намагалися розробити прості й конкретні рекомендації з профілактики та лікування ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗП, на основі сучасної практики, даних доказової медицини й експертної думки. Професор

Річард Хант представив і прокоментував зазначені рекомендації.

► **Практична рекомендація 1.** Застосування НПЗП пов'язане з підвищеним ризиком виникнення гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

► **Практична рекомендація 2.** Усі види НПЗП, незалежно від шляху введення, можуть підвищувати ризик виникнення НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 64%, «згоден» – 34%).

Коментар Річарда Ханта. Виокремлено два основні механізми розвитку НПЗП-гастропатії: ушкодження епітелію й мікросудинна дисфункція. Епітелій шлунка може ушкоджуватися під прямим токсичним впливом деяких НПЗП, які спричиняють кислотно-лужний дисбаланс, а також опосередковано – через пригнічення гастропротекторних простагландинів й активацію прозапальних факторів.

► **Практична рекомендація 3.** До найпоширеніших факторів ризику розвитку НПЗП-гастропатії, що не підпадають під модифікацію, належать вік (понад 60 років), виразкова хвороба та пов'язані з нею ускладнення, зокрема шлунково-кишкові кровотечі, в анамнезі (консенсус: «повністю згоден» – 65%, «згоден» – 33%, «не згоден» – 2%).

► **Практична рекомендація 4.** До факторів ризику розвитку НПЗП-гастропатії, котрі можливо модифікувати, належать супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та/або інших НПЗП, системних кортикостероїдів, антикоагулянтів / антитромбоцитарних засобів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 37%, «не згоден» – 4%).

Коментар Річарда Ханта. Хочу наголосити, що поєднання зазначених факторів в одного пацієнта примножує ризик. Так, згідно з нашими даними (Scarpignato C., Hunt R., 2010), у пацієнтів з одним фактором ризику середня частота випадків НПЗП-гастропатії за 6 міс спостереження становила 0,87%; при поєднанні двох факторів – 1,95%; трьох – 4,32%, а за наявності чотирьох факторів ризику (серед них: вік понад 75 років, виразкова хвороба та кровотеча в анамнезі, супутнє серцево-судинне захворювання) частота ускладнень із боку ШКТ сягала 10%. Тобто в зоні ризику може опинитися кожен десятий пацієнт, якому ви призначите НПЗП.

Раніше ми вважали, що ризик зменшується з часом, а також, що в пацієнта, котрий уже тривалий час приймав НПЗП без ускладнень, вони не виникнуть у майбутньому. Проте в дослідженні VIGOR підтвердилося лінійне зростання ризику в разі прийому як напроксену, так і рофекоксибу (хоча й меншою мірою) впродовж 12 міс спостереження. Це означає, що кожен пацієнт, який приймає НПЗП (і навіть якщо це коксиб), із кожним днем має вищу ймовірність розвитку НПЗП-гастропатії.

Призначення коксибів зменшує ризик НПЗП-гастропатії порівняно з прийомом неселективних інгібіторів циклооксигенази, як показало, наприклад, дослідження SUCCESS-1. Проте повністю ризик не зникає. До того ж із коксибами та, можливо, з іншими НПЗП пов'язана серцево-судинна токсичність. Супутній прийом кардіологічних доз АСК знижує ризик серцево-судинних подій від прийому НПЗП або коксибів, але підвищує ризик гастропатії, тобто захисту від гастропатії потребує кожний пацієнт, який приймає НПЗП, зокрема в комплексі з АСК.

► **Практична рекомендація 5.** Інфекція *Helicobacter pylori* підвищує ризик розвитку НПЗП-гастропатії. Лікарям варто враховувати ймовірність інфекції *H. pylori* та (за наявності) рекомендується проводити ерадикаційну терапію ще до призначення НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 58%, «згоден» – 38%, «не згоден» – 4%).

Коментар Річарда Ханта. Метааналіз показав, що поєднання прийому НПЗП з інфекцією *H. pylori* синергічно підвищує частоту пептичної виразки у 2,8 раза порівняно з *H. pylori*-негативними пацієнтами, котрі приймають НПЗП, і в 16,5 раза порівняно з популяцією. При поєднанні НПЗП з інфекцією *H. pylori* частота виявлення виразок ШКТ сягала 49% (Huang J., Sridhar S., Hunt R., 2002). Тестування на *H. pylori* рекомендоване насамперед тим пацієнтам, у яких ви плануєте тривалу терапію НПЗП, зокрема при ревматичних захворюваннях.

Наступна група рекомендацій відображає раціональний підхід до застосування НПЗП, який може бути реалізований без додаткових затрат усіма лікарями первинної ланки.

► **Практична рекомендація 6.** Лікарям слід призначати НПЗП тільки за наявності показань, при цьому варто враховувати фактори ризику розвитку гастропатії, виявлені в конкретного пацієнта, ще до призначення НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 39%, «не згоден» – 2%).

► **Практична рекомендація 7.** Лікар має попереджати пацієнта про небажаність самостійного прийому НПЗП і важливість регулярного лікарського нагляду, особливо в пацієнтів, які приймають НПЗП протягом тривалого часу та/або у високих дозах (консенсус: «повністю згоден» – 54%, «згоден» – 41%, «не згоден» – 4%).

► **Практична рекомендація 8.** Пацієнти, котрі отримують НПЗП протягом тривалого часу, потребують регулярного й індивідуалізованого (з урахуванням супутніх захворювань, супутніх лікарських препаратів і наявності множинних факторів ризику) моніторингу на предмет розвитку шлунково-кишкової кровотечі й інших побічних ефектів із боку ШКТ (консенсус: «повністю згоден» – 67%, «згоден» – 27%, «не згоден» – 4%, «повністю не згоден» – 2%).

Далі професор Річард Хант розглянув рекомендації щодо того, як захистити пацієнтів від гастропатії, коли без НПЗП не можна обійтись.

► **Практична рекомендація 9.** Комбінована терапія із застосуванням інгібіторів протонної помпи (ІПП) є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-індукованої гастропатії. Як альтернативу також можна використовувати блокатори H_2 -гістамінових рецепторів або мізопростол (консенсус: «повністю згоден» – 84%, «згоден» – 14%, «не згоден» – 2%).

Dr.Reddy's

Лікуючи біль НПЗП, не наражайте на небезпеку шлунків

OMEZ® / омепразол в 4 рази зменшує ризик розвитку пептичних виразок на фоні прийому НПЗП¹

1. Cullen D., Bardhan KD., Eisner M. et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther. 1996;12:135-140. За відомостями пацієнта, у яких виникла виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки на фоні прийому НПЗП протягом 6 міс дослідження: 16,5% пацієнтів, що приймали ібупрофен, 3,8% пацієнтів, що приймали омепразол (р < 0,01). Врожденість невинної виразки, інфекції кишок, пошкодження шлунка чи дванадцятипалої кишки після прийому НПЗП та 0,53 у групі, що приймали ібупрофен, та 0,04 у групі, що приймали омепразол (р < 0,001). Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу OMEZ® 20. Склад: діюча речовина: омепразол; 1 капсула містить: омепразолу 20 мг, біомікротвердіюча група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроерофавальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС A02BC01. Показання. Дорослі: для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП); для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) у пацієнтів категорії ризику; для ерадикації *Helicobacter pylori* (H. pylori) при пептичній виразці – у комбінації з відповідними антибіотиками; для лікування гастроерофавальної рефлюксної хвороби; у т. ч. рефлюкс-езофатиту; для довготривалого лікування пацієнтів з гастроерофавальною рефлюксною хворобою; для лікування синдрому Золлінгера-Еліссона. Побічні реакції: з боку травного тракту: часті – діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, диспепсія; рідко – сухість у роті, стоматит, ангілоїд травного тракту, відсутність апетиту, киш. Калові вуглики. За рідкістю. Протипоказання. Підвищена чутливість до омепразолу, замінених бензimidазолу або до будь-якої допоміжної речовини. Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи (ІПП), не слід застосовувати одночасно з непараневофірином. «Д-Редді» Лабораторієс Лтд. Індія. РП. № UA023502/01. Наказ МОЗ України №1212 від 30.05.2019. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Д-Реддіс Лаборація», Співдружність, 103, оп. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +38044923173. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. ОМ03/0720/РХ17.1

Коментар Річарда Ханта. Дійсно, висновки систематичних оглядів і мета-аналізів вказують на переконливі переваги терапії ІППІ порівняно з плацебо чи H₂-блокаторами щодо зниження частоти НПЗП-гастропатій, особливо виразок і кровотеч із верхніх відділів ШКТ. За нашими даними (Scarpignato С., Hunt R., 2010), у когорті пацієнтів із виразковими кровотечами в анамнезі, котрі приймали неселективні НПЗП, частота повторних кровотеч сягала 37,6 випадку на 100 пацієнто-років. Якщо ж пацієнти з обтяженим анамнезом приймали НПЗП разом з ІППІ, ризик кровотеч знижувався до 12,8 випадку на 100 пацієнто-років.

► **Практична рекомендація 10.** Усі наявні на фармацевтичному ринку ІППІ (езомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол і рабепразол) у відповідних дозуваннях мають однакову ефективність щодо зниження ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

Коментар Річарда Ханта. Йдеться про те, що наявних даних недостатньо для визначення переваг будь-якого препарату. Проте ми як клініцисти серед численних препаратів ІППІ, які представлені на ринку, обираємо той, що має переконливу доказову базу та виправдав довіру в клінічній практиці. Наприклад, найзастосовуваніша молекула ІППІ омепразол у різних генеричних формах – це не одне й те саме. У дослідженнях із визначенням інтрагастрального рН виявлено широкі коливання кислотосупресивного ефекту різних генериків омепразолу (Blandizzi С., Scarpignato С., 2014). У роботі російських колег (Пасечнікова В. і співавт., 2010) показано, що лише Омес («Др. Реддіс Лабораторіс») серед трьох протестованих препаратів омепразолу виявив здатність підтримувати оптимальний рівень рН >4 на 7-й день застосування. Варто нагадати, що виробництво препарату Омес відповідає вимогам Належної виробничої практики (GMP). Омепразол виробництва «Др. Реддіс Лабораторіс» включений до Оранжевої книги FDA з класом біоеквівалентності АВ. Це означає довіру до препарату на ринку з найсуворішими регуляторними підходами у світі.

► **Практична рекомендація 11.** Лікарям слід розглядати необхідність постійної профілактики у вигляді застосування ІППІ протягом усього часу прийому НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 31%).

Висновки

НПЗП – широко застосовувані та доступні лікарські засоби для лікування болю та запалення. Проте в клінічній практиці певне занепокоєння спричиняє ризик ускладнень із боку ШКТ, особливо кровотеч.

Ризик розвитку НПЗП-гастропатії зростає за умови тривалого прийому НПЗП і застосування високих доз, особливо в пацієнтів похилого віку. Консенсусною групою ICON-G розроблено 15 рекомендацій із безпечного й ефективного застосування НПЗП для профілактики гастропатії.

Насамперед НПЗП слід призначати тільки за наявності чітких показань і надавати пацієнтам усю необхідну інформацію про безпечне використання цих ліків. Перед призначенням НПЗП необхідно визначити індивідуальний профіль ризику пацієнта, враховуючи вивчені фактори, серед яких найважливішими є вік пацієнта та виразкова хвороба / кровотечі з ШКТ в анамнезі.

Додаткове призначення ІППІ є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-гастропатії з переконливою доказовою базою. ІППІ слід призначати на весь період, протягом якого пацієнт приймає НПЗП.

► **Практична рекомендація 12.** Такі клінічні ознаки можуть бути проявами НПЗП-індукованої гастропатії: спазми чи біль у животі, нудота, диспепсія та блювання. За наявності факторів ризику виникнення гастропатії лікарям необхідно підтримувати високий рівень клінічної настороженості щодо розвитку НПЗП-індукованої гастропатії в пацієнтів, які приймають НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 43%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 9%, «повністю не згоден» – 8%).

► **Практична рекомендація 13.** До початку лікування НПЗП для визначення ризику гастропатії слід вивчити анамнез пацієнта та провести необхідні лабораторні дослідження (консенсус: «повністю згоден» – 38%, «згоден» – 54%, «не згоден» – 16%, «повністю не згоден» – 2%).

Коментар Річарда Ханта. Стандартні методи діагностики НПЗП-гастропатії включають ретельний збір анамнезу на предмет захворювань ШКТ, особливо виразкової хвороби та шлунково-кишкових кровотеч, клінічне обстеження пацієнта, аналізи на гемоглобін і гематокрит. Також бажано провести тестування на *H. pylori* за підозри такої інфекції. Для підтвердження діагнозу гастропатії, якщо є обґрунтована підозра, необхідна ендоскопія верхніх відділів ШКТ.

► **Практична рекомендація 14.** Хоча перевагу слід віддавати ІППІ, пацієнтам, у яких діагностовано НПЗП-індуковану гастропатію, також можна рекомендувати гастропротектори в терапевтичних дозах (консенсус: «повністю згоден» – 40%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 17%, «повністю не згоден» – 2%).

Коментар Річарда Ханта. За неможливості призначення ІППІ альтернативними препаратами виступають H₂-блокатори та мізопростол.

► **Практична рекомендація 15.** Комбінація НПЗП і гастропротекторів у фіксованих дозах не рекомендована пацієнтам із НПЗП-індукованою гастропатією (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 28%, «не згоден» – 13%).

Коментар Річарда Ханта. Мається на увазі, що, незважаючи на очікуване підвищення комплаєнсу при застосуванні фіксованих комбінацій, поки що недостатньо клінічних даних для підтвердження їхніх переваг з огляду на ефективність і безпеку.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Контактні телефони

Редакція **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу **+380 (44) 521-86-93**

Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 01.07.2020.
Замовлення № 636861. 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).

Сучасні підходи до діагностики та корекції тривожних і депресивних розладів

Питання диференційної діагностики та належного терапевтичного супроводу тривоги й депресії набувають дедалі більшої актуальності на первинній ланці, особливо на тлі карантинних обмежень і вимушеної самоізоляції. Пропонуємо фаховий розбір цієї теми від завідувача кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктора медичних наук Михайла Михайловича Ороса. Для зручності подаємо експертний огляд у форматі «запитання – відповідь».



М.М. Орос

На що варто звертати увагу при веденні пацієнтів із тривогою чи депресією?

Складність менеджменту пацієнта з тривогою та депресією зумовлена наявністю соматичних симптомів, субсиндромальних розладів, коморбідністю, хронічним перебігом, несвідомою агравцією, значним тягарем стигматизації, потребою в призначенні великої кількості лікарських засобів. З одного боку, це призводить до поліпрагмації, а з іншого – на жаль, не здатне перервати рецидивний перебіг тривоги та депресії.

Які симптоми свідчать про наявність депресії?

Критерії епізоду депресії (великого депресивного розладу) визначено в Настановах із діагностики та статистики психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5). Відповідно до DSM-5, діагноз встановлюють за наявності щонайменше 5 таких симптомів (зокрема, ≥ 1 із 2 перших) майже щодня та більшу частину доби протягом як мінімум 2 тиж:

- 1) депресивний настрій;
- 2) зниження зацікавленості щодо майже всіх заходів та/або відчуття задоволення від них;
- 3) посилення/послаблення апетиту чи значне зменшення, не пов'язане з дієтою, або збільшення маси тіла ($\geq 5\%$ упродовж 1 міс);
- 4) безсоння / надмірна сонливість;
- 5) психомоторне збудження / загальмованість;
- 6) відчуття втоми чи втрати енергії;
- 7) почуття власної нецінності чи безпідставне відчуття провини;
- 8) зниження гостроти мислення, труднощі з концентрацією уваги чи прийняттям рішення;

9) повторювані думки про смерть;

10) повторювані суїцидальні думки без окресленого плану та спроби самогубства чи наявність плану його вчинення.

Як розпізнати тривожний розлад?

Для генералізованого тривожного розладу (ГТР) характерною є втрата контролю кори головного мозку над мигдалеподібним тілом. Істотного значення при цьому набуває проекція медіального (відповідає за розвиток страху та тривоги очікування) й дорсального (відповідає за когнітивні процеси при тривозі) ядер шва.

Критеріями ГТР слугують: надмірна тривога та переживання (тривожні очікування), що спричинені різними подіями чи діяльністю та тривають більшість часу впродовж ≥ 6 міс; труднощі контролю цих переживань; тривога й переживання, пов'язані щонайменше з 3 із таких симптомів:

- ✓ неспокій, відчуття роздратованості чи нервового збудження;
- ✓ швидка втомлюваність;
- ✓ труднощі при намаганні сконцентрувати увагу, відчуття «пустоти» в голові;
- ✓ дратівливість;
- ✓ м'язове напруження;
- ✓ розлади сну;
- ✓ дистрес або порушення в соціальній, професійній та інших сферах діяльності.

Як часто виникає змішаний тривожно-депресивний розлад?

Це доволі частий феномен. Відомо, що серед пацієнтів, які звертаються по первинну медичну допомогу, в 19,2% виявляють ізольований тривожний

розлад, у 10,3% – депресію, в 42,3% – змішаний тривожно-депресивний розлад, у 28,2% – коморбідні тривожний розлад і депресію.

Критерії змішаного тривожно-депресивного розладу включають:

- 1) постійний або періодично повторюваний дисфоричний настрій тривалістю ≥ 1 міс;
- 2) дисфоричний настрій упродовж < 1 міс, що супроводжується ≥ 4 симптомами з наведених далі:
 - ✓ труднощі в зосередженні уваги чи відчуття «порожнечі» в голові;
 - ✓ порушення сну;
 - ✓ втоми чи зниження енергійності;
 - ✓ дратівливість;
 - ✓ заклопотаність, занепокоєння;
 - ✓ підвищена плаксивість;
 - ✓ настороженість;
 - ✓ очікування гіршого;
 - ✓ почуття безнадії (тотальна песимістична оцінка майбутнього);
 - ✓ зниження самооцінки або ідеї малоцінності;
- 3) симптоми спричиняють клінічно значущий дистрес або порушення соціального, трудового функціонування чи інших сфер адаптації;
- 4) симптоми не є наслідком прямого фізіологічного впливу речовин або загального фізичного захворювання;
- 5) стан хворого не відповідає діагностичним критеріям великого депресивного розладу, дистимії, панічного розладу, ГТР, іншого тривожного розладу, порушення настрою (зокрема, стан часткової ремісії) чи іншого психічного захворювання.

У чому полягає медикаментозне лікування тривожних і депресивних розладів?

За спостереженнями, в рамках усталеної протягом останнього десятиліття практики фахівців, зокрема психотерапевтів, частіше призначають бензодіазепіни, натомість лікарі первинної медико-санітарної допомоги віддають перевагу антидепресантам. Пояснити таку практику можна тим, що бензодіазепіни в монотерапії успішно зменшують симптоми тривоги в укорочаний термін і можуть бути ефективними при різкому загостренні симптомів тривоги. У комбінації з антидепресантами ці засоби забезпечують швидкий анкісіолізис при затримці ефекту антидепресантів; сприяють зменшенню тривожності, пов'язаної з ініціацією терапії антидепресантами, й загалом більш результативно запобігають виникненню депресії, ніж у разі використання їх у режимі монотерапії. Певна настороженість щодо їх використання пов'язана з неспроможністю бензодіазепінів зменшити симптоми депресії, ризиком загострення депресії та психомоторно-когнітивних порушень, потенціалом зловживання, толерантністю та переважно симптоматичним полегшенням.

У чому полягає медикаментозне лікування тривожних і депресивних розладів?

За спостереженнями, в рамках усталеної протягом останнього десятиліття практики фахівців, зокрема психотерапевтів, частіше призначають бензодіазепіни, натомість лікарі первинної медико-санітарної допомоги віддають перевагу антидепресантам. Пояснити таку практику можна тим, що бензодіазепіни в монотерапії успішно зменшують симптоми тривоги в укорочаний термін і можуть бути ефективними при різкому загостренні симптомів тривоги. У комбінації з антидепресантами ці засоби забезпечують швидкий анкісіолізис при затримці ефекту антидепресантів; сприяють зменшенню тривожності, пов'язаної з ініціацією терапії антидепресантами, й загалом більш результативно запобігають виникненню депресії, ніж у разі використання їх у режимі монотерапії. Певна настороженість щодо їх використання пов'язана з неспроможністю бензодіазепінів зменшити симптоми депресії, ризиком загострення депресії та психомоторно-когнітивних порушень, потенціалом зловживання, толерантністю та переважно симптоматичним полегшенням.

На яку ланку патогенезу цих розладів можна вплинути медикаментозно?

Дослідженнями в галузі нейропсихіатрії доведено негативну дію глюкокортикоїдів (гормонів стресу) на гіпоталамус і нейрони. Їх механізм полягає в зменшенні кількості серотонінових рецепторів і синаптичної спроможності. Цей процес має потенційно оборотний характер і, відтак, слугує мішенню для медикаментозної корекції депресії. Іншою оборотною ланкою патогенезу є активація M1-мікроглії, клітини котрої пригнічують синтез 5-HT-рецепторів, активність натуральних кілерів, лімфоцитарну проліферацію та синтезують гострофазові прозапальні цитокіни: інтерлейкін (ІЛ) 1 β , 6 і фактор некрозу пухлини. На тлі прийому антидепресантів відбувається активація M2-мікроглії, дія котрої спрямована на продукцію протизапальних цитокінів, як-от ІЛ-4, ІЛ-10, трансформувальний фактор росту- β .

Якою є рекомендована терапія?

Потенційна мішень для корекції тривоги та депресивного розладу – дисбаланс системи γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Дія бензодіазепінів пов'язана зі впливом на рецептори ГАМК,

а отже, актуальним є пошук альтернативних засобів із подібним ефектом, але кращим профілем безпеки. У цьому контексті цікавим є огляд J.J. Secades, опублікований 2017 року в Journal of Neurology and Neurosurgery. Наведені в цьому огляді дані свідчать, що препарат **Гамалате В₆** завдяки унікальній комбінації складових (діючі речовини – магнію глютамату гідробромід, ГАМК, γ -аміно- β -оксимасляна кислота (ГАБОМК), вітамін В₆) чинить мультимодальний вплив, який реалізується в декількох напрямках:

- ✓ усунення тривоги та напруження, сприяння позитивній реакції на стресори; поліпшення концентрації уваги, когнітивних функцій, гальмування ноцицептивної стимуляції (ефект ГАМК);
- ✓ протисудомна дія, нормалізація сну, компенсація дефіциту ендогенної ГАМК, холінергічна стимуляція, поліпшення пам'яті (ефект ГАБОМК, у 5-19 разів вираженіший за такий ГАМК);
- ✓ блокування глутаматних рецепторів, що сприяє швидкому усуненню збудження та тривоги й забезпечує релаксувальну дію (ефект магнію глютамату гідроброміду);
- ✓ участь у синтезі ГАМК із глутамінової кислоти, відновлення синтезу дофаміну, серотоніну, поліпшення енергообміну нейронів (ефект вітаміну В₆).

Якою має бути тривалість прийому ліків?

Показано, що 30-денний курс терапії препаратом **Гамалате В₆** майже вдвічі ефективніший порівняно з 15-денним. Зниження дози бензодіазепінів з одночасним прийомом **Гамалате В₆** ($\frac{1}{2}$ дози) в дослідженнях не погіршувало профілю тривожності пацієнтів. Варто зазначити, що заміна бензодіазепінів на **Гамалате В₆** не призвела до появи тривожності або іншого типу розладів. Бензодіазепіни можна замінити на **Гамалате В₆** або чергувати його застосування з ними, адже ефективність цього препарату аналогічна такій у пацієнтів, які приймали / не приймали анкісіолітики.

Водночас синтетичний аналог ГАМК прегабалін рекомендований як препарат 1-ї лінії при ізольованому ГТР (клас рекомендації I, рівень доказів А). Він демонструє виражений анкісіолітичний ефект, який реалізується вже на 1-му тижні терапії.

Актуальні дані щодо ефективності селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну свідчать на користь есциталопраму, циталопраму, флуоксетину, пароксетину, сертраліну, венлафаксину, дулоксетину, тоді як перевагу буспірону порівняно з плацебо (виявляє спорідненість до серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів і помірну – до дофамінових D₂-рецепторів у мозку) не підтверджено. При коморбідності ГТР і соціальної фобії також не рекомендується призначати β -блокатори та трициклічні антидепресанти.

Чого варто остерігатися при виборі препаратів для лікування?

Варто пам'ятати, що в разі поєднання тривоги, ажитації, депресії різко зростає ризик суїциду. З огляду на це слід уникати застосування антидепресантів зі стимулювальним компонентом дії, оскільки вони можуть посилити тривожність і спровокувати суїцид. Основний акцент необхідно робити на антидепресантах із потужним тимоаналгетичним і седативним ефектом.

Коли стає помітним результат фармакологічного лікування?

Стійка позитивна динаміка після призначення медикаментів відзначається в середньому через 8 тиж, усунення симптомів ГТР – через 3-6 міс лікування. Утім, щоб уникнути рецидиву, фармакотерапію бажано проводити щонайменше протягом року. Поєднання психотерапії та застосування антидепресантів упродовж 12 тиж забезпечує задовільний результат у 85% пацієнтів, натомість ізольоване медикаментозне лікування чи тільки психотерапія – лише в 55%.

Підготувала **Тетяна Олійник**



Гамалате В₆
Допоможе відновити рівновагу

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

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

Висновки дослідження: препарат Гамалате В₆ є ефективним засобом для лікування тривожних і депресивних розладів. Він допомагає відновити рівновагу в мозку, зменшує симптоми тривоги та депресії, покращує сон та концентрацію уваги. Препарат є безпечним і не має побічних ефектів.

ferrer

Неврологічні прояви COVID-19: пропозиція Спеціалізованої групи з екологічної неврології Всесвітньої федерації неврології впровадити міжнародні неврологічні реєстри

Коронавірусна хвороба (COVID-19) – тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом SARS-CoV-2, що з грудня 2019 року досяг масштабів пандемії, адже за 5 міс зареєстровано понад 3 млн підтверджених випадків у всьому світі та понад 260 тис. смертей (<https://coronavirus.jhu.edu>). Останні публікації [1-3] описують неврологічні прояви при COVID-19, які стосуються центральної нервової системи (ЦНС), периферичної нервової системи (ПНС) і м'язів, а також ранні зміни нюху та смаку [4]. Спеціалізована група з екологічної неврології Всесвітньої федерації неврології (ENSG-WFN) запропонувала створити міжнародні неврологічні реєстри COVID-19 для збирання й об'єднання даних про гострі, хронічні та будь-які тривало латентні впливи інфекції на нервову систему [5].

Іспанському товариству неврології (www.sen.es) у розпал одного з найтяжчих спалахів COVID-19 у Європі вдалося запровадити реєстри нових гострих і підгострих неврологічних проявів захворювання в пацієнтів із підтвердженим діагнозом. У цьому огляді надано оновлену інформацію про відомі неврологічні наслідки коронавірусної інфекції при тяжкому гострому респіраторному синдромі (SARS) і близькосхідному респіраторному синдромі (MERS), а також виокремлено опубліковані дані про ураження нервової системи, що спостерігаються на тваринних моделях.

Коронавіруси

Згідно з Henry [9], назву «коронавірус» було присвоєно інфекції в червні 1967 року Almeida [10] на основі ультраструктурних зображень, які нагадують сонячну корону, котру вона отримала від респіраторних вірусів людини та вірусу інфекційного бронхіту птахів [11]. Відтоді велика кількість коронавірусів птахів, котів, собак, свиней, великої рогатої худоби та коней, пов'язані з ветеринарією, описуються як етіологічні збудники респіраторних і кишкових захворювань [12].

Коронавіруси вважалися не значущими збудниками щодо людини до спалаху SARS у 2002-2003 роках у Гуандуні (Китай), від якого постраждали 8096 осіб, а також сталося щонайменше 774 випадки смерті в усьому світі (рівень смертності – 9,6%), як повідомляє Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). SARS-CoV (тепер називається SARS-CoV-1) [15, 16] походить від кажанів і дістався до людей через борсуків, гімалайських нандій палимових та енотоподібних собак [17].

Через 10 років (у 2012 році) наступний спалах високопатогенного коронавірусу MERS-CoV [21, 22] спричинив 2494 підтверджені та 858 смертельних випадків, за даними ВООЗ (показник летальності – 34,4%), зокрема в Саудівській Аравії [23]. MERS, можливо, походить від кажанів [20] із залученням верблюдові і дромедарів як проміжних хазяїв [24, 25]. Подальше поширення вірусу супроводжувалося нозокоміальною інфекцією [23].

Нинішня пандемія COVID-19 виникла в грудні 2019 року в Ухані (Китай). Зооантичне походження етіологічного агента SARS-CoV-2 було підтверджено вірусологічною ізоляцією з резервуара кажанів, що інфікував проміжного хазяїна малайського панголіна й інших диких тварин, які використовуються в їжу в Китаї [27, 28].

Таксономія та структура

Коронавіруси є членами підсімейства Coronavirinae [21]. Сімейство Coronaviridae (MERS-CoV, SARS-CoV-1 і SARS-CoV-2) належить до роду бетакоронавірусів (β-CoV) і характеризується високою гомологічною геномною послідовністю [21].

Коронавіруси – це одноланцюгові РНК-віруси [21]. Глікопротеїнові шипи опосередковують потрапляння вірусу та визначають коло потенційних хазяїв, тропізм до клітин і патогенез захворювання [29]. SARS-CoV-1 і SARS-CoV-2 використовують ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2) як рецептор для інфікування війчастих клітин епітелію бронхів і пневмоцитів 2 типу [20]. SARS-CoV-2 має вищу спорідненість, аніж SARS-CoV-1, до рецепторів АПФ-2 [30]. MERS-CoV використовує рецептор дипептидилпептидази-4 та молекули клітинної адгезії-5, пов'язані з карциноємбріональним антигеном, для інфікування клітин бронхів [20]. Після зв'язування з рецептором віруси об'єднують свою оболонку з мембраною клітин-хазяїв і нуклеокапсида досягають клітини-мішені. Злиття передбачає значні конформаційні зміни шипового білка [31].

Неврологічні наслідки SARS SARS у Китаї (2002-2003)

У 2007 році Gu та Korteweg [46] представили звіти з 10 розтинів пацієнтів, інфікованих SARS, в яких описані набряк

головного мозку й вогнищева дегенерація нейронів разом з ультраструктурним підтвердженням вірусної інфекції нейронів і гліальних клітин вірусом SARS-CoV-1.

Менінгоенцефаліт SARS-CoV був діагностований за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) у спинномозковій рідині (СМР) 2 пацієнток із вираженими респіраторними симптомами та генералізованими нападами в Гонконзі [48]; перша пацієнтка – 59-річна жінка з епілептичним статусом [49], друга – вагітна 32 років [50].

Описуються випадки ураження ПНС при SARS, які проявлялися через 2-3 тиж після початку інфекції у вигляді аксональної периферичної нейропатії [51, 52]. Повідомлялося також про міопатію з підвищеним рівнем креатинінкінази [53]. Виявлений вогнищевий некроз міоцитів скелетної мускулатури при автопсії за SARS [46, 53, 54], імовірно, спричинений дифузним васкулітом [50].

У 5 із 206 хворих на SARS у Сінгапурі [56] спостерігалися порушення мозкового кровообігу великих судин; 3 із цих пацієнтів померли.

Патологічні ураження, спричинені SARS-CoV-1, окрім ушкодження дихальних шляхів і пневмонії з тяжким ураженням альвеол, включають також вірусне ушкодження клітин слизової оболонки кишечника, гострий некроз ниркових канальців, васкуліт і лімфоцитарне виснаження селезінки й лімфатичних вузлів [46]. За даними Guo та співавт. [54], клітинна патологія при SARS є наслідком прямого ушкодження, спричиненого коронавірусною інфекцією клітин-мішеней, а також вторинного ушкодження внаслідок імунної відповіді, порушення кровообігу та гіпоксії. Достеменний шлях інфікування мозку людини SARS-CoV-1 невідомий. Припускають, що можуть бути залучені інфіковані моноцити/макрофаги, котрі мігрують крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [54].

Неврологічні захворювання при COVID-19: ЦНС

Систематичний огляд, опублікований у Журналі неврологічних наук [1], склався лише з 6 статей [3, 62-66], що публікувалися з грудня 2019 року по березень 2020 року, присвячених проблемам неврології та COVID-19, оскільки неврологічні ускладнення можуть залишатися нерозпізнаними в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання.

У когорті з 262 підтверджених випадків у лікарнях Пекіна [70] в 6,5% спостерігався головний біль (порівняно з 6-8% в Ухані) та в 13% розвинулися цереброваскулярні захворювання [62]. Chen і співавт. [71] вивчали початкові симптоми в когорті 113 летальних випадків при COVID-19 порівняно зі 161 пацієнтом, які одужали; ранні порушення свідомості відбувалося достовірно частіше в летальних випадках (22%) порівняно з 1% серед тих, хто одужав.

Мао та співавт. [3] також спостерігали порушення свідомості в 14,8% із 214 пацієнтів, госпіталізованих через тяжкий перебіг захворювання, порівняно з 2,4% пацієнтів із нетяжким перебігом інфекції.

Зміни нюху та смаку

Відсутність або зменшення здатності до нюху (аносмія, гіпосмія) чи нормального смаку (гіпогевзія, дисгевзія) є поширеними симптомами серед пацієнтів із COVID-19 у всьому світі [4, 72-74]. Серед 214 пацієнтів із COVID-19 із 3 лікарень в Ухані (Китай) [3] було повідомлено про гіпогевзію в 5,6% і гіпосмію в 5,1%. Багатоцентрове дослідження за участю 417 пацієнтів із лікарень Європи виявило нюхову дисфункцію у 85,6% і смакову – у 88%; обидва симптоми часто спостерігалися одночасно, а раннє відновлення нюху відбулося в 44% [4]. За даними Xydakis [72], Американська академія отоларингології, хірургії голови й шиї та Британська асоціація оториноларингології рекомендували додати anosмію-дисгевзію

до переліку первинних скринінгових симптомів інфекції SARS-CoV-2. Ці симптоми часто виникають за відсутності закладеності носа чи ринореї в пацієнтів із легкими системними симптомами чи їх відсутністю [73, 74].

Через часту появу anosмії, дисгевзії Li та співавт. [75] припустили, що вірусний нейротропізм SARS-CoV-2 може бути результатом проникнення вірусу до нюхового нерва (І черепний нерв) [30, 75], нюхового мозку, потім – до стовбура головного мозку, що спричиняє незворотну дихальну недостатність, типову для тяжкого перебігу COVID-19. Мутації шипового білка коронавірусу [81] або різновид популяційної генетики експресії АПФ-2 [82] можуть визначити розбіжності в напрямі розвитку респіраторних проблем при COVID-19.

Цереброваскулярна патологія

COVID-19 може збільшити ризик розвитку венозної й артеріальної тромбоемболії, пов'язаної із запаленням, гіпоксією, іммобілізацією та дисемінованим внутрішньосудинним згортанням.

Звіт Мао та співавт. [3] подав дані 214 пацієнтів із гострою COVID-19 в Ухані; серед них тяжкий перебіг захворювання спостерігався в 58,9% (середній вік – 58,7 року), а в 41,1% (середній вік – 49,9 року) – нетяжкий перебіг. Загалом у 78 пацієнтів (36,4%) неврологічна симптоматика частіше траплялася в групі з тяжким перебігом захворювання. У 6 хворих (2,4%) старшого віку спостерігали гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) і меншою наявністю типових симптомів COVID-19, як-от лихоманка та кашель.

В Ухані Li та співавт. [62] повідомили про 221 пацієнта й виявили 11 (5%) випадків ішемічного інсульту переважно внаслідок оклюзії великих судин головного мозку. У 32-річного чоловіка діагностовано тромбоз кавернозного синусу, а в іншого – геморагічний крововилив (62 роки). ГПМК спостерігалося в жінок (6/11) достовірно старшого віку з АГ, діабетом і попередніми порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі. Також виявлено лейкопенію, підвищення рівня С-реактивного білка, достовірне підвищення рівня D-димеру. Всього 5 пацієнтів з інсультом померли (смертність – 38%).

Перший звіт про 393 пацієнтів із підтвердженою COVID-19 із 2 лікарень в епіцентрі захворювання в Нью-Йорку (США) недавно був опублікований [83], але не містив інформації про цереброваскулярні захворювання. Утім, повідомлялося про інсульти, спричинені оклюзією великих судин у молодших осіб із відносно помірною COVID-19, у Нью-Йорку [129].

Після того як перші хворі на COVID-19 були госпіталізовані в Сінгапурі [85], Christopher і співавт. [86] запровадили рекомендації щодо раннього розпізнавання та лікування інсульту в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, включаючи потенційне використання внутрішньовенного тромболітизму або ендovasкулярного лікування з механічною тромбектомією в пацієнтів із COVID-19. Схожий консенсус був опублікований в Індії [87].

У Китаї Jin і співавт. [88] закликали неврологів розглянути ішемічний і геморагічний інсульти як потенційні ускладнення COVID-19. Внутрішньомозкові та субарахноїдальні крововиливи можуть бути пов'язані з АГ, індукованою зв'язуванням SARS-CoV-2 з рецепторами АПФ-2 та тромбоцитопенією [89, 90].

Фронтотемпоральна гіперперфузія

Helms і співавт. [91] із Франції повідомили про 58 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які перебували у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Неврологічна симптоматика виявилася у 84% пацієнтів під час надходження до ВІТ, включаючи тривожне збудження (69%); ознаки порушення кірково-спинномозкового шляху (67%); делірій у 65%; гіпертермію з лихоманкою >38,5 °C. Майже у 12% хворих в анамнезі наявні транзиторна ішемічна атака, епілепсія та легкі когнітивні порушення. Методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) візуалізований церебральний ішемічний інсульт було виявлено в 3/13 (23%) випадках, у 2 безсимптомних пацієнтів спостерігався незначний гострий ішемічний інсульт, а в 1 – підгострий інсульт, що, ймовірно, існував раніше, двобічна фронтотемпоральна гіперперфузія виявлена в 11/11 хворих. Цікаво, що в 33% із 45 тих, хто вижив, виявили дисрегуляторний синдром, який свідчить про залучення лобної частки.

Продовження на стор. 12.

Неврологічні прояви COVID-19: пропозиція Спеціалізованої групи з екологічної неврології Всесвітньої федерації неврології впровадити міжнародні неврологічні реєстри

Продовження. Початок на стор. 11.

Артеріальні й венозні тромбози, субарахноїдальні крововиливи та коагулопатії

Аналіз 184 пацієнтів із COVID-19 у 3 лікарнях Нідерландів [92] виявив високу частоту (31%) тромботичних ускладнень, у 3 пацієнтів стався інсульт. Венозний тромбоз спостерігався у 27% пацієнтів (95% довірчий інтервал (ДІ) 17-37%), артеріальний – у 3,7% (95% ДІ 0-8,2%). Тромбоемболія легеневої артерії виявилася найчастішим тромботичним ускладненням (25,81%). Похилий вік і коагулопатія, визначена як спонтанне подовження ПТ/АЧТЧ (протромбінний час >3 с або активований частковий тромбoplastинний час >5 с), були незалежними предикторами тромботичних ускладнень. Автори дослідження рекомендували застосовувати профілактику тромбозів у всіх пацієнтів із COVID-19, які потрапляють до БІТ.

Zhang і співавт. [93] повідомили про 3 пацієнтів із Китаю (віком 65-70 років) із тяжким перебігом інфекції COVID-19, у яких розвинулися множинні артеріальні тромбози, пов'язані з антикардіоліпіновими антитілами IgA, а також антитілами до β_2 -глікопротеїну-I IgA й IgG із негативним результатом на вовчаковий антикоагулянт.

Zulficar і співавт. [94] із Франції повідомили про 65-річну жінку з інфекцією SARS-CoV-2, вірусною пневмонією, пурпурою нижніх кінцівок, носовою кровотечею та прогресивною тромбоцитопенією при нормальному ПТ/АЧТЧ. Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку показала невеликий субарахноїдальний крововилив у правій лобній частці. Метааналіз Lippi та співавт. [95] підтвердив асоціацію тромбоцитопенії з тяжким перебігом COVID-19.

У Цюриху (Швейцарія) Varga та співавт. [36] повідомили про пряме вірусне інфікування SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин та ендотеліт при посмертних обстеженнях 3 пацієнтів (71-річний чоловік, реципієнт ниркового трансплантата, в анамнезі – ішемічна хвороба серця й АГ; 58-річна жінка з ожирінням та АГ в анамнезі; 69-річний чоловік з АГ). На додаток до тяжкої дихальної недостатності, характерної для COVID-19, у всіх випадках розвинулися поліорганина недостатність і судинні ускладнення, включаючи інфаркт міокарда та мезентеріальну ішемію, що потребувала резекції тонкої кишки. Патологоанатомічне обстеження показало лімфогістариальний ендотеліт у легенях, серці, нирках, тонкому кишечнику та печінці. Вірусні включення були виявлені за допомогою електронної мікроскопії. Автори [36] стверджують: цей механізм міг би пояснити розповсюджену ендотеліальну дисфункцію, пов'язану з апоптозом та ураженням судин органів, що спостерігається при тяжкій COVID-19. Лікування, спрямоване на зупинення вірусної реплікації чи модифікацію рецепторів АПФ-2 [96-98], може сприятливо впливати на прогноз COVID-19.

Результати ретроспективного багатоцентрового дослідження в провінції Хубей (Китай) [99], до якого було включено 1128 пацієнтів з АГ і COVID-19, показали, що використання інгібіторів АПФ / блокаторів рецепторів ангіотензину асоційовано з меншим ризиком смерті від усіх причин.

Гостра некротична геморагічна енцефалопатія (ГНГЕ)

Roziadji та співавт. [61] із Детройта (штат Мічиган, США) описали результати дослідження мозку в жінки 50 років з інфекцією COVID-19 і позитивним назофарингеальним тестом ЗТ-ПЛР на вірус SARS-CoV-2. Дослідження СМР показало відсутність росту бактерій, негативний результат щодо наявності вірусу простого герпесу 1-2, вірусу вітряної віспи, вірусу Західного Нілу. На КТ головного мозку виявлено двобічні та симетричні гіперденсивні зміни в медіальній частині таламуса при нормальній КТ-ангіографії та КТ-венографії. МРТ головного мозку показало двобічне геморагічне ураження периферії таламуса, медіальних скроневих і підострівцевих часток. Автори дійшли висновку, що пацієнтка має ГНГЕ. Цей рідкісний стан зазвичай вважають парайнфекційним захворюванням [99].

Загальновизнаною причиною ГНГЕ є синдром цитокінового шторму [100], підґрунтям якого виступає підвищення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини (ФНП), ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-1 β , розчинні форми рецептора ФНП та інтерферон- γ , додатково – лімфоцитів, зокрема клітин CD56⁺ природних кілерних клітин, які призводять до ушкодження мозку через подолання ГЕБ, зумовленого трипсином і матричною металопротеазою-9 без порушення цілісності стінки судин. ГНГЕ може виникнути після вакцинації, зокрема вакциною проти коклюшу, дифтерії та правця [99]. Смертність при COVID-19 асоціюється з гіперзапальним синдромом, що проявляється зростанням балів за шкалою HScore (оцінка ризику розвитку реактивного гемофагоцитарного синдрому) [101], зниженням кількості тромбоцитів, цитопеніями, гіперфритинемією та підвищенням рівнів ІЛ-2, ІЛ-7, гранулоцитарного колонієстимуляційного фактора, інтерферону- γ , що включає протеїн-10, моноцитарного хемоатрактантного білка-1, ФНП та запального

білка макрофагів-1 α [100]. Запропоновані методи лікування включають стероїди, імуноглобуліни для внутрішньовенного введення та селективну блокаду прозапальних цитокінів, блокаду цитокінів із застосуванням анакінри, тоцилізумабу або інгібіторів янус-кінази [99, 100].

Енцефалопатія, менінгіт, енцефаліт і судоми

Є мало повідомлень про менінгіт або енцефаліт із доведеним SARS-CoV-2 у СМР або мозку. В Японії Moriguchi та співавт. [102] повідомили про 24-річного чоловіка, в якого спостерігалися головний біль, лихоманка, втома та судоми. КТ головного мозку не показала набряків або ураження мозку. СМР містила 10 моноклеарів і 2 поліморфноядерні клітини на мк/л. СМР-ЗТ-ПЛР виявився позитивним на SARS-CoV-2, але тест назального мазка був негативним. МРТ головного мозку показала гіперінтенсивні DWI/FLAIR-зображення на правій середній скроневій частці та нижньому розі правого шлуночка, що вказує на енцефаліт і вентрикуліт.

Filatov і співавт. [103] повідомили про другий випадок енцефалопатії у Флориді (США) в 74-річного чоловіка з попереднім інсультом, недостатньо чутливим щодо COVID-19. СМР без відхилень, СМР-ЗТ-ПЛР – негативна. Візуалізація мозку не показала нових уражень, а електроенцефалограма відповідала дифузній енцефалопатії. Надалі розвинулася тяжка дихальна недостатність.

В Ухані (Китай) Ye та співавт. [104] повідомляли про пацієнта з COVID-19 із гарячкою, задишкою й міалгіями, зі сплутаною свідомістю. Менінгеальні ознаки були позитивними, виявлено підшовний розгинальний рефлекс. СМР – негативна для SARS-CoV-2, КТ головного мозку – в межах норми. Пацієнт одужав. Два тести поспіль на SARS-CoV-2 виявилися негативними.

В Ірані Карімі та співавт. [105] повідомили про здорову раніше 30-річну жінку з COVID-19, яка надійшла до лікарні з повторними генералізованими тоніко-клонічними нападами. СМР і МРТ головного мозку в межах норми. СМР-ЗТ-ПЛР для SARS-CoV-2 – негативна. Було здійснено лікування судом, пацієнтка виписана.

Неврологічні захворювання при COVID-19: ПНС і м'язи Синдром Гієна-Барре

Zhao та співавт. [108] із Шанхая (Китай) повідомили про перший випадок синдрому Гієна-Барре (СГБ), пов'язаного з COVID-19, у 61-річної жінки, котра повернулася з Уханя зі скаргами на слабкість обох ніг і сильну втому, без лихоманки та будь-яких дихальних симптомів. Під час обстеження виявлено симетричну слабкість й арефлексію обох гомілок і стоп. Відзначено лімфоцитопенію та тромбоцитопенію. Кількість клітин СМР була нормальною при підвищеному вмісті білка (124 мг/дл). Дослідження нервової провідності виявили ознаки демієлінізувальної нейропатії. На 8-й день орофарингеальні мазки показали позитивний результат щодо SARS-CoV-2.

У США в 54-річного чоловіка з підтвердженою COVID-19, лихоманкою, кашлем і псевдомембранозним колітом, зумовленим *Clostridium difficile*, поступово розвинулися утруднене дихання, слабкість і зниження рефлексів рук і ніг. Зрештою діагностовано СГБ [109].

Toscano та співавт. [110] повідомили про 5 пацієнтів із СГБ із 3 лікарень на півночі Італії під час спалаху COVID-19.

Синдром Міллера-Фішера, поліневрит черепних нервів

Gutiérrez-Ortiz і співавт. [112] із Мадрида (Іспанія) повідомили про 2 пацієнтів із клінічними проявами участі ПНС при COVID-19. Перший пацієнт – 50-річний чоловік; в анамнезі – лихоманка, диплопія, зовнішня офтальмоплегія, періоральна парестезія, аносмія, агевзія, хитка хода, арефлексія. Анти-тіла до гангліозидів GD1b-IgG були позитивними (як і тест на SARS-CoV-2). СМР не містила клітин, визначалася наявність білка 80 мг/дл. СМР-ЗТ-ПЛР негативна на COVID-19. Діагностовано синдром Міллера-Фішера.

Другий пацієнт – 39-річний чоловік із гострим початком диплопії; в анамнезі – діарея й лихоманка, агевзія та загальна втома; позитивний на COVID-19. При обстеженні виявлено диплопію, глобальну арефлексію, без рухової слабкості. Усі тести СМР були негативними, включаючи SARS-CoV-2; КТ головного мозку в межах норми. Через 2 тиж відбулося спонтанне відновлення диплопії, агевзії й арефлексії. У пацієнта діагностували поліневрит черепних нервів, або неповний синдром Міллера-Фішера.

Повідомлялося про поодинокі випадки нейросенсорної втрати слуху в жінки з COVID-19 із Таїланду [113].

Мієліт

Zhao та співавт. [114] з Уханя (Китай) повідомили про випадок 66-річного чоловіка з гарячкою та втомою протягом 2 днів, спричиненими пневмонією COVID-19. Після високої температури тіла вночі (40 °C) в нього розвинувся гострий м'який параліч ніг разом із нетриманням сечі та калу.

КТ головного мозку виявила паравентрикулярні лакунарні інфаркти. Люмбальна пункція та МРТ не були виконані через заходи профілактики пандемії. Діагностовано цитокіновий шторм у відповідь на інфекцію SARS-CoV-2. Туберкульозна інфекція не виявлена. Автори стверджують, що мієліт був результатом прямої дії SARS-CoV-2, з огляду на те, що рецептори АПФ-2 експресуються на поверхневих мембранах нейронів спинного мозку [117] в комплексі із синдромом цитокінового шторму [99, 100].

Міастенія гравіс (МГ)

Міжнародна робоча група з МГ/COVID-19 [118] опублікувала рекомендації щодо лікування міастенії та міастенічного синдрому Ламберта-Ітона під час пандемії COVID-19.

Міопатії

Як було зазначено раніше, втома настала у 26-51% пацієнтів із COVID-19 у Китаї [63], у 36% спостерігалася міалгія, а в 33% – підвищення рівня креатинкінази [64-66]. Відсутні повідомлення про електроміографію чи м'язову гістопатологію. Вірусний міозит спостерігався при MERS [119] і SARS [42, 47-49]. Повідомлялося про рабдоміоліз у пацієнтів із гострою нирковою недостатністю під час SARS [120]; є 2 звіти [121, 122] під час COVID-19. Guidon і Amato [123] опублікували посібник з управління імунотерапією та групами підтримки хворих із нервово-м'язовими розладами під час надзвичайних ситуацій COVID-19.

Висновки

SARS-CoV-2, як й інші коронавіруси людини, має нейrogenні властивості, котрі спричиняють аносмію у 85,6% випадків [4], що виникає незабаром після того, як вірус досягає АПФ-2 рецепторів епітелію носової порожнини під час передачі інфекції. Зважаючи на відносну відсутність закладеності носа та ринореї [66, 67], аносмія, ймовірно, є наслідком наявності вірусу в нюхових цибулинах [69]. Приблизно в половині випадків (44%) захисні механізми контролюють інфекцію та настає раннє відновлення нюху [4]. У деяких із решти пацієнтів нейротропізм SARS-CoV-2, ймовірно, потрапляє до мозку за допомогою аксонального транспорту та транснейронального поширення від нюхових нервів до нюхового мозку, досягаючи стовбур мозку, що зумовлює незворотну респіраторну недостатність у разі тяжкого перебігу COVID-19 і характеризується відсутністю задишки [74].

Одночасно вірус розповсюджується та приєднується до рецепторів АПФ-2, присутніх у верхніх дихальних шляхах і респіраторних альвеолоцитах, ендотеліальних клітинах легень, серця, нирок і кишечнику [91-93], що спричиняє генералізований ендотеліт [91], унаслідок якого розвиваються тяжка пневмонія, поліорганина недостатність, включаючи серцеву недостатність, гепаторенальний синдром, коагулопатія та тромботичний стан. Підвищений ризик утворення тромбів зумовлює супутні серцево-судинні та цереброваскулярні події – можливо, найсерйозніші ускладнення COVID-19. Імунна відповідь на вірусну проліферацію вивчена недостатньо, але включає наслідки синдрому цитокінового шторму [100].

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Зрозуміло, що інформація про неврологічні захворювання, пов'язані з COVID-19, є фрагментарною через надзвичайну ситуацію, що виникає внаслідок локальних спалахів у всьому світі. Lipsitch і співавт. [128] вважають необхідним проводити епідеміологічні дослідження для надання ґрунтовної інформації щодо факторів ризику тяжких наслідків, включаючи смерть, часові проміжки передачі та контагіозність, що визначаються дослідженнями безсимптомного виділення вірусу. Спеціалізована група з екологічної неврології Всесвітньої федерації неврології виступила із закликом [5] до неврологічних товариств світу з метою розробки національних або регіональних нейроепідеміологічних баз даних COVID-19. Це також заохотить до написання рецензованих публікацій із питань неврології COVID-19. Результати національних реєстрів збиратимуться; їх буде розміщено на вебсайті WFN у вільному доступі (<https://wfneurology.org>). Ці глобальні зусилля мають допомогти світові зрозуміти неврологічний вплив COVID-19.

Стаття друкується в скороченні.

Román G. et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. J. Neurol. Sci. 2020 Jul 15; 414: 116884. Published online 2020 May 7. doi: 10.1016/j.jns.2020.116884.

Переклала з англ. Марія Ільницька

Презабалін у лікуванні болю: фармакологія та клінічні докази

Нейропатичний біль – це особливий тип болю, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи. У більшості випадків йдеться про хронічний виснажливий біль, резистентний до терапії звичайними анальгетиками, що пояснюється особливостями його патогенезу. Препаратом вибору в лікуванні нейропатичного болю є прегабалін, який ефективно впливає на основні патогенетичні ланки нейропатичного болю та має вагомий доказову базу ефективності.

Презабалін є похідним гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), позбавленим ефектів ГАМК-ергічної модуляції. Механізм дії цього препарату забезпечується його здатністю зв'язуватися з допоміжними $\alpha 2\delta$ -субодиницями потенціалзалежних кальцієвих каналів нейронів, що має наслідком зменшення надходження іонів Ca^{2+} в пресинаптичні закінчення нейронів і, як результат, гальмування виходу збуджувальних нейромедіаторів (глутамату, норадреналіну, субстанції Р) у синаптичну щілину. Таким чином відбувається уповільнення проведення нервового імпульсу на наступний нейрон, чим і зумовлені анальгетичні та протисудомні властивості презабаліну.

За будовою та механізмом дії презабалін подібний до свого попередника габапентину, втім, їхні характеристики істотно відрізняються.

Зазвичай презабалін демонструє більш виражену анальгетичну ефективність, аніж габапентин, через більшу спорідненість з $\alpha 2\delta$ -субодиницями потенціалзалежних кальцієвих каналів на мембранах нейронів. Презабалін має кращу біодоступність при пероральному прийомі – близько 90% незалежно від дози – порівняно з 30–60% у габапентину. Унаслідок відмінностей механізму всмоктування в шлунково-кишковому тракту презабалін характеризується лінійною залежністю максимальної концентрації в плазмі крові від прийнятої дози. Тому ефект презабаліну порівняно з габапентином настає швидше (протягом 1 та 3 год відповідно). Ці фармакологічні особливості надають презабаліну цілу низку клінічних переваг: його можна приймати незалежно від їди, немає необхідності в тривалому підборі дози, досить зручна кратність застосування (двічі на добу).

Презабалін не зв'язується з білками плазми крові, не метаболізується в печінці тому має низький ризик потенційних взаємодій з іншими лікарськими засобами.

Зареєстровані показання до застосування презабаліну в лікуванні болю

Презабалін схвалений Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для використання з метою лікування периферичного нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та як доповнення до терапії епілепсії. Утім, сьогодні основним показанням до застосування презабаліну є лікування нейропатичного болю при ушкодженнях і захворюваннях тих чи інших структур нервової системи. Ефективність презабаліну при нейропатичному болю полягає в пригніченні сенситизації центральної нервової системи (ЦНС) до больових стимулів. Саме феномен сенситизації зумовлює рециркуляцію збудження ноцицептивними шляхами, внаслідок чого больове відчуття набуває самостійного характеру навіть у разі усунення дії провокувального фактора. Власне, цим нейропатичний біль принципово відрізняється від ноцицептивного.

Блокуючи $\alpha 2\delta$ -субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів на мембранах нейронів у структурах ЦНС, які залучені до оброблення больових сигналів із периферії (задні роги спинного мозку, дорзальний шов, мигдалеподібне тіло та ін.), презабалін запобігає надходженню в клітини іонів кальцію й вивільненню нейротрансмітерів збудження – глутамату, норадреналіну, серотоніну, дофаміну, субстанції Р. Завдяки цьому припиняється циркуляція больового сигналу в структурах ЦНС.

Презабалін демонструє високу ефективність у лікуванні нейропатичного болю незалежно від його тривалості. Наразі препарат успішно застосовують при таких типах нейропатичного болю, як фіброміалгія, діабетична периферична нейропатія, постгерпетична невралгія (ушкодження нерва після оперізувального лишая) та нейропатичний біль, пов'язаний з ушкодженням спинного мозку. Розглянемо ці нозології докладніше.

Фіброміалгія

Фіброміалгія є поширеною причиною м'язово-скелетного болю без встановленої причини (ідіопатичний біль). У загальній популяції вона трапляється в 4% жінок і 0,01% чоловіків. Фіброміалгія в разі деяких периферичних больових станів виникає внаслідок посиленої ноцицептивної імпульсації та розвитку ЦНС-опосередкованих симптомів, пов'язаних зі сном/утомою, погіршенням настрою та пам'яті. Вторинна фіброміалгія може розвинути в тому випадку, коли захворювання спричиняє постійну активацію ноцицептора.

Лікувальні втручання включають немедикаментозний і фармакологічний підходи, які часто поєднують для досягнення кращого ефекту. Медикаментозна терапія охоплює широкий спектр фармакологічних засобів, включно з опіоїдами, канабіноїдами, трициклічними антидепресантами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та габапентиноїдами.

Презабалін у разі фіброміалгії рекомендується застосовувати, починаючи з дози в межах від 25 до 50 мг/добу та поступово збільшуючи до максимальної – від 300 до 450 мг/добу. Нещодавній огляд, у якому вивчалися клінічні дані багатьох досліджень, виявив значне зменшення помірного та сильного болю, асоційованого з фіброміалгією, на тлі застосування презабаліну в дозах від 300 до 600 мг порівняно з плацебо (Derry et al., 2016).

Діабетична периферична нейропатія

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) є найпоширенішим ускладненням при цукровому діабеті 2 типу, що виникає внаслідок ураження нервів, спричиненого тривалим підвищенням рівня глюкози крові. Симптоми зазвичай з'являються спочатку на нижніх кінцівках (стопах і гомілкках), дещо пізніше можуть виникнути й на верхніх кінцівках. Здебільшого ДПН проявляється у вигляді оніміння, поколювання, печіння, різкого болю, втрати рівноваги.

Подібно до фіброміалгії, для лікування симптомів ДПН зазвичай використовують трициклічні антидепресанти, опіоїди, габапентин і презабалін. За даними деяких авторів, презабалін у дозі від 300 до 600 мг значно знижує вираженість болю у пацієнтів із ДПН (Juhn et al., 2015). Однак потрібно кілька днів, щоб презабалін продемонстрував необхідні антиноцицептивні ефекти у пацієнтів із ДПН, оскільки пролонгований механізм дії реалізується переважно за рахунок зниження вмісту проноцицептивних білків та/або синаптичної пластичності (Freeman et al., 2008; Bauer et al., 2010).

Постгерпетична невралгія

Вірус *varicellar zoster* є збудником вітряної віспи. При цьому повторна активація вірусу, що може відбутися навіть через багато років після перенесеного захворювання, призводить до розвитку оперізувального герпесу/лишаю, що проявляється больючими висипами. На активність вірусу можна впливати противірусними засобами (наприклад, ацикловіром), натомість постгерпетична невралгія здатна зберігатися місяцями і навіть роками після нападу оперізувального герпесу, причому й за відсутності постійного висипу. Тривалий біль є наслідком ушкодження нервових волокон у результаті запальної реакції, котра супроводжує реактивацію вірусу. Біль може бути постійним або переривчастим, виникати без подразника чи за типом гіпералгезії.

Як і в разі інших нейропатичних больових розладів, для лікування герпетичної невралгії зазвичай використовують трициклічні антидепресанти. Препаратами першого вибору в цьому випадку є габапентиноїди.

Презабалін, який рекомендується приймати в щоденній дозі від 150 до 600 мг, стабільно знижує вираженість болю у пацієнтів з постгерпетичною невралгією. Досить

потужним засобом у боротьбі з постгерпетичною невралгією є поєднання презабаліну з місцевим лідокаїном (5% пластр). Така комбінація дає змогу досягти вираженого знеболювального ефекту в тих пацієнтів, які не відповіли на інші препарати.

Нейропатичний біль, пов'язаний із травмою спинного мозку

Після травми спинного мозку виникає руховий і сенсорний дефіцит. Часто ці порушення супроводжуються ноцицептивним або нейропатичним болем, про що повідомляють близько двох третин пацієнтів. Джерелом нейропатичного болю може бути місце самої травми спинного мозку чи патофізіологічні зміни нейронів, які забезпечують трансдукцію больової імпульсації.

Презабалін у дозі 150–600 мг/добу ефективний у лікуванні нейропатичного болю, пов'язаного з травмою спинного мозку. Крім того, препарат покращує сон, загальний стан і зменшує тривожність у цієї категорії пацієнтів.

Цікаво, що в експериментальних роботах презабалін сприяв регенерації кортикоспінальних аксонів у мишей після ушкодження спинного мозку. Можливо, ця властивість презабаліну допоможе у відновленні пацієнтів із травмою спинного мозку.

Застосування презабаліну off-label

Поряд із терапією нейропатичного болю презабалін часто застосовують із метою лікування й інших больових синдромів.

Мігрень

Механізми розвитку мігрені вивчені недостатньо. Певну роль у її формуванні відіграє поширена деполаризація, розвитку котрої можна запобігти шляхом блокади синаптичної передачі. Презабалін продемонстрував обнадійливі ранні клінічні результати в лікуванні мігренезних головних болів (Calandre et al., 2010; Pizzolato et al., 2011; Bakhshandeh Bali et al., 2015). Дослідники вважають, що презабалін може бути перспективним у лікуванні хронічної мігрені (частота епізодів головного болю ≥ 15 на місяць).

Незважаючи на перспективні результати, необхідні подальші клінічні випробування для встановлення остаточної ролі презабаліну в терапії мігрені.

Періопераційна профілактика післяопераційного болю

Дослідження за участю людей продемонстрували, що одноразове застосування презабаліну в дозі 75–150 мг перед оперативним втручанням є ефективною стратегією зниження післяопераційного болю, зокрема при виконанні ортопедичних операцій, септопластики, тиреоїдектомії, гістеректомії. Проте наявність таких перемінних, як ступінь інвазії, тривалість післяопераційного спостереження та низька статистична потужність, поки що не дають змоги провести метааналіз цих досліджень й отримати узагальнені результати.

Вісцеральний біль

Вісцеральний біль, зокрема пов'язаний із синдромом подразненого кишечника, є важливою клінічною проблемою. Ситуація ускладнюється відсутністю ефективних методів його лікування. Презабалін продемонстрував здатність знижувати спричинену опіоїдами вісцеральну гіперчутливість на моделі мишей, тому цей препарат може виявитися ефективним у терапії вісцерального болю.

Прегадол – презабалін вітчизняного виробництва

Сьогодні чи не основним фактором доступності лікування для українських пацієнтів є вартість препаратів. У такій ситуації перевагу слід віддавати якісним генерикам з оптимальним співвідношенням ціни та якості. Нещодавно на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явився препарат Прегадол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») із відомою біоеквівалентністю оригінальному лікарському засобу. Зважаючи на значну різницю в ціні, Прегадол передбачувано зробить лікування болю доступним для широкого кола українських пацієнтів.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

МІЛДРОНАТ®

Meldonium

Стабільна стенокардія
навантаження, хронічна
серцева недостатність,
кардіоміопатія, функціональні
порушення діяльності серця та
судинної системи*

Гострі та хронічні ішемічні
порушення мозкового
кровообігу*

Знижена працездатність,
фізичне та психоемоційне
перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!



* Інструкції для медичного застосування Мілдронат®.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®. Склад Мілдронат®: діюча речовина: meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містять мeldonium 0,5 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій; 1 капсула містить 500 мг мeldonium. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, капсули. Фармакотерапевтична група. Розчин для ін'єкцій – інші кардіологічні препарати. Код АТХ C01E B22. Показання. У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Спосіб застосування та дози. Доза становить 500-1000 мг, а один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. Побічні реакції. Часто: алергічні реакції*; головні болі, диспепсія, дисліпідемія. Рідко: підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку та інші. Категорія відпуску. За рецептом. Детально: див. Інструкцію для медичного застосування Мілдронат®. Виробник. АТ «АС «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат®. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №10 – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №20 – Р.П. UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозіумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® та проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 06.2020



www.mildronat.ua

Представництво «АС «Гріндекс» в Україні:

03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3.

Телефон: +38 (044) 498-42-32

E-mail: info@grindeks.ua

Grindex

Здоров'я. Традиції. Якість

©Grindeks, 2020

Є.О. Труфанов, д.м.н., професор кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Мілдронат у вторинній профілактиці ішемічного інсульту

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Згідно з офіційною статистикою, в Україні стається до 150 тис. інсультів на рік (понад третина з них – у людей працездатного віку), 30-40% хворих на інсульт помирають упродовж місяця після події та до 50% – упродовж 1 року від початку захворювання; 20-40% хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% випадків первинної інвалідності), й лише близько 20% повертаються до повноцінного життя.

Важливість вторинної профілактики інсульту

Важливою медико-соціальною проблемою є розвиток повторних ішемічних інсультів. На жаль, частка повторних ішемічних інсультів становить близько 25-30% від загального числа нових випадків інсульту. Ризик повторного ішемічного інсульту є найвищим у перші кілька тижнів від його розвитку. На сьогодні встановлено, що в пацієнтів, які вижили після першого ішемічного інсульту, ймовірність розвитку повторного порушення мозкового кровообігу протягом перших 6-12 міс досягає 30%, що в 9 разів перевищує відповідний показник у загальній популяції. У перші 2 роки після перенесеного інсульту ризик повторної події становить майже 14%, потім – близько 5% щорічно.

Вторинна профілактика інсульту ґрунтується на корекції відомих факторів ризику, зважаючи на патогенетичний варіант розвитку інсульту, й має починатись якомога раніше. Індивідуалізована вторинна профілактика інсульту зменшує ризик розвитку повторного порушення мозкового кровообігу на 28-30%. Загалом економічні витрати на профілактику інсульту значно менші за витрати, потрібні для лікування й медико-соціальної реабілітації хворих, які перенесли інсульт, а також для їх пенсійного забезпечення за інвалідністю.

Пептид NR2 як маркер ішемічних уражень головного мозку

Ішемічне пошкодження нейронів є гетерогенним станом, але запускають його завжди критичне зниження тканинного кровотоку та порушення мікроциркуляції, що ініціюють каскад біохімічних і молекулярних реакцій, які беруть участь у формуванні зони ішемії. Послідовно розвиваються такі події: гіпоксія клітин, окислювальний стрес, енергетичний дефіцит, вторинні порушення реологічних властивостей крові, зміни судинного тону та пошкодження ендотелію. Одним з основних патофізіологічних процесів в утворенні ішемічного ушкодження головного мозку є розвиток ексайтотоксичності, що реалізується через глутамат-кальцієвий механізм. Надмірне вивільнення глутамату, спричинене церебральною ішемією, призводить до гіперактивації рецепторів NMDA (N-метил-D-аспартат). У результаті кальцій починає активно надходити в клітину з подальшою стимуляцією серинових протеаз і запуском механізмів некрозу й апоптозу нейронів. При цьому структурні компоненти NMDA-рецепторів (N-кінцеві фрагменти NR2-субодиниць рецептора NMDA) потрапляють у кровоток, проходять кризь порушений гематоенцефалічний бар'єр й активують імунну систему, зумовлюючи утворення антитіл до фрагмента NR2. Ці антитіла можуть визначатися через 3-6 міс після перенесеного ішемічного інсульту, а їх присутність у крові є предиктором підвищеного ризику будь-якої ішемічної події – від транзиторної ішемічної атаки до ішемічного інсульту.

Із часу відкриття біохімічної структури й опису фізіологічної ролі рецепторів глутамату було проведено низку досліджень, які підтвердили діагностичну значущість антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів у визначенні ризику ішемічних церебральних станів (Shu S. et al., 2014; Robledinos-Anton N. et al., 2019). Отже, в клініцистів з'являється реальна можливість визначити ефективність проведених заходів із первинної чи вторинної профілактики ішемічних подій.

Перспективна стратегія вторинної профілактики ішемічного інсульту

Зважаючи на послідовність розвитку ішемічних ушкоджень і той факт, що можливість застосування медикаментозної терапії є перспективнішою щодо досягнення клінічно вираженого ефекту та контролю комплаєнсу, на відміну від дотримання правильного способу життя, багатонадійним способом впливу на патогенез є застосування препаратів із відомим механізмом захисту клітин: антигіпоксичним, антиішемічним, антиоксидантним. Сьогодні в клінічній практиці

широко застосовуються парціальні інгібітори β -окислення жирних кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors – pFOX). Ці препарати підвищують ефективність використання кисню, переключають метаболізм на економніші шляхи (захищають тканини від наслідків окислювального стресу при реперфузії), забезпечують антиішемічний ефект за рахунок впливу на обмінні процеси в самих клітинах. Унікальним представником цієї групи є мельдоній (Мілдронат®), механізм дії котрого пов'язаний із впливом на базисні ланки патогенезу ішемічного ушкодження клітин. Вивченню різних ефектів мельдонію присвячено кілька сотень експериментальних і клінічних досліджень, які повністю відповідають сучасним критеріям доказової медицини (Berlato D., de Bairoos A., 2020). Мельдоній є кардіометаболічним препаратом, застосування котрого може зменшити лікарське навантаження на пацієнта: цей препарат замінює призначення кількох односпрямованих засобів (наприклад, антиоксидантів, антигіпоксиків або інших pFOX, які не мають комплексної дії). Тривала терапія мельдонієм завдяки зниженню вмісту карнітину включає захисний антиішемічний механізм, індукуючи зміни як у шляхах енергетичного метаболізму, так і в концентраціях нових маркерів кардіометаболічного ризику – довголанцюгових ацилкарнітину та триметиламіноксиду. Загальний висновок клінічних досліджень полягає в тому, що застосування мельдонію в терапії пацієнтів із різними судинними захворюваннями сприяє адаптації клітинного метаболізму до ішемічних порушень, зниженню периферичного судинного опору, поліпшенню мікроциркуляції без синдрому обкрадання та покращенню рівноваги коагуляції крові, позитивно впливає на вуглеводний і ліпідний метаболізм, зменшує інсуліно-резистентність, а також значно покращує якість життя коморбідних пацієнтів. Завдяки цьому перспективним є включення мельдонію в комплексну профілактику повторних ішемічних ушкоджень головного мозку.

Мельдоній – нові можливості вторинної профілактики інсульту

Численні дослідження й публікації, присвячені результатам застосування мельдонію при ішемічних ураженнях мозку, пояснюють комплексну дію цього препарату на низку патогенетичних факторів, які спричиняють пошкодження нейронів при ішемії. Можна виділити два основні шляхи впливу мельдонію на нервову систему, що реалізуються декількома паралельними механізмами. Позитивний вплив на функціональну здатність мозкових судин і кровопостачання мозку пояснюється переважно механізмами дії препарату, що залежать від оксиду азоту (NO). На думку інших авторів, клінічна ефективність мельдонію пов'язана зі зменшенням інтенсивності перекисного окислення ліпідів і збільшенням активності ендогенних антиоксидантів, а також зі стимулюванням продукції нейротрофічних факторів, як-от циліарний фактор (Sjakste N., Kalvins I., 2006; Klusa V. et al., 2013; Dambrova M. et al., 2016).

З огляду на багатофакторний механізм дії мельдонію й дані, отримані в попередніх спостереженнях, доцільним є вивчення можливості впливу лікування мельдонієм на прогноз розвитку ішемічних подій із використанням нового прогностичного маркера – антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів. Одне з таких досліджень було представлено в Мілані (Італія) на останньому конгресі Європейського товариства гіпертензії 2019 року (Shishkova V. et al., 2019).

У дослідженні взяли участь чоловіки та жінки віком від 45 до 83 років на момент розвитку першого ішемічного інсульту, котрі перебували на реабілітації в стаціонарному відділенні з цілодобовим наглядом. Усі пацієнти перенесли перший ішемічний інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії. Критеріями включення були ішемічний інсульт, верифікований за даними магнітно-резонансної чи комп'ютерної томографії головного мозку, та госпіталізація в реабілітаційний центр у період від 1 міс до 1 року після розвитку ішемічного інсульту. Допускалися наявність ознак хронічної ішемії головного мозку, а також можливого перенесення транзиторних ішемічних атак. Критеріями виключення слугували

повторний ішемічний інсульт, локалізація вогнища не в домінантній півкулі головного мозку, паренхіматозний або субарахноїдальний крововилив, епілептичний синдром в анамнезі чи в структурі теперішнього захворювання, алкогольна залежність, гострі чи хронічні психіатричні захворювання, встановлена гіперчутливість до мельдонію.

Учасників дослідження рандомізували на дві групи. У 1-й (основній) у комплекс нейрореабілітації був включений мельдоній (Мілдронат®) у капсулах по 500 мг 2 р/добу протягом 45 днів; у 2-й (контрольній) мельдоній не застосовувався.

Протягом періоду реабілітації пацієнти перебували під наглядом невролога, терапевта, психіатра, ендокринолога. Крім стандартних досліджень, усім пацієнтам було проведено дворазове дослідження в крові антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів – на початку курсу лікування та після його завершення.

Результати динамічної оцінки маркера розвитку ішемії в центральній нервовій системі (ЦНС) – концентрації антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату в крові – у двох групах терапії представлені на рисунку. Як видно з рисунку, до початку лікування за рівнем антитіл до NR2 групи достовірно не відрізнялися, але на момент завершення спостереження цей маркер ішемії ЦНС був значно нижчим у групі мельдонію ($p=0,041$). Статистичний аналіз показав, що терапія мельдонієм забезпечує значущий вплив на зменшення концентрації в крові антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату: зміна концентрації в 1-й групі становила 0,66 нг/мл (95% довірчий інтервал 0,46-0,77; $p=0,032$). У контрольній групі зміни в концентрації антитіл до NR2 були мінімальними та статистично незначущими.

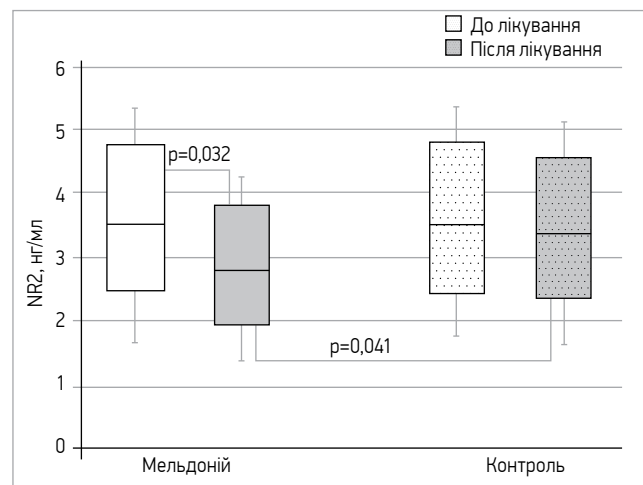


Рис. Динаміка зміни концентрації антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату в групах терапії

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що включення в нейрореабілітаційну терапію мельдонію в дозі 1000 мг/добу протягом 45 днів забезпечує достовірне зменшення концентрації в крові маркера розвитку ішемії в ЦНС – антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату, що може свідчити про зменшення ішемічного ушкодження в ЦНС і, можливо, про поліпшення прогнозу щодо розвитку повторних ішемічних подій, а також збільшення здатності до відновлення. На думку авторів дослідження, позитивний ефект мельдонію, пов'язаний із достовірним зменшенням концентрації маркера ішемії, може бути опосередкований його впливом на мікроциркуляцію й вираженою нейропротекцією. Дані, отримані в цьому дослідженні, узгоджуються з результатами інших спостережень і відкривають додаткові перспективи щодо застосування препарату мельдонію (1000 мг/добу курсами тривалістю 45 днів) у складі комплексної вторинної профілактики ішемічного інсульту.

Конгрес Європейської академії неврології (2020)



Європейська академія неврології (European Academy of Neurology – EAN) планувала провести з 23 по 26 травня щорічний конгрес, який мав відбутися в Парижі, але у зв'язку з пандемією COVID-19 рішенням Ради EAN форум було організовано як віртуальний. Під час онлайн-доповідей неврологи обговорювали особливості та методи діагностики, медикаментозного лікування пацієнтів з оптикомієлітом (хвороба Девіка), хворобою Альцгеймера (ХА), хворобою Паркінсона, розсіяним склерозом, мігренню, головними болями, асоційованими з надмірним уживанням лікарських засобів, нервово-м'язовими захворюваннями, гострою печінковою порфірією тощо.

Лікування хвороби Альцгеймера



Bengt Winblad із Каролінської університетської лікарні та Каролінського Інституту (м. Стокгольм, Швеція) виступав із доповіддю «Нові терапевтичні цілі при хворобі Альцгеймера». Розповідаючи про найперспективніші терапевтичні цілі для ХА в дослідженнях in vitro та на клітин-

них ліній людини, професор B. Winblad наголосив, що наразі лінія медикаментозного лікування передбачає три холінергічні препарати та мемантин і працює на глутаматну систему; цей підхід затверджено в Європі з 2003 року, відтоді були сотні невдалих спроб запропонувати нові терапевтичні напрями. На сьогодні для нових досліджень найважливішими та найпроблемнішими є два нюанси. Перший полягає в тому, що діагностика ХА має бути точнішою: ґрунтуватися на біомаркерах, які відображають процеси в головному мозку, шляхом масштабних досліджень МРТ/ПЕТ із більшою роздільною здатністю чи завдяки дослідженням спинномозкового ліквору. Завдяки біомаркерам дослідники здатні окреслити більш однорідні групи, котрі могли би включити до клінічних випробувань, що мають на меті вивчити хворобу на молекулярному рівні. Ці дослідження мають ґрунтуватися на вивченні патомеханізму дій β -амілоїду й тау-білка – основних молекул, які спричиняють ранню загибель нервових клітин. Друга проблема, що призводить до невдач у спробах знайти нові методи лікування, полягає в тому, що в терапії ХА доведеться комбінувати в одному коктейлі лікарські засоби, спрямовані на протинабряковий ефект, проти β -амілоїду, тау-білка тощо. Ще одна майбутня мета терапії – масивний набряк. Результати деяких патоморфологічних досліджень матеріалів автопсії демонструють картину цього набряку – бляшки та клубочки, оточені гліальними клітинами та старими астроцитами. Отже, основне завдання – збереження нервових клітин шляхом додавання до терапії факторів росту нервів.

Нейрооптичні порушення



Професор Sean Pittock із Медичного коледжу Клініки Майо (м. Рочестер, США) темою свого виступу обрав превентивні дослідження III фази при оптикомієліті Девіка. Спікер розпочав доповідь з огляду хвороби Девіка (neuromyelitis optica spectrum disorder – NMOSD), її пато-

фізіології та проявів. Оптикомієліт є запальним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), зумовленим антитілами до аквапоринів; характеризується епізодами рецидиву запалення зорового нерва, перивентрикулярної ділянки (стовбур мозку та мозочок) і спинного мозку.

Симптоми хвороби різноманітні, починаючи від нечіткості чи болісної втрати зору та закінчуючи ознаками поперечного мієліту, коли пацієнти дедалі слабшають, відчувають оніміння чи взагалі втрачають чутливість, не контролюють функції тазових органів, а при ураженні стовбура спостерігаються невідомі нудота та блювання. Усі ці симптоми можуть періодично повторюватися, що зумовлено ушкодженням аквапоринів (інша назва – водні канали), мембран астроцитів. Далі доповідач продовжив тему про незадовільні потреби в лікуванні NMOSD, зазначивши, що раніше хвороба Девіка помилково діагностувалась як різновид розсіяного склерозу, але наразі вони відомі як дві окремі хвороби. Оптикомієліт є причиною значної кількості випадків інвалідності; це пояснюється клінічними нападами, що виникають. Отже, інвалідність при хворобі Девіка пов'язана з нападами, що відрізняє її від розсіяного склерозу, де ймовірність інвалідизації зростає паралельно з прогресуванням хвороби, а не через поточне загострення. Щоб мати вплив на хворобу, слід зупинити ці напади. У 2019 році було отримано результати трьох рандомізованих контрольованих випробувань трьох різних препаратів – усі вони були позитивними, адже оцінювані засоби довели свою користь; це стало вагомим кроком у напрямі правильного лікування оптиконевромієліту, тому нині ми маємо препарати, що значно впливають на інвалідність завдяки запобіганню клінічним рецидивам.

Щодо обґрунтування застосування екулізумабу (ЕКЗБ) при лікуванні NMOSD, то з моменту відкриття антитіла до аквапорину в Клініці Майо у 2004 році її співробітники й закордонні фахівці працювали над тим, щоби зрозуміти механізми захворювання. Виявилось, що одним із центральних механізмів пошкодження при NMOSD є те, що антитіло при зв'язуванні з аквапорином на астроциті активує речовину, котру називають комплементом. Комплемент – дуже токсична речовина, що здебільшого вражає клітинну мембрану та вбиває астроцит, але водночас активує багато прозапальних білків і клітин, а це може зумовити руйнівну дію в пацієнтів із цією хворобою. Співробітникам Клініки Майо здалося, що якщо їм вдасться заблокувати активацію комплементу, то, можливо, можна буде зупинити напади при оптикомієліті. Отже, спочатку було проведено відкрите пробне дослідження, а потім (після вражаючих позитивних результатів) співробітники перейшли до випробувань III фази. Дослідження було завершено у 2019 році та довело досить драматичний вплив з огляду на зменшення частоти рецидивів. Також S. Pittock зачепив тему щодо цілей профілактичного дослідження; його мета – встановити, чи вийде зупинити або значно зменшити частоту клінічних нападів у хворих на NMOSD. Усі пацієнти цього випробування мали антитіла проти аквапорину, були рандомізовані двома способами (вік – понад 18 років) та отримували ЕКЗБ і плацебо. Виявилось, що препарат насправді зменшив ризик (на 94%) ймовірності виникнення клінічного нападу порівняно з плацебо, що стало суттєвою корисною

знахідкою. Досліди також довели, що препарат зменшував і щорічну кількість рецидивів; тоді вона переважала з огляду на результати інвалідності, але вони не були статистично значущими.

Що стосується основних ефективних і безпечних результатів дослідження, то доповідач підтвердив, що таким є досить вражаюче зменшення ймовірності токсичності лікарського засобу. Препарат, дійсно, відносно безпечний, що є хорошою новиною для людей із NMOSD. Насамперед варто зауважити, що ЕКЗБ – препарат, який застосовують у дітей із захворюванням під назвою «пароксизмальна нічна гемоглобінурія»; такі діти отримують його все життя та дуже добре вживають ліки (їх потрібно давати кожні 2 тиж; це настій). Найбільший ризик у разі прийому ЕКЗБ або найбільше занепокоєння пов'язані з менінгококовою інфекцією або інкапсульованою бактеріальною інфекцією. Усі пацієнти, котрі отримують ЕКЗБ, повинні вакцинуватися проти менінгококів. Насправді в профілактичному дослідженні не було жодних випадків менінгококового менінгіту чи менінгококової інфекції. Проте це ризик, тому невакциновані пацієнти повинні проходити антибіотикопрофілактику. Крім того, профіль безпеки був дуже хорошим. Побічні події були схожими як у плацебо, так і в групі ЕКЗБ.

Про монотерапію ЕКЗБ у NMOSD на основі аналізу підгрупи профілактики професор додав, що в практиці, коли призначався ЕКЗБ, він використовувався як монотерапія. Дані підтверджують, що у відкритому дослідженні насправді йдеться про монотерапію; група професора отримала неочікувані результати в цьому випробуванні. Також було проведено аналіз підгруп у дослідженні з профілактики. І лише 24% пацієнтів, які були зараховані на випробування з профілактики, дійсно отримували тільки ЕКЗБ або плацебо, тому вийшло провести аналіз підгрупи – було отримано деякі досить вражаючі результати. По-перше, за 96 тиж 100% групи монотерапії ЕКЗБ не мали рецидивів порівняно із 40,4% групи плацебо. Отже, це була істотна різниця. З огляду на інвалідність 38,5% пацієнтів групи плацебо мали гірші показники розширеної шкали статусу інвалідності (expanded disability status scale – EDSS) порівняно із 4,8% групи, що отримувала ЕКЗБ. Отже, монотерапія діє.



Професор Peter Goadsby з лікарні Королівського коледжу (м. Лондон, Велика Британія) розпочав доповідь «Синдром візуального снігу» з клінічних особливостей і спектра вираженості зазначеного синдрому та з того, як його вперше було визначено. Клінічні особливості цього син-

дрому полягають у візуальному снігу, що проявляється динамічними крихтливими точками в усьому зоровому полі. Синдром додає дві особливості – від палінопсії після зображень або наступних ентоптичних явищ, світлобоязні до порушеного нічного зору. Візуальний сніг був уперше описаний у статті Левіном і його колегами в 1995 році. Три пацієнти насправді вживали слово «сніг»; вони порівняли зображення в очах із виглядом неналаштованого чорно-білого телебачення. Реальність проблеми була доведена під час зустрічі з 12-річною дівчинкою; у 2013 році нею були описані схожі прояви. Очевидно, що її хвилювала ця проблема.

Про поширеність візуального снігу нещодавно повідомлялося на засіданні EAN, на котрому було представлено результати веб-дослідження. У рамках цього випробування пацієнтам, чийсільність яких у популяції є доволі значною, ставили запитання щодо зору, а також деякі контрольні запитання (наприклад, стосовно діабету). Було обстежено понад 1 тис. осіб, з яких 3,7% мали зоровий сніг у вигляді постійних точок, а 2,2% – синдром зорового снігу (середній вік опитаних становив 50 років, співвідношення жінок і чоловіків – 1,6:1). Ці дані зіставні з раніше опублікованими в Neurology щодо поправки на супутні захворювання, де близько 55% населення має головний біль і шум у вухах, а 59% – метеозалежну клініку. З'ясовано також, що симптоми відносно постійні в часі. При повторному опитуванні когорти у 2011-2012 та 2018-2019 роках виявилось, що щільність і швидкість самого візуального снігу були повністю незмінними в понад 80% випадків.

Водночас професор Р. Goadsby розповів, що відомо про патофізіологію, котра лежить в основі цього стану. Синдром зорового снігу є відносно новим станом з огляду на його дослідження. Найважливіший унесок у патофізіологію прийшов із візуалізації мозку. Було порівняно пацієнтів із синдромом зорового снігу та контрольної групи в стані спокою, потім їм давали завдання, де мала би з'являтися візуальна видимість снігу (як при неналаштованому телебаченні) в зоровому полі. Зберігаючи зорові ділянки V1, зони руху V5, мозочок, язикову кору, задіяну раніше, був змінений зв'язок між V1 і V5, тому візуальна рухова та первинна зорова кора, таламус і базальні ганглії з мовною корою та ділянкою зорового руху були в режимі замовчування та в стані уваги. Патофізіологія синдрому візуального снігу перебуває чітко в мозку.

Діагностика синдрому є цілком клінічною. Хороший анамнез має включати чітку симптоматику, ретельне обстеження нервової системи, ока й очного дна офтальмологом.

Розповідаючи про методи лікування й дослідження, котрі досі тривають, доповідач звернув увагу на найбільший недолік, що існує наразі в терапії синдрому візуального снігу, – на сьогодні немає універсально ефективних методів лікування. Дослідження орієнтовані на розуміння біології за допомогою функціональної візуалізації й електрофізіологічних методів і намагання зрозуміти фармакологію, що стоїть за цим, аби мати змогу розробляти нові методи лікування.

Нові дослідження терапії розсіяного склерозу



Xavier Montalban (Лікарня Св. Михайла Університету Торонто, Канада; університетська лікарня Vall d'Hebron, м. Барселона, Іспанія) підготував виступ на тему: «Довгострокові результати II фази першого перорального інгібітора тирозинкінази Брутона (ВТК) при розсіяному склерозі».

Доповідач поділився своїми експертними висновками щодо обґрунтування застосування ВТК евобрутинібу в лікуванні хворих на рецидивний розсіяний склероз, а також навів огляд основних результатів ефективності та безпеки відкритого розширеного дослідження II фази та переваг, які цей засіб надає порівняно із сучасними терапевтичними можливостями. Обґрунтування полягає в тому, що патогенез хвороби опосередковується периферичними та центральними клітинами імунної клітини, включаючи не тільки Т- та В-клітини, а й мієлоїдні клітини та стійкі

гіаліальні клітини ЦНС. ВТК відіграє певну роль і в сигналізації макрофагів, адже є різновидом рецепторів. Завдяки цим подвійним способам дії, що впливають на В-клітини та мієлоїдні клітини, ВТК є дуже привабливою молекулою, котру слід вивчати при розсіяному склерозі. Це може бути перевагою щодо інших молекул.

Доповідач також навів огляд нещодавнього дослідження II фази, його популяції пацієнтів і довгострокових результатів ефективності та безпеки. У дослідженні II фази, що опубліковано торік у журналі New England Journal of Medicine, порівняли різні дози евобрутинібу та плацебо. Через 24 тиж (на основі T₁-зважених МРТ-зображень підсилювачем гадолінієм) евобрутиніб значно зменшив кількість уражень головного мозку порівняно з плацебо протягом 12-24 тиж лікування. До того ж він добре переносився. Отже, всі ці результати разом із даними про безпеку підходили для випробувань III фази.

Щодо обмежень цього дослідження, то варто підкреслити, що вони є загальними для досліджень II фази. Так, відібрана для дослідження популяція пацієнтів із рецидивним розсіяним склерозом – це невелика кількість пацієнтів. Також має значення мала тривалість випробування III фази.

Хронічна мігрень і медикаментозно індукований головний біль



Hans-Christoph Diener із медичного факультету Університету Дуйсбург-Ессен, Інституту медичної інформатики, біометрії та епідеміології (Німеччина) зосередився на хронічній мігрені та головному болю, спричиненому надмірним уживанням ліків. Він розповів про незадоволені

потреби в лікуванні хронічної мігрені та головного болю внаслідок надмірного вживання медикаментів, а також поділився експертною думкою щодо випробування PROMISE-2, в якому оцінювали ефективність і безпеку ептинезумабу – гуманізованого моноклонального антитіла проти пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (calcitonin gene-related peptide – CGRP), як профілактичного лікування хронічної мігрені.

На початку доповіді Н.-С. Diener порушив таке питання: «Чим головний біль від надмірного вживання медикаментів відрізняється від мігрені без надмірного використання медикаментів?». Головний біль через надмірне вживання ліків – це головний біль у тих, хто має первинне захворювання, наприклад мігрень, понад 15 епізодів головного болю на місяць, а також приймає більш як 10 днів/міс специфічні препарати для лікування нападів мігрені, як-от триптани; чи приймає більш ніж 15 днів/міс прості анальгетики, як-от ібупрофен. Існує ще один термін – надмірне вживання лікарських засобів. Наприклад, якщо людина 11 днів приймає триптани, а голова болить тільки 11 днів, то це не є головним болем через надмірне вживання лікарських засобів; це лише надмірне вживання лікарських засобів. Отже, існують три терміни – надмірне вживання лікарських засобів, хронічна мігрень зі зловживанням лікарськими засобами та без нього.

Розкриваючи незадовільні потреби в лікуванні хронічної мігрені та головного болю внаслідок надмірного вживання ліків, професор підкреслив: проблема полягає в тому, що люди, котрі мають головні болі внаслідок надмірного вживання медикаментів і хронічну мігрень, важко піддаються лікуванню. Головна проблема – нестабільність результатів рандомізованих випробувань. Так, до недавня існували лише наукові дані про топірамат

і ботулотоксин А, ефективні в осіб із хронічною мігренню та головними болями внаслідок надмірного вживання лікарських засобів. Це змінилося з моноклональними антитілами проти рецепторів CGRP, оскільки всі ці випробування мали підгрупу пацієнтів у дослідженнях хронічної мігрені, котрі надмірно використовували ліки. Очевидно, що вони також мали користь від моноклональних антитіл.

Окрім того, доповідач навів огляд дослідження PROMISE-2 та його основних результатів щодо ефективності та безпеки. Випробування за участю 1070 пацієнтів із хронічною мігренню передбачало розподіл на три групи лікування: плацебо, 100 чи 300 мг ептинезумабу внутрішньовенно, що вводилися на початку та після 3 міс. У цьому випробуванні ептинезумаб явно перевершував плацебо за первинною кінцевою точкою – зниженням нападів мігрені протягом місяця. Приблизно в 40% пацієнтів (n=431) були заздалегідь діагностовані головні болі через надмірне вживання лікарських засобів. Отже, лікарі, котрі брали участь у випробуванні, знали, як ідентифікувати цих пацієнтів. Дуже важливим є те, що ці пацієнти також явно мали користь від ептинезумабу (на відміну від плацебо).

Варто розглянути проблеми, що постають при тривалому лікуванні хронічного головного болю ептинезумабом. Одна з них полягає у відсутності доказів того, що цей препарат працює при хронічній мігрені; він працює в підгрупі осіб із хронічною мігренню та головними болями внаслідок надмірного вживання ліків. Окрім того, хороша новина полягає в тому, що багато хто з цих пацієнтів (приблизно більш як половина) через 3 міс уже не відповідають критеріям надмірного використання ліків. Наразі є кілька запитань без відповіді; одне з найважливіших: що відбувається з цими пацієнтами, коли припиняється лікування? Це щось на кшталт синдрому відміни, тому пацієнтам, які відчують покращення, згодом (після відміни лікування) знову гіршає. Отже, знадобиться дослідження, під час якого проводитиметься лікування пацієнтів протягом півроку; надалі їх буде рандомізовано на плацебо чи активну терапію. Про ботулінічний токсин А відомо те, що половина пацієнтів залишаються стабільними; їхній стан покращується. Отже, вони більше не потребують лікування. Водночас іншій половині хворих стане гірше в разі, якщо припинити профілактичне лікування, тому вони потребуватимуть його продовження. Щодо моноклональних антитіл цей аспект не вивчено.

Залишаються невирішеними питання щодо застосування антитіл, орієнтованих на CGRP, для профілактики та лікування мігрені. Ці препарати дуже добре переносяться. Раніше (на відміну від традиційних препаратів сьогодення) використовувалися β-блокатори, амітриптилін. Головною проблемою цих препаратів була не ефективність, а переважно побічні ефекти, люди припиняли лікування через несприятливі явища. Натомість великою перевагою моноклональних антитіл є те, що вони майже не мають побічних ефектів. Водночас CGRP є дуже важливим препаратом, який діє на судини з бляшками, в надзвичайних ситуаціях (наприклад, коли стався інсульт або коли виявлено гострий коронарний синдром, хворобу Рейно чи якусь іншу схожу судинну патологію, невідомо, що може статися в той чи інший момент, а також те, чи матиме це якийсь негативний вплив). Типовим прикладом слугує кровотеча, де можна спазмувати судину. Відомо також, що CGRP запобігає вазоспазму, хоча це абсолютно не достеменно. Щоб дізнатися, має це згубний вплив або ні, потрібно буде спостерігати тисячі та десятки тисяч пацієнтів.

Підготував Зія Меліков

**ПОКРАЩЕННЯ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ
У ГОЛОВНОМУ
МОЗКУ¹**

**ПОКРАЩЕННЯ
КОНЦЕНТРАЦІЇ
УВАГИ, ПАМ'ЯТІ
ТА МИСЛЕННЯ¹**

ГІНГКО БІЛОБА



БАРВІНОК МАЛОГО



ОМЕЛА БІЛА



**СТАБІЛІЗАЦІЯ
ТИСКУ ТА
ЗМЕНШЕННЯ
ГОЛОВНОГО БОЛЮ^{1,2}**



ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

Віноксин® Форте (Vinoksin® Forte)
за ТУ У 10.8-30117001-006:2019

1 капсула містить сухі екстракти: барвінку малого – 10 мг, омели білої – 32 мг, гінгко білоба 80 мг.

Склад: активні речовини: сухий екстракт трави барвінку малого (Vinca minor) 4:1, сухий екстракт стебел з квітами омели білої (Viscum Album L.) 4:1, сухий екстракт листя гінгко білоба (Ginkgo Biloba) 24/6/5 (містить 24 % гінкофлавоноїдів, 6 % терпенолактонів); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, кальцію карбонат; антизлежувачі: кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид, заліза оксид жовтий, патентований синій V, хіноліновий жовтий. **Рекомендації до споживання:** комплексна дія Віноксин® Форте на систему кровообігу обумовлена сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку,

омели та гінгко білоба. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Віноксину® Форте, сприяють: підтримці нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу; стабілізації АТ; оптимальної в'язкості крові, для покращення забезпечення киснем та метаболізму у тканинах головного мозку, серця, кінцівок та внутрішніх органів. Флавоноїди гінгко білоба у складі дієтичної добавки гальмують процеси старіння клітин, сприяють підсиленню функції пам'яті та концентрації, запобігають запамороченню. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем! **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 1 капсулі 2 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** визначає лікар індивідуально. **Застереження до споживання:** дієтична добавка Віноксин® Форте призначена лише для дорослих.

Особи, що приймають будь-які ліки, повинні вживати Віноксин® Форте за умови медичного нагляду. Вживання дієтичної добавки протипоказано при індивідуальній чутливості до її компонентів, у дитячому віці до 18 років, під час вагітності та лактації, при гострій стадії геморагічного інсульту; тяжкої ішемічної хвороби серця; тяжких формах аритмій. З обережністю вживати при схильності до кровотечі, складові продукту зменшують в'язкість крові. Особи з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Дієтична добавка Віноксин® Форте не призначена для лікування, не повинна застосовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Фітотерапія в кардіології: навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с. **2.** Результати многоцентрового дослідження побічних ефектів комбінованого препарату Цефавора®. Новості медицини и фармации. 2011р. N 388 — С. 21-24.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

 **acino**
Switzerland

Хвороба коронарних, мозкових і периферичних судин: складні взаємозв'язки

Судинна патологія залишається на першому місці серед причин смерті в усьому світі [1]. Найбільшу клінічну значимість мають ішемічна хвороба серця – ІХС (інфаркт міокарда, стенокардія), цереброваскулярні захворювання – ЦВЗ (інсульт і транзиторна ішемічна атака – ТІА) та захворювання периферичних артерій – ЗПА (облітеруючий ендартеріїт, переміжна кульгавість). Ці патологічні стани мають спільні фактори ризику та патогенез, і наявність однієї хвороби є потужним предиктором розвитку інших [2, 3].

Епідеміологія, патогенез, фактори ризику

Імовірність появи симптомів ІХС протягом життя становить 49% у чоловіків і 32% у жінок, у віковій групі 40 років – 42 та 25% відповідно [4]. Щороку від ІХС помирає близько 130 млн осіб [5]. Стандартизована за віком смертність від ІХС (на 100 тис. населення на рік) в Україні є значно вищою (324 випадки), ніж, приміром, у США (60 випадків) або Великій Британії (46 випадків) [6].

Щороку у світі стається понад 13,7 млн інсультів, з яких 5,5 млн є фатальними; у кожної четвертої людини, котра перетнула вікову позначку 25 років, у майбутньому трапиться інсульт [7]. Смертність від інсульту в Україні в декілька разів перевищує відповідні показники в країнах Західної Європи [8].

За приблизними оцінками, ЗПА вражає близько 200 млн дорослих у світі, у віковій групі 70 років поширеність ЗПА дорівнює 20%. Імовірно, справжня поширеність є значно вищою, оскільки більшість пацієнтів не мають характерних симптомів переміжної кульгавості, описаних у підручниках [9]. Після діагностики ЗПА щорічна смертність є вищою (8,2%), ніж після інфаркту міокарда (6,3%) [10].

Головною причиною розвитку ІХС, ЦВЗ і ЗПА є атеросклероз – хронічне запальне захворювання внутрішньої стінки великих і середніх артерій, наслідками якого можуть бути зниження чи зупинка кровотоку [11, 12].

Патогенетичні механізми атеросклеротичного ураження судин різних басейнів подібні, що зумовлює спільні фактори ризику (табл. 1). Поширеність усіх цих захворювань зростає з віком і сильно залежить від спадковості. Найважливішими факторами ризику, що можна модифікувати, є куріння, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, дисліпідемія та фізична активність, а також фібриляція передсердь (для інсульту) [13-15].

Таблиця 1. Спільні фактори ризику ІХС, ЦВЗ і ЗПА		
• Вік • Спадковість • АГ • Куріння • Зловживання алкоголем	• Цукровий діабет • Низька фізична активність • Ожиріння • Дисліпідемія • Порушення коагуляції • Нераціональне харчування	• Хронічна хвороба нирок • Анемія • Депресія • Емоційний стрес • Ревматичні хвороби

Взаємозв'язок між ІХС, ЦВЗ і ЗПА

Слід зазначити, що будь-яка подія в одному артеріальному басейні значно підвищує ризик майбутніх подій у тому самому й інших артеріальних басейнах.

За даними реєстру REACH, після встановлення діагнозу стабільної ІХС ризик інсульту протягом наступних 4 років збільшується на 19% порівняно з пацієнтами без ІХС [16]. У пацієнтів з ІХС 1, 2 та 3 функціонального класу за NYHA ризик інсульту впродовж 8 років був на 20, 66 і 245% вищим порівняно із загальною популяцією [17]. Інфаркт міокарда без елевачії сегмента ST підвищує 2-річний ризик інсульту в 3,7 раза, інфаркт з елевачією сегмента ST – у 4,2 раза порівняно з нестабільною стенокардією [18]. Найнебезпечнішими є перші 30 днів після інфаркту міокарда: в цей період ризик ішемічного інсульту збільшується в 30 разів, геморагічного – у 20 разів [19].

Згідно з метааналізом 25 досліджень (n=50 000), третина пацієнтів з ішемічним інсультом без ІХС в анамнезі мають >50% стеноз коронарних артерій і 3% ризик інфаркту міокарда протягом року [20].

Довгостроковий ризик виникнення інфаркту міокарда після ТІА або ішемічного інсульту вивчався в найбільшому на сьогодні систематичному огляді, виконаному французькими вченими [21]. Метааналіз 58 досліджень тривалістю від 1 до 10 років (131 тис. пацієнтів) показав, що за відсутності раніше діагностованої ІХС

майбутній ризик розвитку інфаркту міокарда загалом зростає незначно, але чоловіча стать, наявність АГ, ІХС або ЗПА асоціювалися з подвоєнням ризику.

У пацієнтів із безсимптомним або симптомним ЗПА ризик ТІА й інсульту є значно вищим порівняно з пацієнтами без ЗПА [22], а в деяких дослідженнях – порівняно з пацієнтами з ІХС й інсультом в анамнезі [23]. Крім того, прогресує ЗПА (зниження індексу ABI $\geq 0,15$ протягом 5 років) асоціюється з підвищеним ризиком інсульту порівняно зі стабільним ЗПА [24]. За даними S.W. Cheng, безсимптомний $\geq 70\%$ стеноз сонних артерій мали 25% пацієнтів із ЗПА проти 11% пацієнтів з ІХС; це свідчить, що ЗПА є сильнішим предиктором розвитку інсульту, ніж коронарний атеросклероз [25].

Поширеність ЗПА серед пацієнтів з ІХС становить 22-42% [26-28]. У дослідженні Heart and Soul після корегування на традиційні фактори ризику поєднання симптомного ЗПА й ІХС асоціювалося з підвищенням ризику майбутніх кардіоваскулярних подій на 70%, ризику смерті – на 80% порівняно з наявністю лише ІХС [29].

Профілактична та лікувальна стратегії

Тож ішемічні захворювання коронарних, мозкових і периферичних судин мають тісний взаємозв'язок, тому пацієнти з ураженням одного артеріального басейну потребують обстеження на наявність залучення інших басейнів із подальшим призначенням відповідного лікування.

Шляхом виключення чи контролю таких факторів ризику, як АГ, діабет, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння та малорухомий спосіб життя, можна запобігти більшості випадкам ішемічних судинних захворювань, не зумовлених спадковими чинниками [30]. Що стосується фармакотерапії, то найбільш значимість мають антигіпертензивні, антигіперглікемічні, антигіперліпідемічні й антитромботичні препарати. Утім, представники кожного з цих класів діють лише на одну патогенетичну ланку, що часто призводить до поліпрагмазії з підвищенням частоти побічних ефектів, збільшенням витрат, зниженням комплаєнсу та, зрештою, погіршенням прогнозу [31, 32]. З огляду на це перспективним є застосування засобів, які забезпечують комплексний вплив на систему кровообігу – сприяють підтриманню нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу, оптимальної в'язкості крові, а також стабілізації артеріального тиску, покращують забезпечення киснем і метаболізм у тканинах серця, головного мозку та кінцівок. Таким засобом є Віноксин® Форте (Acino, Швейцарія), що містить сухі екстракти барвінку малого, омели білої та гінкго дволопатевого (табл. 2) [33].

Таблиця 2. Властивості компонентів засобу Віноксин® Форте			
Компонент	Барвінок малий (Vinca minor)	Омела біла (Viscum lbum)	Гінкго дволопатеве (Ginkgo biloba)
Активні речовини	Вінкамін, інші терпенові індольні алкалоїди	Віскотоксини, лектини, флавоноїди, фенольні кислоти, терпеноїди, алкалоїди	Флавоноїди, білобалиди
Ефекти	Антигіпоксичний, нейропротекторний, прокогнітивний, ноотропний	Антигіпертензивний, протидіабетичний, протиепілептичний, седативний, антипсихотичний, протитривожний, антидепресивний, імуномодулювальний, антиноцицептивний, нейропротекторний, імуномодулювальний, протизапальний, антигіперглікемічний	Нейропротекторний, протизапальний, антиоксидантний, мембраностабілізуювальний, антитромбоцитарний, судинорозширювальний, метаболічний, ноотропний, антигіперліпідемічний

Із листя барвінку малого виділено понад 50 терпенових індольних алкалоїдів, що є головними активними речовинами

цієї рослини [34, 35]. Найкраще вивченим алкалоїдом є вінкамін, який покращує кровообіг у мозку, відновлює та підтримує гомеостаз нейронів, чинить антигіпоксичну та нейропротекторну дію. Понад 30 років похідні барвінку малого використовуються при атеросклеротичних ураженнях судин головного мозку, гіпертонічній енцефалопатії, когнітивних порушеннях, після гострих порушень мозкового кровообігу [36]. У нещодавніх дослідженнях були виявлені нові властивості похідних барвінку, як-от протизапальний ефект, протидія атеросклеротичним змінам судин, зменшення аліментарного атеросклерозу, а також сповільнення патологічного ремоделювання серця [36].

Омела біла традиційно застосовувалася для лікування гіпертрофії серця та клапанної недостатності, АГ, різноманітних неврологічних порушень [37, 38]. Активні речовини омели викликають вазодилатацію та знижують систолічний і діастолічний артеріальний тиск шляхом впливу на оксид азоту й мобілізацію внутрішньоклітинного кальцію [39]. Продемонстровано антиоксидантні ефекти екстракту омели в серці та нирках, зменшення рівня тригліцеридів у крові [40, 41].

Екстракт гінкго являє собою складну композицію з понад 160 окремих активних складників, головними з яких є флавоноїди та білобалиди. Флавоноїдні компоненти покращують кровообіг у мозку, сприяють зниженню рівня холестерину та протидіють спазму непосмугованих м'язів судинного русла [42]; білобалиди забезпечують нейропротекторний ефект, покращують пам'ять й інші когнітивні функції [43, 44]. Екстракт гінкго захищає тканини мозку в умовах гіпоксії й ішемії; знижує в'язкість крові та чинить антитромбоцитарний ефект; має судинорозширювальну й антиоксидантну дію; стабілізує мембрани клітин і регулює обмін речовин [45, 46]. У низці клінічних досліджень підтверджено доцільність застосування екстракту гінкго при ІХС, ЗПА, судинних ускладненнях цукрового діабету [47]. У пацієнтів після ішемічного інсульту екстракт гінкго значно покращував когнітивні та неврологічні функції без жодних побічних ефектів [48].

Отже, компоненти, котрі входять до складу засобу Віноксин® Форте, зменшують негативний вплив важливих патогенетичних факторів ІХС, ЦВЗ і ЗПА (підвищений артеріальний тиск, ішемія, порушення коагуляції) та покращують кровообіг у всіх залучених артеріальних басейнах. Додатковий прокогнітивний ефект, який відзначають пацієнти, може покращувати комплаєнс і, відповідно, довгострокові клінічні результати.

Висновки

- Хвороби судин атеросклеротичного генезу залишаються провідною причиною захворюваності та смертності в усьому світі.
- Ураження коронарних (ІХС), мозкових (ЦВЗ) і периферичних судин (ЗПА) мають спільні фактори ризику та патогенез, і наявність однієї хвороби значно підвищує ризик розвитку інших.
- Найважливішими факторами ризику ІХС, ЦВЗ і ЗПА, що можна виключити чи контролювати, є АГ, діабет, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння та малорухомий спосіб життя.
- У фармакологічній корекції факторів судинного ризику найбільше значення мають антигіпертензивні, антигіперглікемічні, антигіперліпідемічні й антитромботичні препарати; втім, більшість пацієнтів потребують контролю декількох факторів ризику, що часто призводить до поліпрагмазії та її відомих небажаних наслідків.
- Перспективним є застосування засобів, які забезпечують одночасний контроль багатьох факторів судинного ризику та комплексний вплив на систему кровообігу, тобто сприяють підтриманню нормального кровотоку в коронарних, мозкових і периферичних судинах.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олександр Гладкий**

UA-VINF-PUB-072020-015

Депресивні розлади та кардіоваскулярна патологія: можливості фармакологічної корекції

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, депресія посідає 4-те місце за поширеністю у структурі всіх патологічних станів; вона є однією з вагомих причин інвалідизації та втрати працездатності, чинником розвитку ускладнень соматичних захворювань, потенційною причиною самогубств. Відомо, що в пацієнтів із вираженим тривожно-депресивним синдромом 6-річний ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) вищий на 40%, а ризик смерті – на 60%, аніж в осіб із незначною депресивною симптоматикою. На противагу цьому вчасне повноцінне лікування депресії дає змогу знизити ризик смерті від усіх причин.



ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, професора Тетяни Володимирівни Талаєвої.

Американська кардіологічна асоціація та Європейське товариство кардіологів одночасно вважають депресію модифікованим чинником ризику ІХС. Зв'язок між депресією й ІХС не залежить від статусу куріння, наявності ожиріння, рівня холестерину, анамнезу цукрового діабету чи артеріальної гіпертензії (Brown A. et al., 2009). У дослідженні INTERHEART було встановлено, що в пацієнтів із депресією в 1,56 раза частіше розвивається гострий інфаркт міокарда (Rosengren A. et al., 2004). Як головна причина цього розглядається активація тромбоцитів, що створює протромботичні передумови в системі крові.

11-12 червня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція «Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань». Серед представлених на заході доповідей значну увагу слухачів привернув виступ завідувачки відділення патофізіології

Основна гіпотеза розвитку депресії – моноамінова, згідно з якою депресія є наслідком дефіциту норадреналіну, серотоніну та дофаміну. Внаслідок цього активується гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь і збільшується продукція кортизолу, що супроводжується зростанням частоти серцевих скорочень, зниженням варіабельності серцевого ритму, зростанням вивільнення прозапальних цитокинів, згаданою вище активацією тромбоцитів (а отже, й посиленням згортання крові), порушенням ендотеліальної функції, розладами збудливості та провідності міокарда. У результаті цих ефектів можуть виникати епізоди стенокардитичного болю чи тяжкої аритмії. Депресивні розлади небезпечні як самі по собі, так і через супутні поведінкові розлади: поява чи посилення шкідливих звичок, низька фізична активність, погіршення прихильності до фармакотерапії тощо.

На жаль, Україна належить до країн, у яких система охорони психічного здоров'я розвинена слабо, тому основними пріоритетами дій мають стати розвиток мережі загальної допомоги на психосоціальному рівні й активація участі лікарів загальної практики в діагностиці та лікуванні психічних захворювань.

Для лікування депресії застосовують різні фармакотерапевтичні підходи. Одним із них є призначення транквілізаторів, які час від часу

приймають 90% населення світу. До транквілізаторів належать засоби (анксіолітики) належать агоністи бензодіазепінових рецепторів (типові: діазепам, феназепам, хлордіазепоксид; атипові: гідазепам, медазепам, оксазепам), агоністи серотонінових рецепторів (буспірон), антагоністи гістамінових рецепторів (гідроксизин) тощо. Проте транквілізаторам властива низка побічних ефектів. Так, бензодіазепіни можуть зумовити гіперседатію (денну сонливість, слабкість), синдром рикошету, зниження лібідо, а також сформувати толерантність із потребою в збільшенні дози та розвитком психічної та фізичної залежності. Ще однією можливістю усунення депресії є застосування антидепресантів (ти: молептиків, тимоаналептиків), до котрих належать інгібітори моноамінооксидази, інгібітори зворотного захоплення моноамінів і препарати з рецепторним механізмом дії. Серед типових для антидепресантів побічних дій – психічне збудження, тривожність, розлади уваги, анорексія, суїцидальні настрій, ортостатична гіпотензія, аритмії, блокади, раптова серцева смерть, сухість у роті, мідріаз, закрепи, токсикоалергічні реакції. Саме тому альтернативою хімічно синтезованим транквілізаторам й антидепресантам є рослинні препарати природного походження, зокрема Кроксен (компанія «Здрово»), що містить екстракт шафрану, магній, фолієву кислоту, вітаміни B₁, B₆ та B₁₂.

Екстракт шафрану чинить потужну антиоксидантну дію завдяки тому, що містить низку активних сполук: кроцин і кроцетин (характеризуються антидепресивними властивостями, захищають клітини головного мозку від прогресивних уражень, зменшують активність запалення), сафраналь (покращує настрій і пам'ять), кемпферол (зменшує активність запалення, має антидепресивний вплив). Метааналіз 15 клінічних досліджень виявив, що екстракт шафрану має переваги над плацебо в лікуванні депресії легкого/помірного ступеня вираженості. В іншому випробуванні було з'ясовано, що прийом 30 мг екстракту шафрану в дозі 30 мг/добу за своїм антидепресивним ефектом був еквівалентний терапевтичним дозам класичних антидепресантів – флуоксетину, іміпраміну та циталопраму – і при цьому характеризувався меншою кількістю побічних явищ. N. Abedimanesh і співавт. (2017) підтвердили достовірне зниження бальної оцінки за шкалою депресії Гамільтона внаслідок прийому екстракту шафрану. Дослідники пов'язують сприятливі ефекти шафрану зі збільшенням синаптичного вмісту серотоніну в центральній нервовій системі та пригніченням зворотного захоплення цього нейромедіатора. Включення до складу Кроксену вітамінів групи B, у т. ч. фолієвої кислоти, дає змогу знизити рівень гомоцистеїну (одного з тригерів атеросклерозу), а відтак, зменшити ймовірність кардіоваскулярних катастроф.

Кроксен – це рослинний антидепресант із протитривожною дією, що сприяє покращенню настрою, підвищенню мотивації до життя, зниженню дратівливості, тривожності й емоційного напруження, нормалізації сну, підвищенню працездатності та фізичної активності, зниженню апатичності й вираженості відчуття втоми. Кроксен може стати альтернативою антидепресантам у пацієнтів із легкою чи помірною депресією, котрі відмовляються від прийому хімічних препаратів. Його перевагами є зручність у застосуванні (1 р/добу), можливість використання дітьми віком від 12 років, відсутність звикання, економічна доступність курсового лікування, сертифікована сировина та європейська якість виробництва.

Підготувала Лариса Стрільчук



Максим Степанов:
«На порятунок української медицини з липня уряд виділить 4,5 млрд грн, із них 1,26 млрд грн – на екстрену медицину»

Кабінет Міністрів України підтримав ініціативу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) й ухвалив постанову, якою передбачено спрямувати 4,5 млрд грн на дофінансування медичної галузі. Частина цих коштів призначена для фінансування медичних закладів на рівні не менш ніж відповідний показник 2019 року, частина буде використана для підтримання екстреної медицини, ще частина піде на забезпечення нових тарифів. Про це заявив міністр охорони здоров'я України Максим Степанов на брифінгу після засідання уряду 19 червня: «Цією постановою ми додаємо 4,5 млрд грн до фінансування лікарень. За нашими розрахунками, близько 2 млрд 330 млн грн із них – фактично антикризовий пакет, який піде на дофінансування медичних закладів до рівня минулого року, щоб не допустити закриття закладів і щоб медпрацівники отримували зарплату. Також частину коштів, а саме 1 млрд 260 млн грн, буде спрямовано на забезпечення потреб екстреної медичної допомоги. Це наші антикризові заходи до кінця 2020 року, щоб не втратити українську медицину».

Рішенням Кабінету Міністрів України також передбачається, що тариф на ведення випадку гострого інфаркту міокарда буде змінено із 16 001,43 грн до 30 109 грн, а тариф ведення випадку гострого мозкового інсульту замість 19 332,31 грн становитиме 26 947 грн.

«Ми будемо таку соціально-економічну модель медицини, яка дозволить досягти високої якості та доступності медичних послуг для пацієнтів і гідної оплати праці для медичних працівників», – додав М. Степанов.

Медики другої та третьої ланок уже у вересні отримають підвищені зарплати

Міністр охорони здоров'я України Максим Степанов запропонував підвищити рівень заробітних плат медиків, які працюють на другій і третій ланках надання медичної допомоги. «Нам потрібно підвищити заробітну плату всім лікарям, медичним працівникам і молодшому та середньому персоналу, які працюють на другій і третій ланках надання медичної допомоги, тобто спеціалізованим і високоспеціалізованим закладам охорони здоров'я», – підкреслив М. Степанов.

Відповідний документ було винесено на розгляд Кабінету Міністрів України під час позачергового засідання, яке відбулося 19 червня. Центральною темою цього засідання було саме питання нагальних потреб медичної галузі.

За попередньою інформацією, зазначене підвищення заробітної платні медичним працівникам другої та третьої ланок може відбутися уже з вересня 2020 року. При цьому щомісячно на підвищення виплат виділятиметься близько 2 млрд грн.

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

Кроксен
Крок до життя!

Комплекс на основі екстракту шафрану, магнію та вітамінів групи B, який сприяє зниженню симптомів тривоги та депресії:

- покращує настрій
- гармонізує психоемоційний стан
- покращує якість сну
- активізує та мотивує до життя

Приймається лише 1 раз на добу
Виготовлено в ЄС

БАД. Не є лікарським засобом. Без ГМО.
Регістраційне посвідчення №3/8-А-4704-68322Е від 30/01/2020

Презентуємо читачам нашого видання нову рубрику – «Психіатрія. Тренінг для сімейного лікаря». На її сторінках ми представлятимемо фахові аспекти психіатрії для практичних потреб первинної ланки: ознайомимо з основними нозологіями, діагностичними підходами та сучасною психофармакотерапією.

Афективні розлади настрою – перша тема цієї рубрики.

Почнемо з діагностики та кодування афективних розладів за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Розлади настрою належать до розділу F30-F39 МКХ-10.

Розлади настрою

- Маніакальний епізод F30
- Біполярний афективний розлад F31
- Депресивний епізод F32
- Рекурентний депресивний розлад F33
- Хронічні розлади настрою (циклотимія та дистимія) F34

Депресивний епізод F32

Основні симптоми

- Упродовж ≥ 2 тиж майже щодня має місце депресивний настрій, який триває більшу частину дня та не залежить від ситуації.
- Помітне зниження інтересу та задоволення від діяльності, котра зазвичай є приємною для пацієнта.
- Відзначаються зниження енергії та підвищення стомлюваності.

Мають спостерігатися щонайменше 2 основні симптоми:

- 2 симптоми – депресивний епізод легкий або середньої тяжкості;
- 3 симптоми – тяжкий депресивний епізод.

Додаткові симптоми

- Зниження впевненості та самооцінки.
- Безпричинне самозвинувачення чи надмірне, неадекватне відчуття провини.
- Повторювані думки про смерть, суїцид або суїцидальна поведінка.
- Скарги на погіршення здатності концентруватися чи обмірковувати, нерішучість, вагання.
- Порушення психомоторної активності з ажитацією чи загальмованістю.
- Порушення сну.
- Підвищення чи зниження апетиту з відповідними змінами маси тіла.

Мають спостерігатися щонайменше 4 додаткові симптоми:

- 4 симптоми – легкий депресивний епізод;
- 5-6 симптомів – депресивний епізод середньої тяжкості;
- усі додаткові симптоми – тяжкий депресивний епізод.

Рекурентний депресивний розлад F33

Це повторний депресивний епізод за умови, що попередній закінчився понад 2 міс тому й за цей час не спостерігалось значущих порушень настрою.

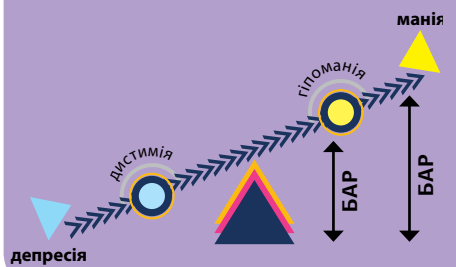
Депресивний і маніакальний епізоди розглядають як протилежні полюси спектра настрою.



Біполярний афективний розлад (БАР) F31

БАР – це чергування епізодів депресії та манії / гіпоманії / змішаних епізодів*. Повторний маніакальний епізод також відносять до біполярного розладу.

* Змішаний епізод – маніакальні та депресивні симптоми спостерігаються одночасно чи швидко змінюються в межах декількох годин.



Циклотимія F34.0

Це чергування епізодів дистимії та гіпоманії. Такий стан триває щонайменше протягом 2 років. Можуть спостерігатися проміжки нормального настрою.



У наступному випуску рубрики докладніше про депресію:

- сучасні погляди на причини депресії;
- чи обов'язково призначати антидепресанти;
- доступні на сьогодні антидепресанти;
- антидепресанти, котрі, можливо, з'являться в майбутньому.

Література

1. МКХ-10. URL: <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en>.
2. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application, 4th ed.

Підготувала Ірина Петренко

Манія без психотичних симптомів* F30.1

Підвищений або дратівливий настрій, який не властивий для цього пацієнта та спостерігається щонайменше 7 днів поспіль.

Відзначають щонайменше 3 симптоми (якщо настрій лише дратівливий, то щонайменше 4 симптоми).

Симптоми призводять до **тяжкого порушення** особистісного функціонування в повсякденному житті.

- Підвищення активності чи відчуття фізичного неспокою.
- Підвищена балакучість («мовленнєвий натиск»).
- Прискорений плин думок, суб'єктивне відчуття «скачки» ідей.
- Зниження соціального контролю, що призводить до поведінки, котра не відповідає обставинам.
- Зниження потреби в сні.
- Завищена самооцінка або ідеї власної величі.
- Постійні зміни в діяльності та планах.
- Необачна, безрозсудна, пов'язана з ризиком поведінка.
- Помітне підвищення сексуальної енергії, безладні статеві зв'язки.

Відсутні галюцинації та маячіння. Епізод не зумовлений уживанням психоактивних речовин або органічним ураженням головного мозку.

* Розрізняють ще манію з психотичними симптомами (F30.2), проте ведення цього варіанта належить виключно до компетенції психіатрів, тому докладно його не розглядатимемо.

А чому не виокремлено «рекурентний біполярний епізод»? Повторний маніакальний епізод відносять до біполярного розладу.

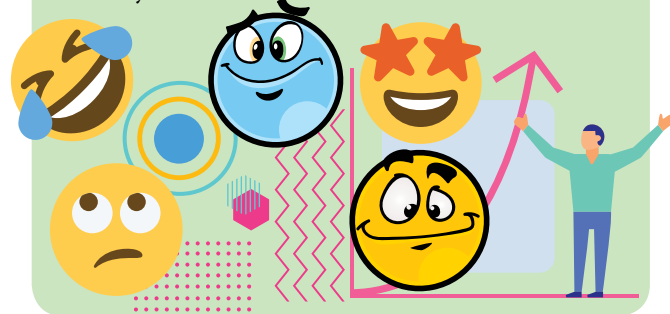


Гіпоманія F30.0

Підвищений або дратівливий настрій, який не властивий для цього пацієнта та спостерігається щонайменше 4 дні поспіль, а також відзначаються щонайменше 3 симптоми, котрі впливають на особистісне функціонування в повсякденному житті.

- Підвищена активність або фізичний неспокій.
- Підвищена балакучість.
- Труднощі в концентрації уваги.
- Знижена потреба в сні.
- Підвищення сексуальної енергії.
- Необдумані, безвідповідальні вчинки.
- Підвищена комунікабельність, фамільярність.

Епізод не зумовлений уживанням психоактивних речовин або органічним ураженням головного мозку.



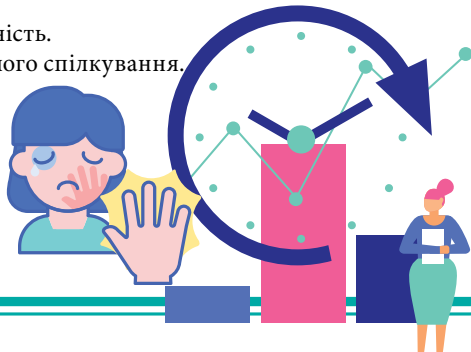
Дистимія F34.1

Протягом щонайменше 2 років спостерігається постійне зниження настрою, проте вираженість симптомів не є значною та не відповідає критеріям депресивного епізоду.

Можуть бути періоди нормального настрою, проте вони тривають не більш як декілька тижнів. Відсутні епізоди гіпоманії.

У періоди зниження настрою мають спостерігатися щонайменше 3 симптоми з наведених далі.

- Зниження енергії або активності.
- Бесоння.
- Зниження впевненості в собі чи відчуття неповноцінності.
- Труднощі в концентрації уваги.
- Плаксивість.
- Зниження інтересу та задоволення від раніше приємних видів діяльності.
- Відчуття безнадії чи відчаю.
- Труднощі при виконанні повсякденних обов'язків.
- Песимістичне ставлення до майбутнього та негативна оцінка минулого.
- Соціальна відчуженість.
- Зниження вербального спілкування.



Безсоння, депресія та сексуальні розлади: як розірвати хибне коло

Сон – це базова потреба кожної людини, він необхідний для підтримання фізичного та психічного здоров'я. Епідеміологічні дослідження свідчать, що ті чи інші розлади сну мають 20-35% загальної популяції, в 10-20% населення має місце клінічно значуще безсоння [1-5]. Недостатня тривалість сну пов'язана із 7 з-поміж 15 провідних причин смерті, включно з кардіо- та цереброваскулярними захворюваннями, цукровим діабетом і злоякісними новоутвореннями [6]. Серед наслідків хронічного безсоння – депресія та тривога [7]; з іншого боку, порушення сну є ключовим проявом депресії: приблизно дві третини пацієнтів із депресією страждають на безсоння [8]. Ще одним розладом, тісно пов'язаним як із безсонням, так і з депресією, є сексуальна дисфункція [9-11]. Безсоння, депресія та сексуальні розлади часто співіснують, утворюючи хибне коло.

Тісні причинно-наслідкові зв'язки між безсонням, депресією та сексуальними розладами пояснюють той факт, що успішне лікування одного з цих порушень зменшує прояви інших [12, 13]. Усім пацієнтам із будь-якими із зазначених порушень передусім слід докласти зусиль до зміни способу життя, а саме підвищити рівень фізичної активності, відмовитися від куріння та зловживання алкоголем і психоактивними речовинами [14-16].

Фізична активність сприяє нормалізації маси тіла (надмірна вага є фактором ризику обструктивного апное уві сні та депресії), покращує сон і настрій, посилює сексуальну енергію. Утім, слід мати почуття міри, оскільки інтенсивні навантаження, особливо в другій половині дня, можуть порушувати сон, що часто спостерігається в спортсменів [17]. Куріння є фактором ризику безсоння, депресії, чоловічої та жіночої сексуальної дисфункції [18-21]. Алкоголь часто застосовується пацієнтами для полегшення засинання, але ця практика, навпаки, може призводити до безсоння через

порушення патерну сну та діуретичну дію етанолу [22]. Протитривожний ефект алкоголю є тимчасовим, а тривале зловживання алкоголем слугує фактором ризику депресії та сексуальної дисфункції [23].

Заходи зі зміни способу життя, безумовно, є важливими, але часто виявляються неефективними через низьку прихильність пацієнтів [24]. У такому разі, а також у випадках із помірними чи тяжкими безсонням, депресією та/або сексуальною дисфункцією доцільним є призначення фармакотерапії. Когнітивно-поведінкова терапія теж може бути корисною в таких хворих [25], але, на жаль, в Україні вона поки залишається малодоступною.

Снодійні засоби, як-от бензодіазепіни та Z-препарати (зопіклон, золпідем, залеплон), призначені лише для короточасного лікування безсоння й водночас можуть підтримувати інші патологічні ланки – депресію та сексуальну дисфункцію. У клінічних дослідженнях у пацієнтів, рандомізованих на прийом снодійних, імовірність розвитку депресії була вдвічі вищою, ніж в учасників

групи плацебо [26]. Застосування тріазоламу чи залеплону може спричиняти «рикошетну» тривогу та панічні атаки вдень [27]. Окрім того, використання рецептурних снодійних асоційоване з підвищеним ризиком суїциду, причому цей ризик навіть вищий за пов'язаний власне з безсонням [28]. При зловживанні снодійними можуть виникати розлади сексуальної сфери, зокрема сексуальна ангедонія (втрата задоволення від сексу) [29].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) та їхні похідні – інгібітори захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗСН) – у деяких пацієнтів можуть зумовлювати безсоння та сонливість у денний час [30], але суттєвішим побічним ефектом цих препаратів є сексуальна дисфункція. CІЗЗС/ІЗСН спричиняють генітальну анестезію, тобто зменшують чутливість зовнішніх статевих органів (через цей ефект вони застосовуються при передчасній еякуляції) та здатність відчувати сексуальне задоволення [31]. Небезпека полягає у відсутності доказів того, що після припинення лікування CІЗЗС або ІЗСН сексуальна функція повністю відновлюється до початкового рівня. У двох плацебо-контрольованих дослідженнях із вивчення циталопраму й сертраліну ефект затримки еякуляції в значній кількості чоловіків зберігався й через 6 міс після завершення терапії [32]. У дослідженні з пароксетином еректильна й еякуляторна функції не повернулися до вихідних значень через 4 тиж після відміни препарату [33]. Варто зазначити, що CІЗЗС/ІЗСН негативно впливають на якість сперми та призводять до фрагментації ДНК сперматозоїдів, що може погіршувати чоловічу фертильність [34].

Унікальним препаратом, здатним покращувати сон, зменшувати депресивні та тривожні симптоми й водночас позитивно впливати на сексуальну функцію, є тразодон, представник найсучаснішого класу антидепресантів – мультимодальних модуляторів серотонінової системи [35]. Тразодон був початково схвалений для лікування депресії, проте сьогодні він є одним із найчастіше використовуваних снодійних засобів. Останніми роками значна увага

приділяється застосуванню препарату в сексуальній медицині [36, 37].

Тразодон діє як антагоніст серотонінових рецепторів 2 типу (5-HT₂), антагоніст α_1 -адренергічних рецепторів та інгібітор транспортера зворотного захоплення серотоніну (SERT). Крім того, він модулює супресію кортизолу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю, що, ймовірно, сприяє ефективності препарату при безсонні. Тразодон індукуює й підтримує сон, не формуючи толерантності та сонливості в денний час [38, 39].

Метааналіз, який включив 9 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень, показав, що тразодон і СИЗЗС мають зіставну ефективність при лікуванні депресивних станів, але різні профілі побічних ефектів: порівняно із СИЗЗС тразодон значно рідше асоціювався із сексуальними розладами, безсонням, загостренням тривоги та нудотою [40].

За даними огляду 45 клінічних досліджень, тразодон є ефективним у разі первинного та вторинного безсоння, зокрема пов'язаного чи не пов'язаного з депресією [41]. У більшості досліджень, включених до огляду (95,5%; 43/45 досліджень), показана ефективність тразодону в лікуванні безсоння. У 21 дослідженні препарат застосовувався в пацієнтів із депресивними симптомами, в яких безсоння було спричинене власне депресією чи прийомом антидепресантів. У 23 дослідженнях тразодон вивчався в лікуванні безсоння, не пов'язаного з депресією (зокрема, в пацієнтів із первинним безсонням, у вагітних, жінок у постменопаузі, осіб із хворобою Альцгеймера й іншими деменціями, пацієнтів із раком, осіб з алкогольною залежністю, хворих психіатричного профілю, пацієнтів із соматоформним больовим розладом і здорових добровольців).

У метааналізі було продемонстровано ефективність тразодону в лікуванні еректильної дисфункції, зокрема психогенної, фізіологічної та змішаного генезу [42]. Препарат підвищує сексуальне бажання не лише в чоловіків, а й у жінок, завдяки чому розглядається як перспективний засіб лікування жіночого гіпоактивного сексуального розладу [43].

Тразодон також може відновлювати сексуальну функцію, порушену внаслідок терапії іншими антидепресантами. У дослідженні за участю чоловіків і жінок із СІЗС-індукованою сексуальною дисфункцією після 4 тиж лікування тразодоном було відзначено значне поліпшення сексуальної функції на додаток до загального зменшення симптомів депресії та тривоги. Примітно, що нормалізація сексуальної функції не корелювала з клінічним покращенням тривожно-депресивних симптомів [44].

Отже, безсоння, депресія та сексуальна дисфункція – взаємопов'язані розлади, що часто співіснують; розвиток одного з цих порушень сприяє виникненню інших. Серед зазначених розладів найчастішою скаргою, з якою пацієнти звертаються до лікарів первинної ланки, є безсоння; натомість про супутні депресивні чи сексуальні симптоми пацієнти повідомляють значно рідше. Нещодавнє дослідження за участю дорослих віком 35-64 роки показало, що неспроможність заснути впродовж перших 30 хв у ліжку ≥ 3 разів на тиждень, просинання серед ночі чи рано-вранці ≥ 3 разів на тиждень і погана суб'єктивна якість сну є сильними предикторами коморбідної депресії [45].

Здоровий спосіб життя, передусім достатній рівень фізичної активності та відмова від шкідливих звичок, є передумовою успішного лікування безсоння та депресії. Проте в багатьох випадках, щоб розірвати хибне коло, потрібно застосовувати фармакотерапію. Варто пам'ятати, що деякі антидепресанти можуть порушувати сон, а більшість снодійних асоціюються з підвищеним ризиком депресії. Тразодон – це сучасний мультимодальний антидепресант із доведеною ефективністю в лікуванні безсоння різного генезу. Сексуальні розлади є частим супутником безсоння та депресії, тому здатність тразодону покращувати сексуальну функцію в чоловіків і жінок є важливою перевагою.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

**РЕАБІЛІТАЦІЯ 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 агітацію^{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 трізополіпідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відзначається швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює похитну 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 потужноє адернергічну 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 ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азенько Кіміко Руніте Ангеліні 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, Debra Ann Monticelli Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-EBR040A», Article in CNS spectrums - December 2014.

2. A. Foglietti et al. Clinical Efficacy and Tolerability of Trazodone in Major Depressive Disorder and Comorbid Conditions: pharmacology and Clinical Practice // Psychiatry (Edgmont). — 2009. — 6. — 20-33.

3. Sheehan D.V., Gatt H.A., Gosses E.R. 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. NMS Version 6. August 2017.

5. Bilek K., Dworkin R., Schwab R., Kasper 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. Salinas-Zafra G.M., Aba-Saiz M.A., Andueza P.J. et al. Neurophysiology. — 2001. — V.44. — P.139-149.

7. Cacioppe P., Raskowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // PM. Med. J. — 2010. 29(167): 65-9.

8. De-Freitas. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropharmacological Hungary, 2010 Dec; 12(4): 47-62.

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

І.А. Марценковський, к.м.н., І.І. Марценковська, к.м.н., І.Ф. Здорик, ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Проблеми охорони психічного здоров'я, зумовлені пандемією COVID-19

COVID-19 – вірусне захворювання, що в більшості випадків спричиняє лихоманку, відчуття втоми, біль у горлі, кашель, а за тяжкого перебігу – задишку та дихальний дистрес. Наразі також відомо, що COVID-19 може вражати клітини за межами дихальних шляхів і спричиняти розвиток широкого спектра симптомів – від шлунково-кишкових (діарею, нудоту) та серцево-судинних до неврологічних і психічних.

У кількох останніх дослідженнях виявлено наявність неврологічних симптомів у осіб із коронавірусною хворобою. Зокрема, описані пацієнти із синдромом Гієна – Барре (гострою автоімунною полірадикулоневропатією з м'язовою слабкістю, млявими парезами, порушенням чутливості, вегетативними розладами) [4]. В інших публікаціях висвітлено випадки тяжкого енцефаліту із запаленням і набряком мозку, а також інсультів у здорових молодих людей з іншими легкими проявами коронавірусного захворювання [5-6].

Поширеності неврологічних розладів у пацієнтів із COVID-19 присвячено також масштабніші дослідження, проведені в уражених пандемією Китаї та Франції. Було продемонстровано, що в 36% осіб із коронавірусною інфекцією виявлені неврологічні симптоми. У більшості хворих вони були легкими, мали місце скарги на головний біль, запаморочення, рідше траплялися більш специфічні та тяжкі прояви, як-от втрата нюху чи смаку, м'язова слабкість, інсульти, судоми та галюцинації [3]. У разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби неврологічні симптоми спостерігалися в 46-84% випадків. На додачу були описані порушення свідомості, рухових функцій і позної регуляції, дезорієнтація, неуважність і виявлено, що вони зберігалися після одужання [3, 7].

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) не є унікальним респіраторним вірусом, здатним уражати мозок. Грип, кір і респіраторно-синцитіальні віруси можуть, зокрема, інфікувати головний, спинний мозок, периферичну нервову систему та спричиняти їх ураження.

Протягом майже трьох десятиліть відомо, що коронавіруси HCoV є нейроінвазивними та нейротропними й можуть спричиняти надмірну активацію імунної системи, частково беручи участь в активації автоімунних реакцій до нейронів мозку, й енцефаліт у чутливих пацієнтів. Окрім того, було показано, що в мишачій центральній нервовій системі нейрони – основна мішень інфекції, котра призводила до їх дегенерації та наступної загибелі. Доведено, що глікопротеїн (S) вірусної поверхні є важливим фактором нейродегенеративного процесу [8].

Психічні розлади підвищують ризик інфекційних захворювань та ускладнень пневмоніями. Наразі невідомо, наскільки часто гострий респіраторний дистресс-синдром трапляється в психічно хворих на коронавірусну інфекцію [9].

Існує занепокоєння щодо впливу психічних розладів на зростання поширення коронавірусного захворювання. Підвищену вірогідність зараження пов'язують із когнітивними порушеннями в дефектних хворих, недостатньою обізнаністю пацієнтів про ризик інфікування, нездатністю дотримуватися гігієнічних правил, браком зусиль щодо особистого захисту, а також скупченістю хворих у психіатричних відділеннях та інтернатах [10].

Після зараження й маніфестації COVID-19, зокрема в разі виникнення тяжкого гострого респіраторного синдрому, особи з психічними розладами стикатимуться зі значними перешкодами при отриманні доступу до своєчасних медичних послуг через дискримінацію, пов'язану з психічною хворобою, в медичних установах. Наявність супутніх психічних розладів зробить лікування коронавірусу складнішим, потенційно менш ефективним і небезпечнішим для медичного персоналу [11].

Протягом багатьох років дослідники вже були обізнані про несприятливий вплив соціальної ізоляції на психічне здоров'я, частоту органних патологій, таких як ішемічна хвороба серця й інсульт, і ризик смерті. Проте COVID-19 викликав найбільшу насильницьку ізоляцію в історії людства. Тому прогнозувати, яке значення це матиме для психічного здоров'я, надзвичайно

важко [12-14]. Інститут епідеміології та охорони здоров'я Університетського коледжу Лондона (Велика Британія) повідомив про широкомасштабне британське дослідження впливу COVID-19 на психічне здоров'я.

Пандемія COVID-19 зумовила зростання рівня тривоги й депресії в суспільстві. Особи з психічними розладами часто реагують на ситуацію хронічної фрустрації, депресивну налаштованість родичів та оточення, панічні настрої в суспільстві, що поширюються засобами масової інформації, появою чи посиленням тривоги та страхів. Це може призвести до рецидивів і загострень психотичних захворювань, самоушкоджувальної та суїцидальної поведінки.

Більшість людей із розладами психіки потребують регулярних амбулаторних візитів для оцінки змін стану та призначення лікарських засобів. В умовах карантину та несвоєчасного реформування системи психіатричної допомоги такі консультації в Україні стали менш частими й доступними.

У країнах, охоплених пандемією COVID-19, спостерігається стрімке скорочення психіатричних ліжок та обсягів психіатричної допомоги. Зокрема, кількість психіатричних ліжок у Мадриді (Іспанія) стрімко зменшилася більш ніж на 60%. У багатьох великих університетських лікарнях зачинилися стаціонарні психіатричні відділення, майже всі ліжка були звільнені для осіб із COVID-19. Денні сервіси, реабілітаційні відділення для психіатричних хворих у громаді також закриті. Частка пацієнтів, які отримують амбулаторні психіатричні обстеження та втручання, скоротилася на 75% [15].

У Греції зменшення доступності психіатричної допомоги обтяжене додатковим тягарем проблеми з психічним здоров'ям біженців. Грецькі дослідники виявили майже в 4 рази вищий рівень психіатричних діагнозів у біженців порівняно з місцевими мешканцями [16].

Як повідомив Деніс Угрін (Королівський коледж Лондона, Велика Британія), понад 50% ліжок у психіатричних клініках Лондона в розпал епідемії залишаються порожніми, а брак контактів споживачів психіатричних послуг із лікарями компенсується стрімким розвитком телемедицини. В умовах карантину в місті реєстровано збільшення кількості випадків знущання та насильства над дітьми в соціально дезадаптованих родинах, суїцидів і самоушкоджувальної поведінки в дітей із розладами психіки, котрі відчувають гострий брак підтримки з боку соціальних служб та амбулаторних програм [17].

За даними МОЗ України (на початок 2019 р.), у нашій країні працювали 58 психіатричних лікарень і 24 наркологічні стаціонарні заклади (22 диспансери зі стаціонаром і 2 лікарні) з 26 915 психіатричними ліжками та 3371 наркологічним. Середній термін перебування в психіатричному стаціонарі становив 48,7 дня, наркологічному – 12,3. В умовах епідемії та карантину були припинені планові госпіталізації хворих і завантаженість психіатричних ліжок зменшилася на 50-70%. Психіатричні послуги, що надавалися амбулаторною мережею, скоротилися більш ніж на 70%. Ситуація ускладнилася другим етапом медичної реформи, реорганізацією спеціалізованих медичних закладів. За даними Асоціації психіатрів України, відповідно до обсягів наявного фінансування Національної служби здоров'я України, в психіатричних лікарнях очікується масове звільнення працівників: планується скорочення 3164 штатних посад, під загрозою втратити роботу опинилися 2446 фізичних осіб (169 лікарів-психіатрів, 188 медичних сестер, 309 молодших медичних сестер і 119 інших фахівців, серед яких психологи).

Уже зараз дитяча психіатрична допомога стала майже недоступною. Існує ризик того, що частина психіатричних інвалідів опиниться на вулиці. Ще небезпечнішим є можливе зниження доступності сучасних психотропних засобів – як в аптечній мережі, так і тих, які



І.А. Марценковський

І.І. Марценковська



І.Ф. Здорик

пацієнти отримували безкоштовно в межах програм централізованих закупівель.

Література

- Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C. et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 2020.
- Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiology*, 2020.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 2020.
- Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M. et al. Guillain – Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- Zhou L., Zhang M., Wang J., Gao J. SARS-CoV-2: underestimated damage to nervous system. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020: 101642-101642.
- Santacroce L., Charitos I., Del Prete R. COVID-19 in Italy: an overview from the first case to date. *Electron J. Gen. Med.* 2020; 17 (6): em235.
- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- Desforges M., Le Coupanec A., Brison É., Meessen-Pinard M., Talbot P. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans // In: *Infectious Diseases and Nanomedicine I.* – 2014. – P. 75-96.
- Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. *Thorax*, 2013; 68 (2): 171-176.
- Yao H., Chen J., Xu Y. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry*, 2020; 7 (4): e21.
- Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2013; 25 (2): 68.
- Valtorta N., Kanaan M., Gilbody S., Ronzi S., Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*, 2016; 102 (13): 1009-1016.
- Holt-Lunstad J., Smith T., Baker M., Harris T., Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspectives on Psychological Science*, 2015; 10 (2): 227-237.
- Brooks S., Webster R., Smith L., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*, 2020.
- Arango C. Lessons learned from the coronavirus health crisis in Madrid, Spain: how COVID-19 has changed our lives in the last two weeks. *Biological Psychiatry*, 2020.
- Júnior J.G., de Sales J.P., Moreira M.M., Pinheiro W.R., Lima C.K.T., Neto M.L.R. A crisis within the crisis: the mental health situation of refugees in the world during the 2019 coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Psychiatry Research*, 2020: 113000.
- Вебінар «Досвід британських медиків у протидії COVID-19: що спрацювало, а що ні?» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://youtu.be/zMQ1pIOrEQ>.

С.М. Стаднік, д.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Немедикаментозні підходи до профілактики та лікування когнітивних розладів

Найтяжча хвороба у світі – це звичка думати. Вона невиліковна.

Еріх Марія Ремарк



С.М. Стаднік

Профілактика деменції – актуальна проблема медицини та суспільства загалом. Натепер у світі на цю патологію страждають близько 20 млн осіб. У зв'язку з постарінням населення кількість випадків деменції щороку збільшується, призводячи до істотних економічних втрат, які пов'язані з необхідністю лікування хворих і догляду за ними [8, 19, 50]. Якщо будь-який метод профілактики уповільнить розвиток деменції на 1 рік, її частота знизиться на 7-10%, на 5 років – 40-50% [1, 77].

Значна поширеність когнітивних розладів (КР) диктує потребу в максимально ранньому їх виявленні та створенні ефективних методів патогенетичної й симптоматичної терапії. У лікуванні та профілактиці КР оптимальним є поєднання медикаментозних і немедикаментозних підходів. Наразі активно вивчаються методи профілактики деменції, що ґрунтуються на зміні способу життя, лікуванні артеріальної гіпертензії, ослабленні оксидативного стресу й запалення, корекції гормональних і метаболічних порушень.

Особливої актуальності немедикаментозні стратегії набувають на початкових стадіях когнітивного дефіциту [4]. До немедикаментозних методів профілактики й лікування КР належать: дієта, фізичні вправи, когнітивний тренінг (зокрема когнітивна стимуляція), психологічні та поведінкові методи корекції (окрема увага приділяється нормалізації сну, арт-терапії, музикотерапії), психотерапевтичні підходи, медитація та йога.

Можливими механізмами дії немедикаментозних методів лікування є нейрогенез, синаптогенез, перенавчання нейронів, ангиогенез [7, 39]. У дослідженнях, проведених співробітниками Інституту передових наук і технологій Бекмана Університету Іллінойсу (США), було показано, що ці процеси активуються при когнітивній діяльності, особливо навчанням новим навичкам [12-15]. Отже, щоденна когнітивна діяльність і навчання сприяють створенню нових і збереженню вже наявних нейрональних мереж, збільшуючи когнітивний резерв людини та запобігаючи розвитку КР.

Харчування

Оптимізація харчування активно обговорюється як можлива стратегія запобігання розвитку як зниження темпів прогресування КР. Численні ретроспективні спостереження свідчать про ймовірний сприятливий вплив на когнітивні функції вітамінів груп В та Е, ненасичених жирних кислот, обмеження калорійності раціону. У свіжих фруктах і овочах містяться антиоксиданти, що послаблюють процеси оксидативного стресу, котрий має велике значення для розвитку нейродегенеративного процесу. Вживання свіжих фруктів і овочів може бути ефективнішим, аніж приймання тільки вітамінів [25]. Проте дані інтервенційних проспективних досліджень суперечливі та далеко не завжди підтверджують нейропротективний ефект того чи іншого нутрієнта [61].

Проведено кілька досліджень, присвячених впливу харчування з високим умістом антиоксидантів, поліненасичених жирних кислот на розвиток КР. Відзначено, що таке харчування поєднується з уповільненням розвитку КР і зниженням частоти появи хвороби Альцгеймера (ХА). Так, спостереження за 3700 літніми особами впродовж 6 років показало, що включення в раціон великої кількості овочів поєднується зі зменшенням ризику виникнення КР [49]. Однак у хворих на ХА насичене антиоксидантами харчування не дає істотного позитивного результату [25]. Можливо, сприятливий ефект антиоксидантів послаблює процеси оксидативного стресу, що проявляється переважно в здорових людей (без КР) і не чинить істотного впливу при загибелі великої кількості нейронів у разі ХА [6].

Середземноморська дієта, у складі котрої велика кількість антиоксидантів, поліненасичених жирних кислот, асоційована зі зниженням частоти розвитку ХА, помірного КР (ПКР) і деменції [57-58]. Проте механізми, за якими

середземноморська дієта може запобігти появі ХА та прогресуванню КР, досі незрозумілі. Певною мірою це пов'язано зі зниженням частоти інсульту, серцево-судинних захворювань, які є чинниками ризику КР, а також зменшенням процесів запалення й метаболічних порушень у головному мозку [30]. Так, у дослідженні PREDIMED, де вивчали 522 пацієнтів із високим ризиком судинних подій протягом 4,8 року, було показано, що середземноморська дієта з обов'язковим включенням у раціон оливкового масла чи горіхів сприяла поліпшенню когнітивних функцій за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) й тестом малювання годинника [4, 47].

Відзначено, що помірне вживання вина (250-500 мл/добу) поєднується зі зменшенням ризику розвитку деменції порівняно зі значнішим уживанням алкоголю чи відмовою від нього [6, 40].

Регулярна рухова активність

Регулярна фізична активність становить основу здорового способу життя й може перешкоджати розвитку деменції внаслідок зменшення маси тіла, зниження артеріального тиску, підвищення толерантності тканин до глюкози, кровопостачання головного мозку тощо. Відзначено, що чим нижча фізична активність, тим значніша втрата нейронів гіпокампа в літніх осіб [22]. Експериментальні дослідження на тваринах показують, що зростання фізичної активності сприяє збільшенню товщини кори головного мозку й іншим змінам, які можуть уповільнити розвиток деменції [6, 23].

Численні дослідження продемонстрували, що регулярні фізичні вправи дають змогу літній людині довше зберігати розумову й соціальну активність, а також запобігають розвитку КР. Окрім стимуляції нейрогенезу, синаптогенезу й нейронального навчання, регулярні фізичні навантаження стимулюють ангио- й артеріогенез, тобто сприяють розвитку нової капілярної мережі та збільшенню діаметра вже наявних судин. Отже, спостерігаються покращення мозкового кровообігу та формування більшого споживання поживних речовин і кисню мозком [59].

Вплив фізичної активності на ризик КР і деменції проаналізували S. Guure та співавт. [31]. Вони вивчали результати 45 проспективних спостережень тривалістю від 1 до 28 років, у яких брали участь 117 410 пацієнтів. Отримані дані показали, що активний у фізичному плані спосіб життя асоційований зі зниженням ризику деменції на 21-24%, що статистично достовірно. Ці відомості узгоджуються з низкою інших досліджень [4, 16, 32, 62, 73]. Однак деяким авторам не вдалося довести нейропротективного впливу фізичної активності щодо КР. Передбачається, що профілактичний ефект фізичної активності пов'язаний зі стимуляцією вироблення церебральних нейротрофічних факторів, що уповільнює прогресування нейродегенеративного процесу [38, 42, 48].

Проспективне спостереження за 5925 жінками віком ≥ 65 років, які не мали КР на момент включення в дослідження, показало, що через 6-8 років зниження когнітивних функцій залежало від фізичної активності за даними MMSE [79]. Відповідно до інтенсивності фізичної активності, пацієнток було розподілено на чотири групи; частота зниження когнітивних функцій у жінок із максимальною, високою, середньою й низькою активністю становила 17, 18, 22 та 24% відповідно [6]. Згідно з даними спостереження за 1740 пацієнтами віком ≥ 65 років протягом 6 років, регулярна фізична активність поєднувалася зі зменшенням частоти розвитку деменції [6, 41].

S. Colcombe та співавт. провели метааналіз 18 досліджень, присвячених впливу фізичних вправ на стан когнітивних функцій у літніх пацієнтів [22]. Усіх учасників розподілили на три групи: 55-65, 66-70 і ≥ 71 рік. Добровольці виконували як аеробні, так і силові вправи. Метааналіз показав, що найкращий ефект щодо когнітивних функцій був досягнутий у хворих

віком 66-70 років, які регулярно виконували аеробні вправи. При цьому тривала й регулярна фізична активність виявилася ефективнішою, тоді як короточасні й епізодичні фізичні вправи не мали істотного впливу на стан когнітивних функцій пацієнтів.

Опубліковано метааналіз 12 досліджень, присвячених оцінці впливу фізичної активності на стан пізнавальних функцій 754 осіб віком від 55 років, які не мали когнітивного зниження [81]. Було показано, що регулярна фізична активність жодним чином не корелювала з когнітивним рівнем. Автори дослідження припустили, що отримані результати можуть бути наслідком особливостей вибірки; в пацієнтів старшого віку з когнітивним зниженням при більших фізичних навантаженнях можуть бути отримані інші дані.

Крім профілактики розвитку КР, регулярна рухова активність використовується з метою полегшення вже наявних у пацієнта КР (так званий моторний тренінг). L. Baker і співавт. провели дослідження оцінки ефективності аеробного моторного тренінгу в терапії хворих на ХА [10]. Загалом було включено 33 пацієнти віком від 55 до 85 років з амнестичними ПКР. Учасники основної групи виконували високоінтенсивні аеробні вправи, контрольної – переважно на розтягування. Проведене дослідження показало, що 6-місячне виконання аеробних вправ чинило залежний від статі ефект на когнітивні функції, метаболізм глюкози, стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. У жінок відбулися поліпшення виконання безлічі тестів на функції регулювання та контролю когнітивної діяльності, утилізації глюкози клітинами, зниження рівня інсуліну натще в плазмі крові, зміна концентрації кортизолу й мозкового нейротрофічного фактора. У чоловіків аеробні вправи підвищували рівень інсуліноподібного фактора росту I у плазмі та сприятливо діяли тільки на виконання частини В тесту стеження. Незалежно від статі й віку пацієнтів, вплив аеробних навантажень на когнітивні функції був достовірно більшим порівняно з іншими типами фізичної активності.

T. Suzuki та співавт. шляхом оцінки впливу мультикомпонентних фізичних вправ на стан когнітивних функцій в осіб із початковими проявами ХА виявили, що фізичні вправи підвищували як принаймні підтримували когнітивні функції пацієнтів [68]. У хворих основної групи не було відзначено прогресування КР протягом 12 міс спостереження.

Проте навіть за наявності великої кількості досліджень, у яких було показано ефективність фізичної активності щодо уповільнення КР, не можна вважати повністю доведеним, що регулярні заняття запобігають розвитку деменції. Це пов'язано з методичними труднощами проведення подібних досліджень і об'єктивної оцінки рухової активності, необхідністю тривалого спостереження тощо. На додачу відсутні великі рандомізовані випробування, що продемонстрували би зниження частоти розвитку деменції при збільшенні фізичних навантажень. Тому потрібні додаткові дослідження в цьому напрямі.

Залишаються не до кінця зрозумілими рекомендації, що стосуються тривалості, інтенсивності й характеру фізичних навантажень. Встановлено, що літнім людям із/без КР показано регулярну фізичну активність: прогулянки не менш ніж 30 хв 3 рази на тиждень або аеробні вправи й заняття спортом [22].

Когнітивний тренінг

Серед немедикаментозних методів лікування та профілактики КР рекомендованим і досить часто використовуваним є когнітивний тренінг (КТ), який називають «фітнесом для мозку». КТ являє собою спеціальні програми й методики, що дають змогу тренувати пам'ять, увагу й інші когнітивні складові, підтримувати наявні когнітивні здібності, а також розвивати ті пізнавальні функції, що перебувають на низькому рівні. Окремий напрям КТ – навчання родичів стратегіям, які дають

можливість компенсувати втрачені пізнавальні здібності пацієнтів із деменцією [7].

Виділяють два типи КТ – компенсаторний і відновний [55]. Основним завданням компенсаторного КТ є підтримання чи поліпшення наявного рівня пізнавальних функцій загалом. Найчастіше використовують методики, що полегшують запам'ятовування й відтворення інформації, як-от візуалізація, підказки, розподіл за категоріями, а також методи, здатні підвищити рівень довільної уваги та мотивації (наприклад, виконання завдань із заохоченням за певний час). Основна мета відновного КТ – повернення втраченої чи нормалізація зниженої когнітивної функції. Компенсаторний КТ хворий часто виконує самостійно чи за допомогою родичів (особи, котра доглядає). Відновний КТ розробляється індивідуально після проведення нейропсихологічного дослідження. Найчастіше його виконує лікар або нейропсихолог [7].

Ефективність КТ доведено в багатьох дослідженнях. D.I. Sitzer і співавт. провели метааналіз 17 опублікованих досліджень, присвячених КТ у хворих на ХА [60]. Було показано, що КТ дієвий у пацієнтів на початкових стадіях ХА в поєднанні з препаратами базисної симптоматичної терапії. Порівняльний аналіз продемонстрував, що кращої ефективності при ХА можна досягти в разі застосування відновного КТ [7].

R. Kawashima та співавт. оцінили можливість КТ у хворих на ХА порівняно з пацієнтами із судинною деменцією (СД) [37]. Завдання були однаковими для осіб із ХА та СД і стосувалися переважно так званої робочої пам'яті: пацієнт мав прочитати оповідання, переказати його й розв'язати арифметичні завдання. Усі учасники отримували препарати базисної симптоматичної терапії в стабільних дозах. Пацієнти основної групи, крім медикаментозного лікування, займалися за описаним вище алгоритмом близько 15 хв на день, 3-5 днів на тиждень. Проведене дослідження показало, що навіть недовгі заняття корисні для осіб із деменцією: через 6 міс у пацієнтів основної групи сума балів за MMSE збільшилася з 15,8 до 18,2, тоді як у хворих контрольної групи, котрі отримували тільки фармакотерапію, відзначалося зниження загального середнього показника на 2,5 порівняно з початковим рівнем. Відмінності між вираженістю КР у пацієнтів основної та контрольної груп досягали статистичної достовірності, водночас при включенні в дослідження учасники основної та контрольної груп були зіставні за тяжкістю КР. У групі КТ позитивний результат був досягнутий щодо когнітивних функцій, які піддавалися тренуванню, а також тих, які не тренували цілеспрямовано. Цю особливість динаміки КР у хворих після відновного КТ автори вважали надзвичайно корисною для реабілітації осіб із КР різного ступеня вираженості та назвали «ефектом перенесення».

Проведені нейрофізіологічні дослідження демонструють, що систематичний КТ не тільки стимулює нейрогенез, синаптогенез, нейрональне навчання, але й сприяє низці інших змін функціональної активності мозку [11]. Дослідження K. Erickson і співавт. показало, що в пацієнтів під час і після проведення КТ відзначається збільшення метаболізму глюкози, переважно домінантної вентролатеральної префронтальної кори [28].

Крім того, подібні результати були отримані J. van Paasschen і співавт. при вивченні 19 осіб [70]. Усі хворі страждали на ХА й отримували препарати базисної симптоматичної терапії в стабільній дозі не менш ніж 3 міс. Пацієнти основної групи, крім медикаментозного лікування, застосовували КТ. Час виконання КТ в учасників основної групи становив 1 год кілька разів на тиждень протягом 8 тиж. Пацієнти контрольної групи отримували релаксацийну терапію такої самої схеми та тривалості.

Порівняльний аналіз, проведений через 8 тиж, показав, що у хворих основної групи при проведенні функціональної нейровізуалізації з когнітивним навантаженням (пацієнтам показували фотографії відомих людей із правильним й неправильним підписаними іменами) відзначалося посилення активності нейронів лівої середньої лобної звивини, острівця, кутової звивини та префронтальної лобової кори з двох боків, базальних гангліїв зліва, а також правої поясної звивини. Особи контрольної групи виконували завдання достовірно гірше, при цьому в них мало місце зниження активності всіх відділів кори, що також відрізняло їх від таких основної групи.

Відповідно до проведених досліджень, КТ ефективний в осіб із ПКР. S. Boripuntakul і співавт. провели дослідження ефективності КТ у пацієнтів із початковими стадіями ХА. Загалом було включено 10 учасників з амнестичним варіантом ПКР [17]. Пацієнтів рандомізували в основну й контрольну групи. Хворі основної групи отримували 18 сесій КТ протягом 6 тиж. Порівняльний аналіз, виконаний через 6 тиж, продемонстрував, що в осіб основної групи відзначалося достовірне поліпшення пам'яті, уваги, виконавчих функцій. Рівень когнітивного функціонування в пацієнтів контрольної групи не змінився.

Подібні результати при оцінці ефективності КТ в осіб із ПКР показані також в інших дослідженнях [18, 66, 52]. Отже, КТ може бути корисним не тільки для поліпшення пізнавальних функцій пацієнтів, але й як метод зниження швидкості прогресування захворювання.

М. Martin і співавт. провели аналіз ефективності КТ у пацієнтів із ПКР і здорових літніх осіб [47]. До нього увійшли дослідження, виконані з січня 1970 р. по вересень 2007 р. Було показано, що КТ, який включав завдання на тренування пам'яті, позитивно впливав на стан когнітивних функцій в осіб із ПКР і здорових людей похилого віку.

Один із напрямів дослідження можливостей КТ при КР – створення загального уніфікованого протоколу тренінгу чи хоча би використання схожих методик.

Когнітивна стимуляція

Когнітивна стимуляція (КС) – один із варіантів КТ, який виконує лікар або нейропсихолог [25, 81]. У сесії бере участь пацієнт із деменцією, його родич або особа, котра доглядає. Обговорюються проблеми орієнтації в місці, часі, власній особистості, особливості поведінки хворого. Далі лікар пояснює родичу чи доглядальнику з чим, імовірно, пов'язані проблеми поведінки пацієнта й разом із ним досліджує можливості та стратегії їх подолання. Так, однією з частих причин розвитку агресії у хворих на ХА є систематичне нагадування родичами про наявні в нього порушення пам'яті («ти знову поклав цю річ сюди, я стільки разів просила тебе цього не робити, але ти знову забув»). З огляду на збереження критики пацієнта до наявних у нього розладів пам'яті, це спричиняє спроби захиститися через несприйняття або агресію щодо особи, котра здійснює догляд. Отже, одне із завдань КС – створення для хворого оптимальної якості життя з урахуванням наявного в нього когнітивного рівня [7].

Друга мета КС – забезпечення достатньої соціальної активності для пацієнта з огляду на вираженість КР. Хворому та доглядальнику пропонують виконувати різні неспецифічні завдання, як-от відгадування кросвордів, читання книг, газет, журналів, спільний перегляд кінофільмів, гра в доміно, карти, в'язання, шиття, туризм, відвідування виставок. Обговорюються можливості виконання будь-якої активності, подолання потенційних труднощів, обираються варіанти, оптимальні для пацієнта [7].

Пацієнти, котрі пройшли курс КС, переважно підкреслюють її важливість, зокрема щодо розуміння труднощів, які виникають при виконанні простих побутових дій, і створення ефективної стратегії їх подолання. Проведені дослідження показують, що результатом КС є поліпшення якості життя хворого, а також його настрою та пам'яті [5, 81].

В. Woods і співавт. опублікували аналіз 15 досліджень, присвячених ефективності КС [79]. У них сумарно взяли участь 718 пацієнтів із деменцією легкого та помірного ступенів тяжкості, при цьому 407 становили основну групу, 311 – контрольну. Всі хворі отримували препарати базисної симптоматичної терапії в стабільних дозах. Відповідно до проведеного метааналізу, крім впливу на якість життя, КС також чинила сприятливу дію на пам'ять і розумові функції учасників. Можливо, позитивна динаміка когнітивних функцій – результат зниження тривого пацієнта внаслідок поліпшення його взаємодії з родичами й особою, котра доглядає.

Психотерапія

Відомо, що тривога й депресія чинять негазивний вплив на когнітивні функції хворих незалежно від тяжкості КР. З огляду на це можна припустити, що психотерапія – один з обов'язкових методів для поліпшення стану осіб із когнітивною дисфункцією. Проте слід зазначити, що дієвість психотерапії було доведено тільки в пацієнтів із ПКР. За результатами пілотних рандомізованих контрольованих досліджень, не отримано достовірних доказів ефективності цього методу в осіб із деменцією [3, 7, 65].

Медитація та йога

За даними низки дослідників, техніки медитації чи йога також чинять позитивний вплив на стан пізнавальних функцій. R. Wells і співавт. вивчали ефект медитативних технік на когнітивну сферу в літніх пацієнтів [76]. У дослідження були включені 14 учасників віком від 55 до 90 років, тривалість спостереження становила 8 тиж. Дослідження показало, що на тлі регулярних медитацій у пацієнтів було зафіксовано збільшення функціональних зв'язків між корою задньої частини поясної звивини, білатеральною медіальною префронтальною корою й лівим гіпокампом [7].

Згідно з проведеними дослідженнями, зняття стресу шляхом медитативного зосередження, а також стандартні медитації усвідомленості й інтервенція йогою позитивно корелюють із щільністю сірої речовини гіпокампа в здорових дорослих [35, 36, 44]. Окрім того, в пацієнтів, які тривалий час медитують, відзначається достовірно більший обсяг гіпокампа порівняно з особами відповідного віку, котрі входять до контрольної групи [46, 75].

Якість сну

Відомо, що пацієнти, котрі тривалий час страждають на безсоння, мають достовірно вищий ризик виникнення КР. Недостатня якість або кількість сну чинить негативний вплив на розвиток нейродегенеративних і судинних КР. Під час сну відзначається зниження частоти серцевих скорочень, дихання, рівня артеріального тиску, цукру, а також збільшення кліренсу амілоїдного білка. Отже, дефіцит сну спричиняє розвиток зворотних процесів, зростання швидкості амілоїдогенезу й формування судинних чинників ризику чи підвищення вираженості вже наявних серцево-судинних розладів [2, 7, 9, 27, 30, 54, 77].

Музикотерапія

Згідно з оглядом А. Vink і співавт., у роботі з пацієнтами, котрі страждають на КР, доцільно використовувати активну й рецептивну музикотерапію [71]. У першому випадку хворий втягується в музичну діяльність (співає, грає на музичному інструменті, імпровізує, танцює), в другому – слухає (композиції виконує чи відбирає терапевт). Музикотерапія має високу ефективність при КС [73]. Варто зазначити вплив музики на вираженість тривоги й депресії. Аналіз дії хорового співу щодо стану когнітивних і емоційних функцій показав, що цей вид хобі знижує прояви депресії, тривоги й одночасно підвищує рівень мотивації, цілеспрямованість та якість життя в пацієнтів із деменцією [7, 21, 55, 71, 77].

Арт-терапія

Ефективність арт-терапії описано в осіб із хронічними захворюваннями, онкологічною патологією, в лікуванні посттравматичного стресового розладу [20, 29, 35, 45, 68]. За даними деяких авторів, така методика має позитивний вплив на стан когнітивних функцій і поведінку пацієнтів із деменцією, покращує самооцінку, здатність до спілкування, зменшує тривогу та депресію [3, 6, 34, 37, 47, 53, 57, 64, 67, 72].

Висновки

Нині активно вивчаються різні можливі напрями профілактики деменції. В арсеналі клініцистів, які займаються веденням пацієнтів із КР, є досить велика кількість медикаментозних і немедикаментозних методів терапії, що вже довели свою ефективність у багатьох дослідженнях. Немедикаментозні методи, зокрема консультації з дієтологом, регулярні силові й аеробні фізичні вправи, сеанси КТ, відіграють важливу роль у запобіганні розвитку деменції й уповільненні темпів прогресування зниження когнітивного функціонування. Проте їх не слід розглядати як альтернативу фармакологічним методам. Тільки комплексний підхід до менеджменту таких хворих, що поєднує в собі медикаментозні й немедикаментозні методи лікування, а також роботу з родичами, дає дійсно хороший результат – сповільнює прогресування захворювання, а часто й поліпшує когнітивні функції.

Література

1. Бачинская Н.Ю. Когнитивные нарушения и их коррекция при старении / Н.Ю. Бачинская // Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія». – 2016. – № 4 (39). – 10 с.
2. Боголепова А.Н. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера / А.Н. Боголепова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (1). – С. 74-77.
3. Волель Б.А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах / Б.А. Волель, Д.С. Петелин, Р.В. Ахапкин, А.А. Малютин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (1). – С. 78-82.
4. Захаров В.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 27-33.
5. Менделевич Е.Г. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств / Е.Г. Менделевич // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (3). – С. 129-134.
6. Парфенов В.А. Профилактика болезни Альцгеймера / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 3. – С. 8-13.
7. Преображенская И.С. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений / И.С. Преображенская, Д. Фанталис, С.А. Абдышова, А.А. Киндарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11. – С. 68-77.
8. Яхно Н.Н. Деменции / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров. – М.: Мед-пресс-информ. – 2011. – 272 с.
9. Alfano C.A. Sleep problems and their relation to cognitive factors, anxiety, and depressive symptoms in children and adolescents / C.A. Alfano, A.H. Zakem, N.M. Costa // Depress Anxiety. – 2009. – Vol. 26. – P. 503-512.
10. Baker L. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial / L. Baker, L. Frank, K. Foster-Schubert // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 67 (1). – P. 71-79.
11. Belleville S. Biomarkers of cognitive training effects in aging / S. Belleville, L. Bherer // Curr. Transl. Geriatric Exp. Gerontol. Rep. – 2012. – Vol. 1. – P. 104-110.
12. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. PERFORM Centre and Psychology Department, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada / L. Bherer // Ann. NY Acad. Sci. – 2015. – Vol. 1337. – P. 1-6.
13. Bherer L. Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control / L. Bherer, A.F. Kramer, M.S. Peterson // Acta Psychol. – 2006. – Vol. 123. – P. 261-278.
14. Bherer L. Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? / L. Bherer, A.F. Kramer, M.S. Peterson // Psychol. Aging. – 2005. – Vol. 20. – P. 695-709.
15. Bherer L. Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood / L. Bherer, A.F. Kramer, M.S. Peterson // Exp. Aging Res. – 2008. – Vol. 34. – P. 1-32.
16. Blondell S.J. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / S.J. Blondell, R. Hammersley-Mather, J.L. Veerman // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14. – 510 p.
17. Boripuntakul S. Short-term effects of cognitive training program for individuals with amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. 2nd ed. Taylor & Francis, UK / S. Boripuntakul, S. Kothan, P. Methapatara. – 2012. – P. 138-149.
18. Brickman A.M. Cognitive and brain reserve. In: Depp C.A., Jeste D. eds. Successful cognitive and emotional aging / A.M. Brickman, K.L. Siedlecki, Y. Stern // Arlington, USA: American Psychiatric Publishing, Inc. – 2010. – P. 157-172.
19. Brookmeyer R. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset / R. Brookmeyer, S. Gray, C. Kawas // Am. J. Public Health. – 1998. – Vol. 88. – P. 1337-1342.
20. Chancellor B. Art therapy for Alzheimer's disease and other dementias / B. Chancellor, A. Duncan, A. Chatterjee // J. Alzheimer's Dis. – 2014. – Vol. 39. – P. 1-11.
21. Chu H. The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study / H. Chu, C.Y. Yang, Y. Lin // Biol. Res. Nurs. – 2014. – Vol. 16. – P. 209-217.
22. Colcombe S. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a metaanalytic study / S. Colcombe, A.F. Kramer // Psychol. Scienc. – 2003. – Vol. 14. – P. 125-130.
23. Cotman C.W. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation / C.W. Cotman, N.C. Berchtold, L.-A. Christie // Trends in Neuroscienc. – 2007. – Vol. 30. – P. 464-472.
24. Cruz T.J.P. Cognitive stimulation for older people with Alzheimer's disease performed by the caregiver / T.J.P. Cruz, S.P.C. Sa, M.C. Lindolpho, C.P. Caldas // Rev. Bras. Inform. – 2015. – Vol. 68 (4). – P. 450-456.
25. Del Parigi A. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia / A. Del Parigi, F. Panza, C. Capurso // Brain Res. Bull. – 2006. – Vol. 69. – P. 1-19.
26. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement / S. Diekelmann // Front Syst. Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – 46 p.
27. Erickson K.I. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry /

- K.I. Erickson, S.J. Colcombe, R. Wadhwa // Neurobiol. Aging. – 2007. – Vol. 28. – P. 272-283.
28. Geue K. An overview of art therapy interventions for cancer patients and the results of research / K. Geue, H. Goetze, M. Buttstaedt // Complement Ther. Med. – 2010. – Vol. 18. – P. 160-170.
29. Goder R. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia / R. Goder, P. Baier, B. Beith // Schizophrenia Res. – 2013. – Vol. 144. – P. 153-154.
30. Gu Y. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease / Y. Gu, J. Luchsinger, Y. Stern // J. Alzheimer Dis. – 2010. – Vol. 22 (2). – P. 483-492.
31. Guire C.B. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes: meta-analysis of prospective studies / C.B. Guire, N.A. Ibrahim, M.B. Adam, S.M. Said // Biomed. Res. Int. – 2017. – 924 p.
32. Hamer M. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence / M. Hamer, Y. Chida // Psychological Medicine. – 2009. – Vol. 39 (1). – P. 3-11.
33. Hattori H. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients / H. Hattori, C. Hattori, C. Hokao // Geriatr. Gerontol. Int. – 2011. – Vol. 11. – P. 431-437.
34. Hogan S. Healing arts: the history of art therapy. – London: Jessica Kingsley Publishers, 2001.
35. Kabat-Zinn J. Full catastrophe living: using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. – New York: Random House, 1990.
36. Kahn-Denis K.B. Art therapy with geriatric dementia clients / K.B. Kahn-Denis // Art Ther. J. Am. Art Ther. Assoc. – 1997. – Vol. 14. – P. 194-199.
37. Kawashima R. Mental exercises for cognitive function: clinical evidence / R.J. Kawashima // Prev. Med. Public Health. – 2013. – Vol. 46. – P. 522-527.
38. Kishimoto H. The longterm association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study / H. Kishimoto, T. Ohara, J. Hata // European Journal of Epidemiology. – 2016. – Vol. 31 (3). – P. 267-274.
39. Kolb B. Principles of neuroplasticity and behavior. In: Stuss D., Winocur G., Robertson I., eds. Cognitive neurorehabilitation: evidence and application / B. Kolb, R. Gibb / 2nd ed. NY, USA: Cambridge University Press, 2008. – P. 6-21.
40. Larrieu S. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort / S. Larrieu, L. Letenneur, C. Helmer // J. Nutr. Health Aging. – 2004. – Vol. 8. – P. 150-154.
41. Larson E.B. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older / E.B. Larson, L. Wang, J.D. Bowen // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 73-81.
42. Laurin D. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons / D. Laurin, R. Verreault, J. Lindsay, K. MacPherson, K. Rockwood // Archives of Neurology. – 2001. – Vol. 58 (3). – P. 498-504.
43. Lazar S.W. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation / S.W. Lazar, G. Bush, R.L. Gollub // Neuro Report. – 2000. – Vol. 11. – P. 1581-1585.
44. Lomo T. The discovery of long-term potentiation / T. Lomo // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2003. – Vol. 358 (1432). – P. 617-620.
45. Luders E. The underlying anatomical correlates of longterm meditation: larger hippocampal and frontal volumes of gray matter / E. Luders, A. Toga, N. Lepore // Neuroimaging. – 2009. – Vol. 45. – P. 672-678.
46. Martin M. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment / M. Martin, L. Clare, A. Altgassen // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Vol. 1. – P. 62-70.
47. Martinez-Lapiscina E.H. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial / E.H. Martinez-Lapiscina, P. Clavero, E. Toledo, R. Estruch, J. Salas-Salvado, B. San Julian, A. Sanchez-Tainta, E. Ros, C. Valls-Pedret, M.A. Martinez-Gonzalez // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2013. – Vol. 84 (12). – P. 1318-1325.
48. Morgan G.S. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in caerphilly, South Wales and a meta-analysis / G.S. Morgan, J. Gallacher, A. Bayer, M. Fish, S. Ebrahim, Y. Ben-Shlomo // Journal of Alzheimer's Disease. – 2012. – Vol. 31 (3). – P. 569-580.
49. Morris M.C. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change / M.C. Morris, D.A. Evans, C.C. Tangney // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – P. 1370-1376.
50. O'Brien J. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. 2nd edition of Cerebrovascular disease and dementia / J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson. – London, New York: Martin Dunitz. – 2004. – 420 p.
51. Palmer K. Differential evolution of cognitive impairment in non-demented older persons / K. Palmer, H.-X. Wang, L. Backman // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 436-442.

Повний список літератури, що включає 81 пункт, знаходиться в редакції.

НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ



НПЗП з гастропротекцією для тривалої терапії остеоартриту і ревматоїдного артриту



Витяг з інструкції до медичного застосування препарату Найзилат:

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби. Код АТС M01A. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Амтолметин гуацил – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) із протизапальним, знеболювальним та жарознижувальним ефектом, що зумовлено пригніченням синтезу простагландинів за рахунок неселективного інгібування ензимів циклооксигенази (ЦОГ), але, на відміну від традиційних НПЗП, за рахунок своєї структури забезпечує гастропротекторний, антисекреторний, антиоксидантний ефекти. **Показання.** Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амтолметину, толметину; повне або неповне поєднання бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа або навколососових пазух і непереносимості ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів та ін. **Побічні реакції.** З боку травної системи: завдяки гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені - нудота, блювання, діарея, диспепсія, імунної системи; психічні розлади; нервової системи; органів зору; органів слуху та вестибулярні порушення; з боку серця; судинні розлади; з боку дихальної системи, гепатобіліарної системи; з боку шкіри та її похідних; з боку сечовидільної системи, та інші. **Передозування.** Невідомі випадки передозування амтолметину, як і метод лікування в таких випадках. Спеціального антидоту не встановлено. У випадку передозування слід промити шлунок та провести симптоматичне лікування. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення лікарського засобу: UA/12159/01/01; Наказ МОЗ №763 від 02.04.2020

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 Лабораторізі» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +3804449231.

О.Б. Яременко, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, від імені команди дослідження «ПАРТНЕР»

Дослідження «ПАРТНЕР»: оцінка серцево-судинного ризику в українського контингенту хворих на остеоартроз

За оцінками експертів, на остеоартроз (ОА) в усьому світі хворіє близько 240 млн осіб, серед них приблизно 10% чоловіків і 18% жінок віком понад 60 років. Поширеність ОА вища серед жінок, аніж серед чоловіків, зростає з віком (тенденція наявна до досягнення 70-річного віку). Поширеність ОА зростає з віком так само, як і поширеність багатьох інших хронічних патологій, зокрема хвороб серцево-судинної системи. В Україні, згідно з даними офіційної статистики, на обліку в ревматологів зареєстровано близько 1 млн пацієнтів з ОА.

Асоціація між ОА та розвитком серцево-судинних захворювань

У дослідженні італійських учених показано, що серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями приблизно у ⅓ діагностовано ОА [8]. При цьому частота серйозних кардіоваскулярних подій протягом дослідження була вищою в осіб з ОА порівняно з пацієнтами без нього (48 і 41% відповідно, відносний ризик (ВР) 1,22; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-1,49). Така асоціація спостерігалася у хворих на ОА кульшового та колінного суглобів, але була відсутньою за наявності ОА суглобів кисті. Крім того, асоціація була вираженішою для ОА із залученням багатьох суглобів і для жінок.

У масштабному метааналізі, що включав результати 15 досліджень та об'єднував дані майже 360 тис. учасників, у тому числі понад 80 тис. пацієнтів з ОА та майже 30 тис. із серцево-судинними захворюваннями, встановлено, що ризик розвитку серцево-судинної патології на 24% (ВР 1,24; 95% ДІ 1,12-1,37) вищий серед пацієнтів з ОА порівняно із загальною популяцією [9].

Ще один систематичний огляд і метааналіз (15 досліджень, понад 32 млн учасників) показав, що поширеність кардіоваскулярної патології серед пацієнтів з ОА становить 38,4% [10]. Пацієнти з ОА майже втричі (ВР 2,80; 95% ДІ 2,25-3,49) частіше мали серцеву недостатність і майже вдвічі (ВР 1,78; 95% ДІ 1,18-2,69) частіше в них розвивалася ішемічна хвороба серця (ІХС) порівняно з особами, котрі не мали ОА. Не виявлено статистично достовірної різниці між групами з ОА та без ОА щодо ризику розвитку інфаркту міокарда чи інсульту.

В іншому дослідженні, що включало пацієнтів з ОА та велику групу контролю без ОА, протягом 8 років спостереження кількість випадків гострих коронарних подій на 1 тис. осіб становила 5,4 у групі ОА та 4,3 у групі без ОА (ВР 1,15; 95% ДІ 1,08-1,23) [11]. Нетрадиційний підхід було застосовано в одному з недавніх досліджень, у якому вчені рандомізували пацієнтів (усі жіночої статі) на чотири групи: 1) без рентгенологічно підтвердженого ОА та без болю; 2) за наявності лише больового синдрому; 3) за наявності лише рентгенологічно підтвердженого ОА; 4) за наявності болю та рентгенологічно підтвердженого ОА; окремо для ОА суглобів кисті (n=808) та ОА колінного суглоба (n=821) [12]. Відповідно до отриманих результатів, рентгенологічно підтверджений ОА та біль у коліні асоціюються з удвічі вищим ризиком смерті від усіх причин і в 4 (!) рази – ризиком смерті внаслідок кардіоваскулярних подій порівняно з групою осіб без рентгенологічно підтвердженого ОА та без болю. Біль у колінному суглобі без рентгенологічно підтвердженого ОА також підвищує ризик смерті внаслідок кардіоваскулярних подій у 3 рази порівняно з групою осіб без рентгенологічно підтвердженого ОА та без болю.

Отже, результати досліджень останніх років переконливо демонструють взаємозв'язок між наявністю ОА, насамперед колінних і кульшових суглобів, і підвищенням ризиком розвитку та поширеністю захворювань серцево-судинної системи, в тому числі гострих коронарних подій і смерті внаслідок кардіоваскулярних захворювань.

Інший бік проблеми – можливий негативний вплив лікарських засобів, які застосовуються в лікуванні ОА, на перебіг серцево-судинних захворювань, зокрема на розвиток гострих кардіоваскулярних подій і серцево-судинну смертність. Ця проблема вже понад два десятиліття (з часу оприлюднення результатів досліджень, у яких було виявлено зростання частоти гострих коронарних подій та інсульту на тлі лікування рофекоксибом) перебуває в центрі уваги вчених і практичних лікарів.

НПЗП – облігатний клас лікарських засобів у менеджменті пацієнтів з ОА

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) посідають важливе місце серед лікарських засобів, які застосовуються в терапії ОА. Велика кількість рандомізованих контрольованих досліджень і відповідний метааналіз підтверджують здатність НПЗП значно зменшувати вираженість болю та пов'язані з ним функціональні порушення, що виникають при ОА [13]. Цей ефект зберігається на тлі тривалого (багатомісячного) застосування НПЗП. За даними кількох рандомізованих контрольованих досліджень, регулярний прийом НПЗП запобігає розвитку рецидивів ОА [14, 15]. Відповідно до нових рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ОА колінного суглоба, розроблених міжнародною групою експертів ESCO, НПЗП слід використовувати за неефективності парацетамолу та протизапальних засобів повільної дії переривчасто чи постійно тривалими курсами [16]. Проте застосування НПЗП може бути пов'язане з розвитком низки побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи й нирок, що може загрожувати здоров'ю та життю пацієнтів, особливо людей похилого віку із серйозними супутніми патологіями, обмежуючи застосування цього класу препаратів і знижуючи їхній терапевтичний потенціал [17]. Це визначає необхідність ретельного аналізу факторів ризику розвитку побічних реакцій та індивідуального підходу при виборі НПЗП з огляду на особливості пацієнта та клінічної ситуації [18].

Механізм кардіоваскулярної токсичності НПЗП

Механізм дії НПЗП пов'язаний із блокадою ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) й інгібуванням продукції синтезу простагландину (ПГ) Е2, що є одним із головних медіаторів, які спричиняють сенситизацію периферичних больових рецепторів і центральних структур ноцицептивної системи. Крім цього, НПЗП виявляють значний вплив на розвиток запальної реакції, знижуючи експресію гена ЦОГ-2 й опосередковано впливаючи на експресію генів інтерлейкінів (ІЛ) 1 і 6, фактора некрозу пухлини, синтез факторів росту, активацію клітин макрофагального ряду, в тому числі остеокластів. НПЗП зумовлюють локальну й системну протизапальну дію, уповільнюючи неоангіогенез, розвиток гетеротопічної осифікації та зростання остеофітів – процеси, що призводять до незворотних змін у структурі суглобів і хребта [19].

Застосування неселективних НПЗП обмежене розвитком побічних реакцій, пов'язаних з інгібуванням ЦОГ-1, а саме ускладнень із боку ШКТ, як-от утворення виразок і виникнення кровотеч [18]. Однак



О.Б. Яременко

селективні НПЗП, які суттєво не впливають на роботу ЦОГ-1 і мають значно нижчий ризик ускладнень із боку ШКТ, характеризуються підвищеною, порівняно з неселективними НПЗП, кардіоваскулярною токсичністю, оскільки порушують баланс продукції простагландинів і тромбоксанів у клітинах серцево-судинної системи.

Коксиди пригнічують утворення ПГІ2 – простагландину, що продукується ЦОГ-2 в ендотелії й інгібує агрегацію тромбоцитів, зумовлює розширення судин і запобігає проліферації клітин непосмугованих м'язів судин *in vitro* [20, 21]. При цьому вони не впливають на синтез тромбоксану А2 (ТХА2), основного продукту ЦОГ-1 у тромбоцитах, який спричиняє агрегацію тромбоцитів, звуження судин і проліферацію судин, таким чином порушуючи баланс цих сигнальних молекул. Тому коксиди підвищують ризик розвитку тромботичних явищ, зумовлюючи, зокрема, розвиток інсультів та інфарктів. Окрім того, показано, що коксиди підвищують ризик розвитку інших захворювань серцево-судинної системи [22]. Водночас неселективні НПЗП інгібують продукцію і ТХА2, і ПГІ2, тому характеризуються нижчим ризиком кардіоваскулярних ускладнень.

Роль селективних інгібіторів ЦОГ-2 у розвитку атеротромботичних подій або погіршенні проявів серцево-судинних захворювань дотепер залишається недостатньо вивченою. У ході клінічних досліджень виявлено, що селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть спричиняти розвиток артеріальної гіпертензії чи погіршувати перебіг наявної серцево-судинної патології приблизно з такою самою частотою, як і неселективні препарати [23]. Інгібітори ЦОГ-2 можуть провокувати розвиток ендотеліальної дисфункції, котра є одним із сурогатних маркерів ішемії серця [24]. Деякі автори вважають, що такі впливи можуть призвести до абсолютного збільшення кількості побічних явищ із боку серцево-судинної системи [25]. Ці ефекти набувають особливого значення як фактори ризику у хворих на ОА, оскільки в них і без того підвищена частота розвитку ІХС і серцевої недостатності [10].

Ще одним механізмом негативної дії НПЗП на серцево-судинну систему є прямий токсичний вплив деяких НПЗП на серце шляхом активації продукції реактивних форм кисню мітохондріями [26, 27]. Це може бути причиною підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда при застосуванні низки селективних і неселективних НПЗП, що підвищується зі зростанням дози та тривалості застосування [28].

Крім того, інгібітори ЦОГ можуть негативно впливати на продукцію простагландинів, які відіграють важливу роль у підтриманні ниркового кровотоку, що може мати особливо негативне значення для пацієнтів із порушеною функцією нирок [29]. Інгібування ЦОГ-2-залежної продукції ПГЕ2 нирками може призводити до ниркової недостатності, затримки рідини та, як наслідок, до розвитку артеріальної гіпертензії [27].

Вищенаведені механізми зумовлюють формування кардіоваскулярної токсичності як селективних, так і неселективних НПЗП.

Відповідно до результатів метааналізу, найвищий кардіоваскулярний ризик мають еторикоксиб, етодолак, рофекоксиб, після них у порядку спадання серцево-судинної токсичності – диклофенак, індометацин, мелоксикам, ібупрофен, целекоксиб та ін. [30]. Утім, слід зазначити, що ранжування НПЗП за кардіоваскулярною токсичністю має різний вигляд у публікаціях різних років і авторів, що, вочевидь, пов'язано з відмінностями в методології досліджень, контингенті хворих, частоті та режимі застосування

Продовження на стор. 28.

О.Б. Яременко, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, від імені команди дослідження «ПАРТНЕР»

Дослідження «ПАРТНЕР»: оцінка серцево-судинного ризику в українського контингенту хворих на остеоартроз

Продовження. Початок на стор. 27.

різних НПЗП, коморбідності тощо. Проте найчастіше серед лікарських засобів високого ризику фігурують коксиби, диклофенак, а найбезпечнішим у цьому сенсі видається напроксен.

Підвищена частота серцево-судинних захворювань і смертності від них у хворих на ОА та здатність багатьох НПЗП – препаратів першого ряду в лікуванні ОА – провокувати розвиток атеротромботичних та інших гострих серцево-судинних подій зумовлюють клінічну актуальність оцінки серцево-судинного ризику у хворих на ОА та вибору найбезпечніших у плані кардіоваскулярних побічних ефектів НПЗП.

При цьому слід зазначити: якщо стосовно пов'язаних із механізмом дії побічних ефектів НПЗП немає підстав очікувати на національну чи регіональну специфіку, то ступінь кардіоваскулярного ризику суттєво залежить від економічних, медичних і соціокультурних особливостей певного регіону. Нам не вдалося виявити дослідження, в яких вивчалася би поширеність кардіоваскулярного ризику в українських хворих на ОА, що й стало мотивацією для проведення відповідного загальнонаціонального дослідження.

Дослідження «ПАРТНЕР»

Із серпня 2019 р. по березень 2020 р. в Україні проведено багатоцентрове дослідження з вивчення поширеності кардіоваскулярного ризику у хворих на ОА – дослідження «ПАРТНЕР» (поширеність кардіоваскулярного ризику при вперше діагностованому первинному остеоартрозі). Дослідниками були 54 лікарі медичних закладів із 22 областей України. Критеріями включення пацієнтів були вперше діагностований і підтверджений рентгенологічно первинний ОА будь-якої локалізації відповідно до класифікаційних критеріїв R. Altman і співавт. (1986), вік пацієнтів понад 18 років, відомий рівень загального холестерину крові, креатиніну та систолічного артеріального тиску. Під час візиту до лікаря було проведено анкетування хворих за стандартизованою анкетною, котра включала запитання щодо віку, статі, локалізації ОА, вираженості пов'язаного з фізичною активністю болю в суглобах за цифровою рейтинговою шкалою (NRS), потреби в знеболювальній терапії, наявності серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу, включаючи ІХС, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок, рівня загального холестерину крові, артеріального тиску, статусу куріння (натепер або в минулому). До розгляду приймалися тільки повністю заповнені анкети. В осіб віком ≥ 40 років, за винятком пацієнтів із наявними атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, дуже високим рівнем загального холестерину ($>8,0$ ммоль/л) та/або артеріального тиску ($>180/110$ мм рт. ст.), було оцінено ризик смерті від серцево-судинних захворювань протягом найближчих 10 років за шкалою SCORE. Результати наведено в абсолютних числах і відсотках.

Загалом від лікарів медичних центрів 22 областей України надійшло 4769 анкет пацієнтів, з яких 3936 були заповнені повністю й коректно та включені в розробку, 833 анкети було відхилено через неповноту інформації та/або помилки в заповненні. Найбільше хворих було включено в дослідження з Дніпропетровської, Київської, Харківської, Львівської та Полтавської областей (від 682 до 290). Серед респондентів було 2595 (65,9%) осіб жіночої та 1341 – чоловічої статі. У віковій категорії від 50 до 59 років було найбільше – 50% (1989) – хворих, до 49 років – 20% (774), від 60 до 64 – 19% (758), найменше – 11% (415) – було осіб віком ≥ 65 років. Загалом в анкетах лікарями було зазначено 66 варіантів локалізації вперше діагностованого ОА. Найчастіше залучалися колінний (34%), кульшовий суглоби (16%) та суглоби кистей (15%), 15% хворих мали генералізований ОА із залученням ≥ 3 суглобових зон (табл. 1).

Таблиця 1. Частота залучення різних суглобів у респондентів, хворих на ОА		
Локалізація ураження	Кількість пацієнтів, n	Частка серед оброблених анкет, %
ОА колінного суглоба	957	34
ОА кульшового суглоба	458	16
ОА кисті	433	15
Генералізований ОА (≥ 3 ділянки ураження)	422	15
ОА плечового суглоба	335	12
ОА хребта	217	8

Найбільша кількість пацієнтів (приблизно 77%) повідомляли про біль середнього ступеня вираженості, оціненого в 4-7 балів. При цьому майже всі хворі (97%), на узгоджену думку лікаря та пацієнта, потребували призначення знеболювальних препаратів.

Згідно з наведеними в анкетах даними, патологія серцево-судинної системи, в основі котрої лежить атеросклероз судин (у тому числі ІХС), виявлена в 55% (2162) пацієнтів з уперше діагностованим ОА. Варто зазначити, що цей показник в українських реаліях може не зовсім точно відображати справжню частоту серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу внаслідок як її завищення, так і зниження, наприклад, у результаті недостатньо широкого застосування методів візуалізації для виявлення аневризми аорти, атеросклеротичних бляшок, у тому числі в периферичних артеріях.

Артеріальну гіпертензію (рівень систолічного тиску >140 мм рт. ст.) мали 50% пацієнтів з уперше діагностованим ОА (табл. 2). Ще в 40% визначалися неоптимальні величини систолічного артеріального тиску (>120 мм рт. ст.), які для певних категорій осіб (наприклад, із цукровим діабетом) можуть розглядатись як патологічні, й лише в 10% пацієнтів він був у межах норми. При цьому в 15% опитаних хворих була артеріальна гіпертензія 3 ступеня ($>180/110$ мм рт. ст.).

Таблиця 2. Систолічний артеріальний тиск у пацієнтів з уперше діагностованим ОА	
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	Кількість пацієнтів, n
≤ 120	412
121-140	1569
141-160	1514
$\geq 161-180$	441

Цукровий діабет 1 чи 2 типу з ураженням органів-мішеней мали 808 (21%) проанкетованих хворих, помірну чи тяжку хронічну хворобу нирок (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²) – 178 (5%) учасників дослідження.

У ході опитування також було зібрано й іншу медичну інформацію, необхідну для розрахунку ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Так, куріння натепер або в минулому визнали 1093 (28%) опитані. Розподіл пацієнтів за рівнем загального холестерину сироватки крові наведено в таблиці 3. Як видно, рівень холестерину <5 ммоль/л мали лише 45% проанкетованих хворих. У 7% пацієнтів реєструвалися значно підвищені (>7 ммоль/л) рівні загального холестерину.

Таблиця 3. Рівень загального холестерину крові у хворих з уперше діагностованим ОА	
Загальний холестерин, ммоль/л	Кількість пацієнтів, n
$\leq 4,0$	326
4,01-5,0	1471
5,01-6,0	1139
6,01-7,0	732
$\geq 7,01-8,0$	268

Базуючись на отриманих у ході анкетування даних, було розраховано 10-річний ризик смерті від серцево-судинних захворювань за методикою SCORE у 990 пацієнтів, для котрих цю методику може бути застосовано (особи без явних серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, хронічних захворювань нирок або значного підвищення рівня одиночного фактора ризику). Виявилось, що серцево-судинний ризик становив

$\geq 10\%$ (дуже високий) для 13% опитаних пацієнтів цієї категорії, від ≥ 1 до $<5\%$ (помірний) – іще для 84% хворих, і лише для 3% він був низьким (табл. 4).

Таблиця 4. 10-річний ризик смерті від серцево-судинних захворювань у пацієнтів з уперше діагностованим ОА (n=990)	
10-річний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень	Кількість пацієнтів, n
$<1\%$	35
$\geq 1\% - <5\%$	828
$\geq 10\%$	127

Відповідно до результатів нашого дослідження, пацієнти з уперше діагностованим первинним ОА в Україні значно частіше мають супутню кардіоваскулярну патологію порівняно із зарубіжними даними.

Значну кількість хворих (2946, або 75%) навіть без розрахунку SCORE слід віднести до категорії осіб із високим і дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень, оскільки вони вже мають серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу (55%), цукровий діабет (21%), дуже високий рівень артеріального тиску (15%) та/або загального холестерину та хронічну хворобу нирок (5%).

Згідно з результатами розрахунку SCORE, до категорії осіб із дуже високим кардіоваскулярним ризиком належать іще 127 пацієнтів, тобто загальна кількість хворих на ОА з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком сягає 3073, що становить 78% від загальної кількості проанкетованих осіб із первинним ОА. Ці особливості необхідно враховувати, призначаючи лікування хворим на ОА.

Отже, поширеність серцево-судинних захворювань в Україні та світі загалом істотно вища серед пацієнтів з ОА порівняно із загальною популяцією, крім того, висока поширеність кардіоваскулярної патології призводить до підвищення смертності серед хворих на ОА.

Хоча патофізіологічні взаємозв'язки між ОА та розвитком серцево-судинних захворювань потребують подальшого вивчення, наявність такої асоціації має бути врахована в ході вибору схем лікування пацієнтів з ОА. Зокрема, призначаючи терапію пацієнтам з ОА, слід віддавати перевагу препаратам зі сприятливим кардіоваскулярним профілем безпеки.

Можливості профілактики НПЗП-індукованих кардіоваскулярних подій у хворих на ОА

Головним методом профілактики НПЗП-індукованих ускладнень є застосування безпечніших представників цього терапевтичного класу. Як зазначалося вище, в контексті атеротромботичних кардіоваскулярних ускладнень безпечнішим порівняно з іншими НПЗП вважається напроксен. Однак цьому препарату притаманний один із найгірших профілів гастроінтестинальної безпеки [2, 16, 18], що потребує обов'язкового додаткового призначення інгібіторів протонної помпи. Це, своєю чергою, підвищує вартість лікування та знижує комплаєнс. Зважаючи на це значний клінічний інтерес становить такий НПЗП, як амтолметин гуацил.

Амтолметин гуацил (2-метоксифеніл-1-метил-5-п-метилбензоіл-пірол-2-ацетамід ацетат) впливає як на ЦОГ-1, так і на ЦОГ-2; співвідношення селективності ЦОГ-2/ЦОГ-1 становить 4,4 [22, 31]. Амтолметин гуацил зменшує проникність капілярів; стабілізує лізосомальні мембрани; гальмує синтез або інактивує медіатори запалення (ПГ, гістамін, брадикініни, цитокіни, фактори комплементу). Він блокує взаємодію брадикініну з тканинними рецепторами, відновлює порушену мікроциркуляцію та знижує больову чутливість у вогнищі запалення. Препарат впливає на таламічні центри больової чутливості; знижує концентрацію біогенних амінів, що мають альгогенні властивості; підвищує поріг больової чутливості рецепторного апарату. Завдяки цьому механізму дії амтолметин гуацил усуває

або знижує інтенсивність больового синдрому, зменшує ранкову скутість і набряки, збільшує амплітуду рухів в уражених суглобах уже через 4 дні лікування [32].

Амтолметин гуацил має виражену протизапальну дію, подібну до ЦОГ-2-селективних НПЗП, однак він переноситься набагато краще з нижчою частотою ускладнень. Препарат створюючись як гастропротекторний НПЗП, утім, застосовані при його розробленні підходи дали змогу створити препарат не лише з хорошою переносимістю з боку ШКТ, а й зі сприятливими властивостями щодо серцево-судинної системи та загалом із хорошим профілем безпеки.

Результати фармакологічних досліджень, проведених на різних експериментальних моделях, свідчать, що амтолметин гуацил не лише не виявляє шкідливого впливу на слизову оболонку шлунка, а й чинить захисний ефект щодо неї [33], а також щодо слизової оболонки кишечника [34].

У метааналізі 18 рандомізованих клінічних досліджень, у яких узяли участь 780 пацієнтів і які тривали 1-6 міс, показано, що знеболювальний, протизапальний і жарознижувальний ефекти амтолметину гуацилу зіставні з такими піроксикаму, диклофенаку, толметину, напроксену, індометацину, флурбіпрофену, ібупрофену, дифлунізалу [32, 38]. У ході цього метааналізу також проведено ґрунтовне вивчення безпеки амтолметину гуацилу порівняно з такими широко застосовуваними традиційними НПЗП, як диклофенак, толметин, піроксикам, індометацин [38]. Відповідно до отриманих результатів, ризик розвитку будь-яких побічних реакцій у разі прийому амтолметину гуацилу був значно нижчим порівняно з традиційними НПЗП – ВР становив 0,2 (0,1-0,3).

У відкритому обсерваційному дослідженні «АГАТА» було встановлено, що амтолметин гуацил має сильніший анальгезивний ефект, підтверджений зменшенням вираженості болю ($\geq 40\%$) у 72,5% пацієнтів [17]. Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) знизилася з 65 мм на першому візиті до 27 мм на останньому. Причому значне зменшення було відзначене вже через 14 днів після початку прийому амтолметину гуацилу.

Відзначено статистично достовірне зменшення вираженості болю, скутості, функціональних обмежень і сумарного показника за індексом WOMAC. Після 14 днів прийому переносимість амтолметину гуацилу 26% пацієнтів оцінили як «відмінну», 57% – як «хорошу», 13% – як «задовільну» й тільки 3% – як «погану».

При цьому після завершення дослідження оцінка переносимості лікування амтолметином гуацилом була тільки позитивною: «відмінна» – 33%, «хороша» – 56% і «задовільна» – 11% пацієнтів.

Щодо ризику виникнення тромботичних явищ, то, на противагу іншим НПЗП, амтолметин гуацил має виражену антитромбоцитарну активність *in vitro* й *ex vivo* [33, 42]. Відповідно до результатів досліджень, амтолметин гуацил має високу антиагрегаційну активність, що опосередковується інгібуванням синтезу тромбоксану. Антиагрегаційна активність амтолметину гуацилу *in vitro* перевершує таку для ацетилсаліцилової кислоти чи толметину.

Автори дослідження «КОРОНА» вивчали ефективність і профіль кардіоваскулярної безпеки амтолметину гуацилу в пацієнтів із болем, зумовленим ревматологічною патологією [43]. У дослідженні брали участь 48 пацієнтів (середній вік – 38,2 $\pm$ 7,2 року), котрих розподілили на дві групи: 1-ша група – пацієнти з артеріальною гіпертензією, контрольованою амлодипіном, 2-га група – пацієнти без артеріальної гіпертензії. Усі учасники отримували амтолметину гуацил у дозі 1800 мг/добу протягом 14 днів, у наступні 16 днів – у дозі 600 мг/добу (деескалаційна схема терапії). Через 2 тиж вираженість болю в нижній ділянці спини в обох групах зменшилася з 5,7 $\pm$ 2,2 до 3,2 $\pm$ 1,1 см за ВАШ, через 4 тиж ступінь болю становив 3,3 $\pm$ 0,76 см.

Кардіоваскулярні події при застосуванні амтолметину гуацилу як у високих дозах, так і в підтримувальних протягом 30 днів не зафіксовані.

Метою дослідження «АВРОРА» було оцінити профіль безпеки амтолметину гуацилу при довготривалому застосуванні в пацієнтів з ОА та за наявності супутніх серцево-судинних захворювань [19]. У дослідженні

взяли участь 442 пацієнти з ОА, в 52,9% з яких діагностовано артеріальну гіпертензію, в 9,6% – ІХС, у 8,5% – серцеву недостатність, у 3,3% – інфаркт міокарда та в 0,3% – інсульт. Відповідно до отриманих результатів, під час прийому амтолметину гуацилу протягом 9 міс не відзначено розвитку нових випадків або вираженої дестабілізації артеріальної гіпертензії, а також появи нових симптомів, які свідчать про патологію серцево-судинної системи, як-от задишка, епізоди серцебиття та напади стенокардії.

Слід зауважити, що амтолметин гуацил добре переноситься пацієнтами з ОА [45], а його переваги визначають доцільність вибору цього препарату в тих випадках, коли потрібна тривала терапія НПЗП.

Як свідчать результати досліджень, після декількох місяців застосування зазначеного препарату у високих дозах на тлі покращення можна перейти до підтримувальної терапії, значно знизивши дозу [19].

Резюмуючи вищенаведені дані, наголосимо, що результати дослідження «ПАРТНЕР» продемонстрували високу поширеність серцево-судинної патології та високий (78%) ризик розвитку серйозних кардіоваскулярних подій у хворих з уперше діагностованим первинним ОА в Україні. Це потребує раціонального вибору НПЗП у разі симптоматичного лікування ОА. У цьому контексті заслуговує на увагу НПЗП з оригінальним механізмом дії – амтолметин гуацил, який є ефективним знеболювальним і протизапальним препаратом зі сприятливим профілем безпеки не лише щодо ШКТ, а й стосовно серцево-судинної системи.

Список літератури знаходиться в редакції.

Команда дослідження «ПАРТНЕР»: Н.С. Агафонов, С.В. Брусенцева, Ю.Л. Бурченко, Л.П. Веденкіна, О.П. Володько, Л.О. Гавриш, О.В. Гончар, Н.М. Гречаник, Г.Д. Дорошенко, М.Г. Зябченко, О.Д. Казьмірик, Г.Р. Кальченко, В.В. Кострикін, С.М. Минка, Є.В. Мовчан, Ю.М. Морозов, Л.В. Різничок, П.Є. Слобода, І.В. Федорук, І.В. Чижікова.

39

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29);** поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 405 грн;
- на 6 місяців – 810 грн;
- на 12 місяців – 1620 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA74351005000002600628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн, на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29);** e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: **+380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com**

EULAR 2020: щорічний конгрес фахівців із ревматології в онлайн-форматі

Цьогорічний конгрес Європейської протиревматичної ліги (EULAR 2020) мав відбутися в м. Франкфурт (Німеччина) в червні, але був скасований через безпрецедентну ситуацію з пандемією COVID-19. Однак EULAR залишається відданою своїм науковим, освітнім і навчальним обов'язкам, тому було запропоновано віртуальний формат проведення конгресу у вигляді публікації результатів актуальних досліджень та онлайн-виступів дослідників для збереження духу глобальної ревматологічної спільноти та вирішення нагальних питань, які мають безпосереднє значення для ведення пацієнтів. Пропонуємо до уваги одні з найцікавіших досліджень, представлених на EULAR 2020.



Серцево-судинний ризик і новий клас імуномодуляторів

М.А. Martin-Martinez (Іспанія) дослідив випадки першої серцево-судинної події (ССП) у пацієнтів із системними хворобами сполучної тканини (СХСТ): проспективні дані дослідження CARMA протягом 5 років подальшого спостереження. Метою цього дослідження було визначення подій і факторів ризику, пов'язаних із розвитком першої ССП у пацієнтів із СХСТ, які відвідували ревматологічні клініки Іспанії протягом 5 років періоду спостереження після завершення випробування. Дослідження включало 2234 пацієнти з ревматоїдним артритом (РА), анкілозивним спондилітом (АС), псоріатичним артритом і 677 осіб контрольної групи без СХСТ із 67 лікарень Іспанії. Проаналізовано дані 2382 (81,9%) пацієнтів, які завершили період спостереження. Було зареєстровано 15 летальних наслідків через ССП і 60 – з інших причин. Пацієнти із СХСТ показали більшу частоту серцево-судинної кумуляції (відносний ризик (ВР) 40,5; 95% довірчий інтервал (ДІ) 36,2-44,8), аніж контрольна група пацієнтів (ВР 28,3; 95% ДІ 21,8-34,8). Вищий ризик розвитку першої ССП спостерігався в пацієнтів з АС ($p=0,02$), старшого віку ($p<0,001$), із вищим систолічним артеріальним тиском ($p=0,006$), більшою тривалістю ревматичного захворювання ($p=0,002$). Показано, що жіноча стать виявилася захисним фактором ($p=0,047$). Отже, в пацієнтів з АС спостерігається підвищений ризик виникнення першої ССП порівняно з пацієнтами без СХСТ. Окрім традиційних, триваліший перебіг захворювання є фактором ризику розвитку ССП у пацієнтів із СХСТ.

Метаболічні шляхи під час регуляції запалення й імунітету

Дослідження нового патологічного механізму системного червоного вовчака (СЧВ) на підставі атипового метаболізму заліза та мітохондріальної дисфункції представлено С. Wincup і співавт. (Велика Британія).

Відомо, що залізо є найважливішим елементом для багатьох фізіологічних процесів, у тому числі еритропоезу, тканинного дихання та ферментативних реакцій. Гомеостаз заліза є жорстко контрольованим низкою

регуляторів, зокрема: 1) гепсидином, який перешкоджає вивільненню заліза зі сховищ (під впливом інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та ІЛ-1 β); 2) феритином – залізонакопичувальним білком; 3) ліпокаліном-2 (ЛКН-2), який бере участь у вродженому імунітеті й активація котрого індукуює секвестрацію заліза; 4) трансферинином, який зв'язує циркулююче залізо та забезпечує його транспортування до мішеней ефекторних клітин; 5) гаптоглобіном, який зв'язує вільний гемоглобін і сприяє переробленню заліза; 6) еритропоезином (ЕРО), який стимулює еритропоез унаслідок гіпоксії. Хронічне запалення може призвести до порушення регуляції обміну заліза, що спричиняє погіршення функції мітохондрій, але мало відомо про те, зміна яких процесів відбувається за наявності СЧВ. У цьому дослідженні вчені дослідили механізм порушення метаболізму заліза при СЧВ і вплив недостатності заліза на функцію мітохондрій. Визначали рівні гепсидину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, феритину, ЛКН-2, ЕРО, гаптоглобіну та трансферину в сироватці крові пацієнтів із СЧВ ($n=39$) і контрольної групи здорових добровольців – ЗД ($n=17$) за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA). Використовували кластерний аналіз із виключенням впливу титру антитіл до дволанцюгової ДНК (анти-dsDNA), рівнів комплексу фракції С3 й індексу активності СЧВ. Результати було представлено за допомогою теплової карти. Визначення мітохондріальної функції передбачало дослідження моноклеарних клітин периферичної крові (МКПК) ЗД і пацієнтів із СЧВ із використанням респірометричних тестів морських коників, вимірювання швидкості мітохондріального споживання кисню (міра енергетичного обміну, що залежить від окисного фосфорилування). Дослідження відмінностей відбувалося шляхом поділу учасників на три групи: 1-ша – МКПК ЗД, 2-га – МКПК пацієнтів із СЧВ, 3-тя – МКПК ЗД, культивовані в умовах дефіциту заліза, спричиненого потужним хелатором заліза деферипроном. У результаті кластерного аналізу було виділено чотири групи. Незважаючи на виключення маркерів активності захворювання, ці групи показали значні відмінності за шкалою активності СЧВ. У пацієнтів із більшою активністю захворювання спостерігався підвищений рівень гепсидину

та знижений рівень трансферину, що дає змогу припустити неефективність транспорту заліза порівняно з пацієнтами, в яких виявлялася низька активність захворювання. Показано, що базальне мітохондріальне дихання достовірно знижується в МКПК ЗД, які були культивовані в умовах дефіциту заліза, та виявилось ще нижчим у пацієнтів із СЧВ. Далі було встановлено, що МКПК у пацієнтів із СЧВ мають знижену максимальну здатність мітохондріального дихання, порівнянню з такою, що спостерігалася в МКПК ЗД із дефіцитом заліза. Отже, результати показали: в пацієнтів із СЧВ спостерігається порушення обміну заліза, що призводить до його клітинного дефіциту, оскільки запаси заліза не вивільняються зі сховищ, а також не доставляються належним чином зі швидкістю, необхідною для здійснення фізіологічних потреб. Окрім того, в МКПК, отриманих від пацієнтів із СЧВ, спостерігається порушення базального дихання та його максимальної здатності, що можна порівняти з МКПК ЗД, які отримували потужне зв'язування заліза за допомогою деферипрону. Це свідчить про патологічний метаболізм заліза, що призводить до обмеження мітохондріального енергетичного метаболізму при СЧВ і виступає потенційною мішенню для терапевтичного впливу.

Як обрати критерій оцінки ефективності лікування

Р.А. Merkel і співавт. (США) представили аналіз рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження авакопану при АНЦА-асоційованому васкуліті (ААВ). Відомо, що фрагмент комплексу С5а тісно пов'язаний із патогенезом ААВ. Рецептор С5а (С5аR), присутній на нейтрофілах, є пов'язаним із білком G для С5а. Авакопан (попередньо відомий ССХ168) – пероральний селективний інгібітор С5аR, що блокує С5а-індуковану клітинну активацію. Два попередні клінічні випробування II фази показали ефективність авакопану при ААВ і його потенціал для зменшення широкого використання глюкокортикоїдів (ГК) і ГК-асоційованих побічних реакцій. Метою дослідження III фази стала оцінка ефективності та безпеки авакопану при лікуванні ААВ. Пацієнти, котрі відповідають

вимогам, були рандомізовані 1:1 для отримання преднізолону або авакопану в поєднанні з а) циклофосфамідом (перорально чи внутрішньовенно) з підтримувальною терапією азатиоприном або б) ритуксимабом (чотири внутрішньовенні інфузії). Рандомізація стратифікована схемою лікування (ритуксимаб, внутрішньовенний або пероральний циклофосфамід), серотипом АНЦА (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла) та нещодавно діагнованим або рецидивним захворюванням. Період лікування становив 52 тиж; первинною кінцевою точкою ефективності була частка учасників, які досягли ремісії захворювання на 26-му тижні та стійкої ремісії захворювання на 52-му тижні. Ремісія визначалася на підставі нульового бала Бірмінгемської шкали активності васкуліту та відсутності прийому ГК при ААВ протягом 4 тиж до 26-го тижня. При виникненні будь-якого рецидиву ААВ між 26-м і 52-м тижнями вважалося, що стійкої ремісії не досягнуто. До дослідження увійшли 330 пацієнтів, з яких 166 приймали авакопан і 164 – преднізолон. Серед учасників, які отримували авакопан, ремісії захворювання досягли 72,3 проти 70,1% пацієнтів ($p<0,0001$) у групі стандартного лікування, а стійкої ремісії досягли 65,7 проти 54,9% відповідно ($p=0,0066$). У групі пацієнтів, які отримували авакопан, спостерігалось достовірне зниження ГК-асоційованої токсичності, визначене за допомогою індексу ГК-токсичності кумулятивного погіршення ($p=0,0002$) і показника сукупного покращення ($p=0,0082$). У пацієнтів із захворюваннями нирок авакопан показав достовірне підвищення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на 52-му тижні терапії – на 7,3 проти 4,0 мл/хв/1,73 м² порівняно з групою преднізолону ($p=0,0259$). Загальна частота серйозних побічних явищ (SAE) зазвичай відповідала попереднім випробуванням ААВ на рівні 45,1 та 42,2% для груп преднізолону й авакопану відповідно. Серйозні інфекції спостерігалися в 15,2 та 13,3% пацієнтів, серйозні печінкові побічні явища – в 3,7 проти 5,4%, а кількість лейкоцитів у крові знижувалася на 4,9 проти 2,4% для преднізолону й авакопану відповідно. Протягом дослідження не повідомлялося про випадки менінгококової інфекції. Отже, лікування пацієнтів

з ААВ авакопаном сприяє досягненню ремісії на рівні, що не поступався такому в пацієнтів, які отримували ритуксимаб або циклофосфамід/азатиоприн з активним препаратом порівняння преднізолоном на 26-му тижні, але перевершивши преднізолон за досягненням стійкої ремісії на 52-му тижні. Крім того, спостерігалось достовірне зниження рівня ГК-токсичності в групі прийому авакопану проти преднізолону. Достовірне збільшення рШКФ у пацієнтів із хворобами нирок спостерігали також у групі авакопану порівняно з преднізолоном. Можна зробити висновок, що авакопан показав прийнятний профіль безпеки й ефективності у лікуванні ААВ і переваги використання, що не спостерігаються при тривалій терапії преднізолоном.

С. Rempenault і співавт. (Франція) дослідили ризик виникнення дивертикуліту та шлунково-кишкових перфорацій у лікуванні РА тоцилізумабом (ТЦЗ) порівняно з ритуксимабом (РТК) і абатацептом (АБА). Наявні суперечливі результати щодо потенційного підвищеного ризику перфорацій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у пацієнтів із РА, котрі отримували терапію ТЦЗ порівняно зі звичайними синтетичними хворобомодифікувальними антиревматичними препаратами (сХМАРП) або інгібіторами фактора некрозу пухлини (іФНП). Метою проспективного когортного дослідження стало порівняння ризику виникнення дивертикуліту та перфорації ШКТ у пацієнтів із РА, котрі отримували ТЦЗ порівняно із РТК та АБА. Багатоцентрове дослідження проводилося на базі трьох обсерваційних реєстрів Франції, що оцінювали ефективність і безпеку РТК, АБА та ТЦЗ. Використовуючи метод відбору подібного за коефіцієнтом схильності, порівнювали ризик виникнення дивертикуліту чи перфорацій ШКТ під час лікування ТЦЗ проти РТК та АБА. Досліджено такі коваріати: вік, стать, анамнез діабету та неоплазії, індекс коморбідності Чарльсона, число попередніх сХМАРП та іФНП, початкові щоденні дози ГК, сумісне призначення сХМАРП, середній індекс активності захворювання DAS28, тривалість РА, проміжок часу до призначення біологічних ХМАРП (бХМАРП). У результаті в дослідження включено 4501 пацієнта, серед яких 1496 отримували лікування ТЦЗ, 1986 – РТК і 1019 – АБА. У 21 та 9 пацієнтів, які отримували ТЦЗ, відбулася перфорація ШКТ порівняно з 10 та 8 пацієнтами, котрі отримували РТК, і 10 та 2 пацієнтами, котрі отримували АБА. Зареєстровано 2 летальні наслідки в пацієнтів із перфорацією ШКТ: 1 (12,5%) помер через невстановлену перфорацію прямої кишки в групі пацієнтів РТК, 1 (11,1%) – через перфоровану виразку серед пацієнтів, які лікувалися ТЦЗ. На основі зворотного зважування ймовірності (IPW) у пацієнтів, які отримували ТЦЗ, порівняно із РТК або АБА, був підвищений ризик виникнення дивертикуліту та перфорації

ШКТ. Аналіз підгрупи показав, що причиною підвищеного ризику виникнення перфорації ШКТ є саме дивертикуліт, а не будь-яка інша етіологія. Старший вік ($p=0,05$), прийом ГК на початку лікування ($p=0,10$) та середня добова доза ГК під час подальшого спостереження ($p=0,08$), здавалося, пов'язані з перфорацією ШКТ лише при однофакторному аналізі. Порівняно із РТК та АБА дивертикуліт і перфорація ШКТ серед пацієнтів групи ТЦЗ виникали раніше після останньої перфузії ($p=0,01$), із нетиповими клінічними проявами (повільне виведення в 30%; $p=0,04$) та нижчими реактантами гострої фази, при виникненні події (С-реактивний білок: $31,2 \pm 58,4$ проти $88,2 \pm 89,6$ мг/л; $p=0,005$). У разі перфорованого дивертикуліту пацієнти отримували вищі дози ГК порівняно з дивертикулітом без перфорації при однофакторному аналізі ($p=0,06$). На підставі наведених результатів можна зробити висновок, що лікування ТЦЗ асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку дивертикуліту, етіологічною причиною перфорації ШКТ був дивертикуліт, порівняно із РТК та АБА. Підвищений ризик перфорацій ШКТ у пацієнтів із РА, котрі отримували ТЦЗ, може бути пояснений підвищеним ризиком розвитку дивертикуліту зі стертою клінічною симптоматикою.

Легеневі й інші супутні захворювання при РА

V. Molander і співавт. (Швеція) порушили питання, чи змінюється ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) залежно від активності захворювання при РА. Відомо, що пацієнти з РА мають підвищений ризик розвитку ВТЕ, включаючи тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). Встановлено деякі фактори ризику виникнення ВТЕ, такі як вік, іммобілізація та супутні захворювання, що часто трапляються в пацієнтів із РА. На додаток процес запалення супроводжується підвищеним ризиком розвитку ВТЕ за рахунок підвищення прокоагуляторних факторів і пошкодження ендотелію. Останні звіти свідчать про підвищений ризик ВТЕ в пацієнтів із РА, котрі отримували інгібітори янус-кінази (ЯК), що вказує на необхідність визначення ролі запалення як клінічно вираженої активності захворювання при РА. Шведські вчені вирішили дослідити взаємозв'язок між клінічною активністю захворювання при РА та випадками ВТЕ. Дослідження проводилося з використанням даних шведського ревматологічного реєстру пацієнтів із РА в період із 2006 р. по 2017 р. Події ВТЕ визначалися за період одного року після звернення пацієнта до ревматолога. Візит, який відбувся після події ВТЕ, був класифікований як випадок, усі інші відвідування визначались як контрольні. Оцінка індексу активності захворювання DAS28, зареєстрована під час візиту, була стратифікована на ремісію (0-2,5) проти низької

(2,6-3,1), помірної (3,2-5,1) та високої ($>5,1$) активності. Логістична регресія зі стандартними похибками була використана для оцінки зв'язку між балом DAS28 і ВТЕ. Проаналізовано звернення 46 311 пацієнтів із РА. Протягом 2557 відвідувань (0,7% від усіх відвідувань) у 1345 пацієнтів відбулася подія ВТЕ протягом одного року. З них 1391 – ТГВ, 866 – ТЕЛА. Визначено, що ризик виникнення ВТЕ за період одного року зріс із 0,5% у пацієнтів із ремісією DAS28 до 1,1% у пацієнтів із високою активністю захворювання DAS28 ($>5,1$). Скореговане відношення шансів (ВШ) для події ВТЕ з високою активністю захворювання РА порівняно з періодом ремісії РА, з поправкою на вік і стать, становило 2,12 (95% ДІ 1,80-2,47). Отже, дослідження показало міцний зв'язок між клінічною активністю запалення РА, вимірюваною за допомогою DAS28, і ризиком розвитку ВТЕ. Серед пацієнтів із високою активністю хвороби в 1 зі 100 можливий розвиток події ВТЕ протягом найближчого року. Дослідники підкреслюють необхідність належної оцінки ризику ВТЕ в пацієнтів з активним РА. Включаючи пацієнтів із високоактивним РА до клінічних випробувань нових лікарських засобів (ЛЗ), необхідно врахувати їхній особливо високий ризик розвитку ВТЕ.

Зв'язок метотрексату з інтерстиціальними захворюваннями легень

Метотрексат (МТК) є ключовим ЛЗ у лікуванні РА. Попередні дослідження показали, що його застосування було пов'язано з виникненням гіперчутливого пневмоніту та дифузним захворюванням легень. Залишається дискусійним вплив МТК на підвищений ризик виникнення інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ) у пацієнтів із РА, тому дослідники з різних країн на чолі з Р.А. Југе поставили за мету оцінити зв'язок попереднього використання МТК на розвиток пов'язаного з РА ІЗЛ (РА-ІЗЛ). За допомогою дослідження «випадок – контроль» вивчено зв'язок впливу МТК на розвиток ІЗЛ у 482 пацієнтів із РА-ІЗЛ і 741 пацієнта з РА без ІЗЛ. Виконано метааналіз для об'єднання відібраних даних. У результаті аналізу показано зворотну залежність між використанням МТК і наявністю РА-ІЗЛ (скореговане ВШ 0,48; 95% ДІ 0,25-0,92; $p=0,028$), що було підтверджено в стандартних зразках (ВШ 0,39; 95% ДІ 0,23-0,68; $p<0,001$). Об'єднана оцінка з використанням отриманих і валідованих зразків показала скореговане ВШ 0,43 (95% ДІ 0,28-0,65; $p<0,0001$). У пацієнтів із РА-ІЗЛ початок ІЗЛ значно затримувався в тих пацієнтів, які приймали МТК, порівняно з тими, хто ніколи його не використовував ($11,5 \pm 10,6$ та $3,7 \pm 7,1$ року відповідно; $p<0,001$). Отже, результати цього дослідження свідчать про те, що використання МТК не є фактором ризику РА-ІЗЛ і підтримує можливий хворобомодифікувальний вплив на його розвиток.

Біологічні ХМАРП при РА

Пацієнти відзначають утому як побічне явище застосування бХМАРП. Хронічна втома – це добре відомий симптом у пацієнтів із ревматичними й іншими імуніопосередкованими запальними захворюваннями (ІЗЗ). Тому втома як небажана побічна реакція (НПР) на біологічні ЛЗ може залишатися нерозпізнаною чи помилково визначатись як прояв захворювання. J. Van Lint і співавт. (Нідерланди) вирішили оцінити втому, про котру повідомляли пацієнти у зв'язку з прийомом бХМАРП, і дослідити фактори, що зумовлюють утомленість пацієнтів. Проаналізовано дані із системи Нідерландського біологічного моніторингу НПР у пацієнтів, які використовують біологічні ЛЗ у лікуванні ІЗЗ. Пацієнти заповнювали веб-опитувальники стосовно НПР на тлі прийому бХМАРП із використанням 5-бальної шкали Лайкерта. Усі повідомлення від пацієнтів із НПР із переважанням терміна «втома» MedDRA визначав як біологічно-асоційовану втому (БА-втому). Основні демографічні характеристики та характеристики лікування порівнювалися між пацієнтами, котрі повідомляли про наявність БА-втоми, та пацієнтами, котрі не відзначали її (повідомлялося про інші НПР або відсутність НПР). Проаналізовано 1369 пацієнтів з ІЗЗ, 696 пацієнтів занотували 1844 індивідуальні НПР. 100 пацієнтів повідомляли про БА-втому, 48 описували повторювану втому після кожного прийому ЛЗ. Більшість із цих пацієнтів (88%) спостерігали одужання від БА-втоми впродовж 1 тиж прийому бХМАРП, а 73 пацієнти повідомили про БА-втому спеціалісту охорони здоров'я: у 8 з них здійснили корекцію дози ЛЗ, а в 5 пацієнтів – відмінили їх прийом. У ході порівняння демографічних характеристик і характеристик лікування між пацієнтами з наявністю БА-втоми та пацієнтами, котрі не відзначали її, не виявлено достовірної різниці щодо інших біологічних ЛЗ, ІЗЗ, комбінованої терапії та супутніх захворювань. БА-втома була зареєстрована у 27% пацієнтів, які приймали ритуксимаб ($n=33$), у 27% – ведолізумаб ($n=26$), у 16% – тоцилізумаб ($n=50$), у 14% – інфліксимаб ($n=159$) і в 3% – етанерцепт ($n=418$). Незважаючи на те що 29 пацієнтів, у яких спостерігалася БА-втома, хворіли на РА, а ще 29 мали хворобу Крона (ХК), загалом РА спостерігався в 571 пацієнта, ХК – у 194. Це свідчить про те, що про втому частіше повідомляли пацієнти з ХК. Середнє значення показника БА-втоми було вище, ніж середнє значення інших НПР ($p<0,001$). Лікарям слід пам'ятати, що втома може бути пов'язана з терапією біологічними ЛЗ і здійснювати обтяжувальний вплив на пацієнтів. Оцінка перебігу симптомів може бути корисною для розпізнавання БА-втоми.

Підготувала **Марія Ільницька**

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ



2-й КРОК БАЗИСНА ТЕРАПІЯ І ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕНЬ (2-6 місяців та більше)

- Терафлекс®
по 3 капсули
на добу

ПОСИЛЕНА
ЗНЕБОЛЮЮЧА
ДІЯ*

1-й КРОК ВПРОДОВЖ ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ

- Терафлекс Адванс®
по 2 капсули 3 рази
на добу після прийому їжі



theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

РГ Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байєр», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.

Конгрес EULAR 2020: у центрі уваги — можливості вдосконалення фармакотерапії остеоартриту



Європейська протиревматична ліга (EULAR) – всесвітньо відома й авторитетна організація, що об'єднує наукові медичні товариства, медичні асоціації та громадські організації для пацієнтів із ревматичними та м'язово-скелетними захворюваннями. Починаючи зі свого заснування в 1947 р. EULAR щороку проводить масштабні наукові конгреси, під час яких учені та лікарі з різних країн обговорюють нагальні проблеми ревматології, а також представляють результати власних фундаментальних і клінічних досліджень. Цьогоріч конгрес EULAR мав відбутися в м. Франкфурт (Німеччина), проте пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), на жаль, внесла свої корективи в плани організаторів, тому через ці надзвичайні обставини задля збереження здоров'я всіх учасників 3 червня роботу цього масштабного форуму було розпочато у віртуальному режимі. Проте це аж ніяк не позначилося на обсязі наукової програми конгресу: як і завжди, вона охопила майже вичерпний перелік багатограних наукових і клінічних проблем, пов'язаних із ревматичними захворюваннями та патологією кістково-м'язової системи. Уже традиційно однією з важливих тем форуму стало найпоширеніше в популяції захворювання суглобів – остеоартрит (ОА), котрому була присвячена окрема наукова сесія.

Як відомо, основним симптомом ОА є біль у суглобах, який зазвичай має хронічний характер. Тому на сьогоднішній ключовим моментом у лікуванні пацієнтів з ОА, безумовно, є комбіноване застосування нефармакологічного та фармакологічного лікування, що має на меті насамперед зменшити інтенсивність больового синдрому та покращити функціональний стан суглобів, а також за можливості обмежити подальше прогресування захворювання. Проте, на жаль, застосування знеболювальних препаратів (парацетамол) і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) саме по собі далеко не завжди допомагає усунути біль, а тривалий прийом зазначених лікарських засобів асоційований із цілою низкою небажаних явищ, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок і серцево-судинної системи.



Про високу актуальність у реальній клінічній практиці проблеми неадекватного знеболення при ОА великих суглобів свідчать перші результати міжнародного багатоцентрового перекресного обсерваційного клінічного дослідження, представлені в рамках цього річного конгресу EULAR X. Zeng і співавт. Це дослідження мало на меті оцінити реальну поширеність неадекватного знеболення в пацієнтів з ОА колінних та/або кульшових суглобів, яким лікарі призначають знеболювальну терапію пероральними та/або топічними препаратами, а також охарактеризувати в цій категорії хворих показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Знеболення розцінювалось як неадекватне в тому разі, якщо на тлі призначеного лікування середня оцінка інтенсивності болю в суглобах становила >4/10 балів за даними Короткого опитувальника для оцінки болю (Brief Pain Inventory). Загалом дослідження проводилося на базі лікувальних центрів 5 країн, при цьому першими на конгресі отримані власні дані (n=571) представили саме дослідники з Китайської Народної Республіки. У більшості оцінених ними пацієнтів було діагностовано ОА колінних суглобів (90%). Як продемонстрував аналіз отриманих результатів, неадекватне знеболення спостерігалось в 43% включених до дослідження пацієнтів. У цій підгрупі хворих було відзначено вищу частку осіб похилого віку, більшу поширеність ожиріння, вищу частоту супутніх захворювань і більшу тривалість захворювання. НПЗП отримували більшість (98%) пацієнтів, а ось хондропротектори – лише 23%. При неадекватному знеболенні хворі закономірно частіше висловлювали незадоволення результатами лікування (30 порівняно з 21%). Крім того, пацієнти, в яких було констатовано неадекватне знеболення, мали гірші показники пов'язаної зі здоров'ям якості життя, вираженіші функціональні обмеження та знижену працездатність порівняно з хворими, в яких було досягнуто адекватне знеболення. Отже, перші отримані результати цього багатоцентрового дослідження свідчать про високу частоту неадекватного знеболення в пацієнтів з ОА колінних та/або кульшових суглобів у реальній клінічній практиці. Потенційний негативний вплив неадекватного знеболення на якість життя, працездатність і функціональний стан пацієнтів з ОА має обов'язково враховуватися лікарями при проведенні комплексного лікування.



З іншого боку, не можуть не викликати занепокоєння лікарів і потенційно небезпечні наслідки тривалого (а подекуди безконтрольного) застосування пацієнтами з ОА НПЗП. Аналізу різноманітних негативних наслідків, які виникають у пацієнтів з ОА на тлі терапії рецептурними НПЗП, була присвячена представлена в рамках конгресу постерна доповідь групи вчених зі Сполучених Штатів Америки на чолі з S. Silverman. Під час виконаного ними дослідження були проаналізовані дані 22 435 застрахованих пацієнтів (60,8% – жінки, середній вік – 62 роки) зі встановленим діагнозом ОА кульшових та/або колінних суглобів, які отримували призначені лікарями НПЗП протягом ≥ 90 днів упродовж трирічного періоду з моменту виписки першого рецепта (після підтвердження діагнозу ОА). Дослідниками оцінювалася частота гастроінтестинальних ускладнень, серцево-судинних подій і проявів ниркової токсичності: вихідну частоту їх реєстрації за 6 міс до початку лікування НПЗП порівнювали з показниками в періоді подальшого спостереження. Загалом протягом трирічного періоду спостереження НПЗП застосовувалися в середньому 489 днів. У період із вихідного стану до завершення подальшого спостереження частота негативних клінічних наслідків, асоційованих із проблемами з боку шлунково-кишкового тракту, збільшилася на 393% (1,5 порівняно з 7,5%) – це було переважно зумовлено зростанням на 667% (0,3 порівняно з 2,3%) частоти гострих шлунково-кишкових кровотеч. Окрім того, частота негативних клінічних наслідків, асоційованих із серцево-судинними подіями, збільшилася на 73% (40,7 порівняно з 70,6%) переважно через істотне (на 600%) збільшення частоти розвитку гострого інфаркту міокарда (0,3 порівняно з 2,1%). Зрештою, тягар негативних клінічних наслідків, асоційованих із нирковою токсичністю НПЗП, збільшився на 433% (1,5 порівняно з 8%), при цьому найбільш значущим виявилось збільшення на 740% (0,5 порівняно з 4,2%) частоти розвитку гострої ниркової недостатності. Отже, отримані результати свідчать про те, що призначення НПЗП пацієнтам з ОА безумовно асоційоване зі значущим збільшенням частоти негативних клінічних наслідків, тому на пильну увагу та ретельну оцінку заслуговують нові варіанти лікування ОА засобами, відмінними від НПЗП. Зокрема, саме такими препаратами є т. зв. симптоматичні лікарські засоби проти ОА повільної дії (SYSADOA). До них належать такі широко застосовувані нині хондропротектори, як глюкозамін і хондроїтин. За умови тривалого застосування ці препарати мають знеболювальний і протизапальний ефекти, покращують функціональний стан суглобів, а також можуть уповільнювати прогресування ОА. До того ж перевагою SYSADOA є можливість зниження дози чи навіть відміни НПЗП на тлі їх прийому, що закономірно зумовлює зменшення частоти небажаних явищ, пов'язаних із застосуванням останніх.

Цьогоріч на конгресі EULAR були представлені проміжні результати відкритого багатоцентрового обсерваційного проспективного дослідження K. Telyshev і співавт. з оцінки ефективності та безпеки перорального прийому



комбінованого препарату на основі глюкозаміну гідрохлориду та хондроїтину сульфату Терафлекс®. До цього дослідження були включені пацієнти з ОА колінних суглобів або з ОА кульшових суглобів (1-3 ступенів за оціночною шкалою Келлгрена-Лоуренса), котрі отримували Терафлекс® у капсулах (кожна з яких містить 500 мг глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг хондроїтину сульфату) за такою схемою: 3 р/добу протягом перших 3 тиж лікування, надалі – 2 р/добу. Проміжний аналіз отриманих результатів був виконаний після того, як перші 550 набраних учасників дослідження (50% від загальної вибірки) здійснили перший візит до лікарів-дослідників у періоді подальшого спостереження (через 16-24 тиж після початку лікування). Досліджувана група включала 406 (73,8%) пацієнтів з ОА колінних суглобів і 144 (26,2%) хворих з ОА кульшових суглобів, набраних у 43 лікувально-діагностичних центрах Російської Федерації. Середній вік пацієнтів становив 61,1 року; більшість із них становили жінки (88,7%). Домінуючими факторами ризику для ОА були негенетичні причини (надмірна маса тіла, гормональні порушення, вади кісток і суглобів, перенесені оперативні втручання на суглобах) (52,8% пацієнтів), екзогенні фактори ризику (професійна діяльність, травми, заняття спортом тощо), спадкові хвороби кісток і суглобів (15,5 та 4,1% пацієнтів відповідно).

Результати проміжного аналізу продемонстрували клінічно значуще покращення показників оцінки за Шкалою оцінки наслідків пошкоджень та ОА колінного суглоба (KOOS) і за Шкалою оцінки наслідків пошкоджень та ОА кульшового суглоба (HOOS) уже через 4-6 міс після початку лікування. У пацієнтів з ОА колінних суглобів середнє збільшення показника бальної оцінки становило 15,7 пункту за субшкалою оцінки болю, 14,6 пункту – за субшкалою оцінки якості життя, 13,8 пункту – за субшкалою оцінки функціонального статусу (KOOS-PS) і 11,7 пункту – за субшкалою оцінки симптомів. Виражена у відсотках кількість пацієнтів, які оцінили частоту болю як таку, що спостерігається завжди чи щодня, на тлі терапії зменшилася з 60 до 25%.

У пацієнтів з ОА кульшових суглобів середній показник збільшення бальної оцінки становив 16 пунктів за субшкалою болю, 14,3 пункту – за субшкалою оцінки якості життя, 16,1 пункту – за субшкалою оцінки функціонального статусу (HOOS-PS) і 10,3 пункту – за субшкалою оцінки симптомів. Виражена у відсотках кількість пацієнтів, які оцінили частоту болю в суглобах як таку, що не виникає ніколи чи виникає щомісяця, збільшилася з 34 до 60%.

На момент виконання проміжного аналізу результатів дослідження більшість пацієнтів (89,1%) отримували лікарський засіб Терафлекс® протягом ≥ 3 міс. Про пов'язані з лікуванням небажані явища повідомлялося в 16 (3%) пацієнтів; вони переважно були представлені розладами з боку шлунково-кишкового тракту, котрі спостерігалися в 12 (2,2%) пацієнтів.

Отже, результати, отримані вже через 4-6 міс після початку першого курсу лікування комбінованим препаратом Терафлекс® у капсулах, демонструють клінічно значуще зменшення частоти виникнення й інтенсивності болю в суглобах та інших симптомів, а також покращення повсякденного функціонування та якості життя в пацієнтів з ОА колінних або кульшових суглобів. Більшість пацієнтів (72,5%) висловили своє задоволення призначеним лікуванням. Частота виникнення пов'язаних із прийомом лікарських засобів небажаних явищ була оцінена як низька, а їх характер узгоджувався з уже добре відомим профілем безпеки комбінації глюкозаміну гідрохлориду та хондроїтину сульфату.

Результати всіх досліджень, представлених цього року в рамках віртуального конгресу EULAR, побачили світ на онлайн-сторінках окремого випуску авторитетного спеціалізованого видання Annals of the Rheumatic Diseases. Наступний конгрес EULAR організатори планують провести у 2021 р. у столиці Франції – Парижі.

Підготувала Інга Боброва



Кістково-м'язова система та сполучна тканина у фокусі ревматології

За матеріалами науково-практичної школи Асоціації ревматологів України

17-19 червня в онлайн-режимі під егідою Національної академії медичних наук України, Міністерства охорони здоров'я України, ГО «Всеукраїнська асоціація ревматологів України», ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) відбулася науково-практична школа Всеукраїнської асоціації ревматологів України «Кістково-м'язова система та сполучна тканина у фокусі ревматології». Протягом 3 днів науковці й лікарі ознайомилися з оновленими рекомендаціями діагностики та лікування поширених ревматологічних захворювань, новими напрямками у веденні пацієнтів із коморбідною патологією, брали участь у науково-практичних симпозиумах, обговорювали рідкісні захворювання кістково-м'язової системи.



Однією з перших стала доповідь професора Науково-дослідної лабораторії й академічного відділення кафедри клінічної ревматології Університету внутрішньої медицини в Генуї (Італія) Мауріціо Кутоло, присвячена порушенням мікроциркуляції як пускового механізму розвитку системного склерозу: капіляроскопія фіксує раннє прогресування, починаючи із синдрому Рейно.

– Синдром Рейно – захворювання, спричинене спазмом судин кистей у відповідь на вплив холоду або емоційного навантаження з подальшою деоксигенацією й реперфузією тканин і зміною кольору шкіри на одному чи багатьох пальцях. На сьогодні це досить поширена патологія, що частіше спостерігається взимку, особливо в молодих людей. Існує безліч методів морфологічної оцінки синдрому, але найкраще зарекомендував себе метод капіляроскопії нігтьового ложа, що вперше з'явився ще в 1990-ті роки. У 2013 році Американська колегія ревматологів (ACR) і Європейська протиревматична ліга (EULAR) включили капіляроскопію до своїх спільних рекомендацій як обов'язкове обстеження щодо визначення критеріїв класифікації системного склерозу. За відсутності відповідних мікроуражень на початку будь-якого системного захворювання для оцінки дуже ранніх морфологічних мікроваскулярних змін і подальшої валідації клінічної картини прогресії ураження капіляроскопічний аналіз є одним з основних біомаркерів ступеня склеротичних змін, зокрема при системному склерозі, дерматоміозиті тощо.

Капіляроскопічна картина валідованих і проміжних моделей прогресивного ураження судин і тканин у разі системного склерозу може бути ранньою, активною та пізньою; кожний із них відповідає певна клінічна картина. Так, на ранніх стадіях склеротичного ураження в пацієнта виникає первинний синдром Рейно. Згодом темпи прогресування захворювання проявляються по-різному: первинне ураження перетворюється на дифузне та розпочинається фіброзна реакція в різних органах, ішемія, гіпоксія тканин як результат мікроваскулопатії. На стадії первинного синдрому Рейно морфологічна картина при відеокапіляроскопії нігтьового ложа може не виявити жодних ушкоджень. У 16-20% пацієнтів прогресія первинного синдрому проявлятиметься у вигляді дуже ранніх морфологічно-структурних змін за відсутності специфічних аномалій, як-от несиметрична дилатація судин. Основними біомаркерами є антитіла, котрі й зумовлюють певні ступені склеротичних змін. Дуже раннє мікроваскулярне ураження включає перебудову ендотеліальних клітин унаслідок аутоімунних реакцій. Виникають активація прогеніторних клітин запальної адгезії, дилатація судин розміром 20 мкм, що являє собою неспецифічну патологічну зміну. Дилатація >30 мкм спричиняє активацію імунної системи з ушкодженням ендотеліальних клітин, яка морфологічно має вигляд гігантських капілярів. Відсутність цих уражень при синдромі Рейно свідчить про сприятливий прогноз і повільне прогресування захворювання.

У класичній науці вже існує обґрунтування та категоризація ранньої клінічної картини системного склерозу. Все розпочинається з наявності класичних гігантських капілярів, тобто перевищення дилатації судин >50 мкм, згодом приєднується запальна імунна реакція, підвищується вироблення трансформувальних факторів росту (ендотелін, тромбодітарний фактор росту). На цьому етапі починається ушкодження ендотеліальної бар'єрної стінки, збільшується проникність капілярів. Клінічно це проявляється

набряком (пальці мають такий вигляд, як при акромегалії), іноді виникає капілярна кровотеча, що є класичним маркером ранньої стадії хвороби сполучної тканини. У більшості пацієнтів у крові наявні антитіла, оскільки в основі цього процесу – імунна запальна реакція.

Існує певний алгоритм для диференційної діагностики склеродермічної та несклеродермічної морфологічної картини судин. Наявність специфічних капілярних патологій не завжди свідчить на користь склеродермії та може вважатися дуже раннім проявом захворювання. Якщо судинні ушкодження виявляються регулярно з великою дилатацією капілярів >50 мкм, стають симетричними, можна діагностувати ранню клінічну картину, що характерна для вторинного синдрому Рейно. У зв'язку з прогресуванням хвороби кількість гігантських капілярів зростає, а кількість нешкоджених судин зменшується. За появи неоангіогенів виділяються функціональні антитіла, активізуються моноцити та макрофаги, особливо профібротичні макрофаги, зростає проникність капілярів, збільшується кровотеча й настає набряк тканин. Ці прояви свідчать про розвиток активної стадії процесу. Прогресія склеротичних змін охоплює майже 90% фіброцитів, міофібробластів, перицитів, резидентних фібробластів. Важливо те, що макрофаг 2 типу набуває профібротичних властивостей і виробляє велику кількість екстрацелюлярної матриці, а це, своєю чергою, підсилює мезенхімальний та епітеліально-мезенхімальний перехід адипоцитів. На пізній стадії зростає фіброз і хвороба має активні клінічні прояви. Виникають морфологічні зміни в системі мікроциркуляції: повна втрата капілярів, зникнення гігантських капілярів, тотальний набряк тканин і фіброз, відсутність неоангіогенезу. Через інтимальну чи медіальну проліферацію та гіперплазію ушкоджується просвіт капілярів, а згодом вони цілком зникають. Найхарактерніші клінічні ускладнення: васкулопатія пальців, виразки, легенева й артеріальна гіпертензія як наслідок фіброзу й облітерації альвеол, склеродермічна ниркова криза. За результатами клінічних досліджень, існує чіткий зворотний зв'язок між щільністю легених капілярів і тяжкістю патології; їх ураження, зменшення просвіту та подальша втрата суттєво пов'язані з настанням легеневої гіпертензії. У дослідженні SCLEROCAP (2019) встановили зв'язок між класифікацією капілярного малюнку на основі капіляроскопії нігтьового ложа та тяжкістю патології сполучної тканини. За його результатами виявилось, що прогресія ураження легених судин на різних стадіях чітко відображає основні клінічні прояви патології, при цьому враховуються такі показники, як форсована життєва ємність легень, функція легень, дифузія вуглекислого газу.

Отже, капіляроскопія нігтьового ложа та проведення регулярних аналізів мікроциркуляторного русла в пацієнтів із синдромом Рейно та системним склерозом є одними з головних маркерів ранніх мікроваскулярних уражень, прогресії та подальшого спостереження на будь-якій стадії цих захворювань.



Завідувач відділення ревматології Запорізької обласної клінічної лікарні, доктор медичних наук, професор Дмитро Геннадійович Рекалов представив цікаву та практично орієнтовану лекцію на тему патогенетично зумовленої терапії остеоартриту (ОА).

– На сьогодні ОА є глобальною, а інколи й фатальною проблемою людства серед усіх ревматологічних

захворювань; його поширеність пов'язана з пасивним способом життя населення, низьким рівнем фізичної активності та психосоціальними чинниками. Тяжкість перебігу ОА щороку стрімко зростає, що призводить до збільшення кількості років життя пацієнтів з інвалідністю. Нещодавно в літературі з'явилися декілька термінів, які відображають роки життя людей з ОА та поправкою на інвалідність: DALY – індекс загальної тяжкості захворювання, що виражається в кумулятивній кількості втрачених років унаслідок хвороби, інвалідності чи передчасної смерті; YLD – роки життя з інвалідністю; YLL – втрачені роки життя (Sebbag et al., 2019). За даними ВООЗ зі 183 країн, на період із 2000 по 2015 рік показник YLD зріс із 11,8 до 13,5% відповідно. Ці дані безпосередньо пов'язані з ментальним здоров'ям населення, зловживанням психоактивними речовинами, захворюваннями опорно-рухового апарату та хворобами органів чуття. ОА з інвалідністю істотно збільшує кардіоваскулярний ризик і летальність у загальній популяції серед усіх країн світу.

Лікування ОА є одним із найскладніших міждисциплінарних питань, яке не має єдиного правильного рішення й потребує точного трактування цього терміна. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в серпні 2018 року назвало ОА серйозним захворюванням із невирішеними проблемами, котре потребує адекватної терапії, що включає нефармакологічні стратегії: навчання, фізичне навантаження без додаткової ваги, корекція маси тіла, допоміжні пристрої для ходьби або інші засоби для покращення якості життя, термальна дія (Nelson M. et al., 2014). Фізична активність – це частина загальної концепції з оптимізації здоров'я, якості життя, що позитивно впливає на пацієнтів з артритом. Рекомендації щодо загальної активності включають 4 домени (кардіонавантаження, зміцнення м'язової маси, рухливість, нейро-сенсорний вплив) (Rausch Osthoff A. et al., 2018). За неефективності такої терапії слід переходити до стратегії фармакологічного лікування: призначення ацетомінофену, пероральних і топічних форм нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), капсаїцину, дулоксетину, трамadolu, постійно SYSADOA, внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів (ГК). Данські дослідники 2018 року довели, що застосування НПЗП (диклофенаку, ацетамінофену, напроксену) асоційовано з високим кардіоваскулярним ризиком для пацієнтів з ОА.

Для чіткого підходу в терапії пацієнтів із хронічним суглобовим болем доцільно з'ясувати механізм виникнення ОА. У патофізіології та катаболічних процесах при ОА основну роль відіграють прозапальні цитокіни (інтерлейкін (ІЛ) 1β та 6, фактор некрозу пухлини – ФНП). Відомо, що при блокуванні продукції ІЛ-1β та ФНП можна запобігти деградації механізмів, пов'язаних з ОА. Краще розуміння окремих ролей і функцій цитокінів, як-от ІЛ-1β, ФНП та ІЛ-6, має першочергове значення для розроблення адекватних і специфічних видів лікування. Нещодавно були проведені дослідження щодо впливу певних препаратів на прозапальні медіатори та протеази, котрі спричиняють деградацію хряща. Виявлено, що сполучення неомієних молекул авокадо та сої (ASU) пригнічує синтез медіаторів ІЛ-1β, ІЛ-8, простагландину (ПГ) E2 та потенційно може відігравати значну роль щодо контролю запалення в хрящі, посилювати продукцію факторів росту. ASU зумовлює підвищення рівня трансформувального фактора росту-β у синовіальній рідині – основного хрящового матриксу. Головні компоненти ASU (фітостероли, β-ситостероли, кампестероли, стигмастероли) пригнічують активність запального процесу, протидіють вивільненню ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, ПГ E2, колагенази та стромелізіну-1. Комбінація ASU та галату епігалокатехіну впливає на експресію двох біологічно активних речовин, задіяних у процесі руйнування хондроцитів: циклооксигенази-2 та ПГ E2 (Ownby S. et al., 2014). У дослідженні показано, що ASU пригнічують фібриноліз шляхом посилення експресії інгібітора активації плазміногену (Christiansen B. et al., 2015), урокінази, блокуючи тим самим активацію плазміногену та пригнічуючи фібриноліз. Вплив ASU на покращення метаболічних процесів у суглобовому хрящі та функціональну активність хондроцитів було продемонстровано в дослідженні Lippiello. Призначення ASU сприяє зменшенню інтенсивності процесів деструкції хряща, індукованої протеогліканами, неколагеновими білками, колагеном (протягом 72 год після прийому).

У 2016 році в Польщі було проведено перше 6-місячне обсерваційне дослідження за участю 4822 пацієнтів, у якому оцінювали результати лікування ОА колінного суглоба пероральним препаратом ASU, при цьому були враховані та змодельовані всі фенотипічні прояви ОА, що на сьогодні відомі: старечий, менопаузальний, метаболічний, посттравматичний, малорухомий ОА, ураження кісткового мозку (КМ), менісків, синовіїт, імпіджмент. За результатами цього масштабного дослідження, в більшості пацієнтів, які віддавали перевагу прийому ASU протягом 6 міс, спостерігалися поступове полегшення болю в суглобах, покращення функціональних показників і вагоме зниження потреби в НПЗП. Після проведення демографічних досліджень і з'ясування клінічних проявів, опрацювання лабораторних і візуалізаційних даних можна розподілити пацієнтів з ОА на певні кластери й обрати адекватну терапію, враховуючи стратегію низхідного та висхідного фенотипу.



Проблемним питанням діагностики та лікування аксСпА присвятила свою доповідь **професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Марта Борисівна Джус.**

– СпА являє собою групу захворювань, які мають спільні клінічні та генетичні ознаки, як-от сакроілеїт, ентезит, позасуглобові прояви, +HLA-B27.

Спектр СпА об'єднує дві основні гілки:

- аксСпА, в який залучаються хребет та/або крижово-клубові зчленування. Сюди входить радіологічний СпА та нерадіографічний аксСпА;

- периферичні СпА, за яких уражаються периферичні суглоби: псоріатичний, реактивний, артрит-асоційовані захворювання кишечника та недиференційовані СпА.

Прогрес в імунології та технологіях винайдення нових ліків зумовив виникнення нових поглядів на захворювання. При анкілозивному спондиліті (АС) наявні значні структурні зміни на момент діагностики, але наразі це трапляється досить рідко. На початку захворювання анкілоз ще не присутній, але пацієнти можуть мати таку саму непрацездатність і клінічні прояви. Саме тому термін аксСпА був запропонований Асоціацією спондилоартриту (ASAS) для того, щоб мати класифікаційні критерії, що включають нерадіографічний аксСпА (без ознак ушкодження структури крижово-клубових суглобів) і радіографічне захворювання (без ознак або мінімальне ушкодження структури крижово-клубових суглобів) (Proft F. et al., 2018). Для диференціації аксСпА ASAS встановила класифікаційні критерії, котрі не призначені для встановлення діагнозу, але корисні при запідозренні хвороби: хронічний біль у пацієнта в спині >3 міс і вік початку <45 років, візуалізація сакроілеїту та ≥1 ознак СпА чи наявність у крові HLA-B27-антигену та ≥2 ознак СпА. До цих ознак належать запальний біль у спині (ЗБС), артрит, ентезит (п'ятка), увейт, дактиліт, псоріаз, хвороба Крона / коліт, добра відповідь на НПЗП, сімейна історія СпА, HLA-B27. Візуалізація сакроілеїту здійснюється за допомогою магнітно-резонансної терапії (МРТ) згідно з визначенням консенсусу ASAS (набряк КМ у режимі STIR, T2 чи на 2 послідовних зрізах або множинні набряки на 1 зрізі, набряк у типовій зоні) чи радіографічним методом із модифікованими Нью-Йоркськими критеріями (значні ерозії зі збільшеною суглобовою щільною з анкілозом або без нього).

Що ж спільного та відмінного є між АС і нерадіографічним аксСпА? Спільні риси: клінічні прояви загалом, вік пацієнта, розповсюдженість HLA-B27, відповідь на терапію інгібіторами ФНП (іФНП); відмінними рисами є те, що серед пацієнтів із радіографічним аксСпА переважають чоловіки, більше уражається структура, фактор ризику структурного ураження є частішим (більша тривалість хвороби, чоловіча стать, куріння, підвищений С-реактивний білок (СРБ), ступінь запалення на МРТ). Незважаючи на відмінності, обидві групи мають схожі клінічні прояви захворювання та відповідь на протизапальну терапію (Lopez-Medina C. et al., 2019).

Першою діагностично важливою ознакою аксСпА є наявність ЗБС. ASAS визначила ЗБС при аксСпА так: розвивається у віці <40 років із поступовим початком, покращується при виконанні вправ, погіршується при відпочинку та характеризується як такий, що виникає вночі й покращується після підйому. У пацієнтів із ЗБС рекомендовано розглянути додаткові параметри: асиметричний артрит (залучення суглобів верхніх і нижніх кінцівок), ентезит, дактиліт, позасуглобові прояви (псоріаз, передній увейт тощо), підвищені ШОЕ чи СРБ, позитивний HLA-B27.

Візуалізація – важливий інструмент для ранньої діагностики аксСпА. Застосування МРТ крижово-клубових суглобів є об'єктивним методом для виявлення пацієнтів із раннім аксСпА, що сприяє поліпшенню виявлення початку запального процесу, як-от набряк КМ, перед тим, як з'являються структурні зміни на рентгені тощо. Структурними змінами на МРТ крижово-клубових суглобів, які свідчать на користь аксСпА, є такі: субхондральний склероз, ерозії, backfill (заповнення ерозій) / субхондральна жирова метаплазія, кісткові мостики, анкілоз. Візуалізація змін у хребті показує жирова метаплазія, ерозії, синдесмофіти, анкілози. МРТ крижово-клубових суглобів і хребта слід використовувати як скринінговий інструмент для пацієнтів із болем у спині та підозрою на ранній аксСпА. При інтерпретації МРТ урахувують морфологію запальних або структурних змін, локалізацію ураження, протяжність, інтенсивність сигналу (Khmelniskii N. et al., 2018). Незважаючи на об'єктивність МРТ, є ризик гіперінтерпретації результатів, оскільки позитивна МРТ крижово-клубових суглобів у клінічній практиці не є стандартизованою, при цьому необхідно звертати увагу на запальні ураження (особливо набряк КМ / остейт) за відсутності стандартизованих визначень протяжності, локалізації або інтенсивності (Lukas C. et al., 2018).

На сьогодні діагностика аксСпА все ще є проблемою та залежить від клінічних проявів, виявлення характерних ознак, об'єктивних ознак запалення на МРТ. Термін аксСпА є доцільнішим для ідентифікації захворювання порівняно з АС. У 2020 році на конгресі EULAR професор Максимович у своїй доповіді звернув увагу на певні клінічні прояви МРТ-ознак сакроілеїту. Запальні зміни на МРТ візуалізуються у вигляді ASUS-визначених ерозій у >2 зрізах, або ASUS-визначених ерозій у >3 квадрантах крижово-клубових з'єднань, або ASUS-визначеного ураження жиру завглибшки >1 см у >1 квадранті крижово-клубових з'єднань.

Згідно з оновленими рекомендаціями ACR/SAAR/SPARTAN (2019), при лікуванні активного аксСпА, незважаючи на терапію НПЗП, слід використовувати іФНП. У пацієнтів зі вторинною відсутністю відповіді на іФНП рекомендовано лікування іншим іФНП порівняно з лікуванням біологічним препаратом (не іФНП). Незважаючи на відповідь на перший іФНП, строго не рекомендується перехід на біосиміляр першого іФНП. Лікування системними ГК теж не є ефективним і не рекомендується. У пацієнтів з активним сакроілеїтом або стабільним аксСпА з активним ентезитом або периферичним артритом умовно не слід проводити терапію локальними парентеральними ГК порівняно з відсутністю лікування локальними ГК.

За новими стратегіями EULAR (2020) щодо лікування псоріатичного СпА, через 3 міс після неефективного використання базисної протизапальної терапії слід перейти до призначення імунобіологічних препаратів; тривале лікування ними залежить від позитивної клінічної динаміки шкірних і суглобових змін.

Що стосується ведення пацієнтів зі стабільним СпА, то в рекомендаціях запропоновано використання НПЗП за вимогою порівняно з постійним застосуванням. Для дорослих, які отримують лікування іФНП і НПЗП, а також протиревматичними препаратами, продовжують лікування лише іФНП. Якщо пацієнт отримує оригінальний іФНП, не слід його змінювати на біосиміляр цього оригінального іФНП.

Прогрес у розумінні патофізіології аксСпА спричинив появу таргетної терапії, як-от іФНП та інгібітори ІЛ-17а. Препарати, спрямовані на ІЛ-6 та ІЛ-23, також вивчалися щодо аксСпА, але не продемонстрували клінічних переваг у цій популяції пацієнтів. На сьогодні проводяться дослідження, що вивчають роль інгібіторів янус-кінази (JAK) при аксСпА (Siebert S. et al., 2019). У Європі для лікування нерадіографічного аксСпА схвалено адаліумаб, етанерцепт, голіумаб, цертоліумаб.



Кандидат медичних наук Олена Олексіївна Гарміш (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України) виступила з доповіддю щодо раціональних принципів призначення ГК у ревматології.

– Еволюція ролі ГК яскраво представлена в лікуванні ревматоїдного артрит (РА). Починаючи з 50-х років ХХ століття й до сьогодні

ГК пройшли складний шлях від «сучасного дива» (New York Times) до «незграбної зброї» (Editorial BMJ). Перші рекомендації щодо застосування ГК при РА прозвучали 2007 року на конгресі EULAR, згодом – 2015 року в дослідженнях ACR. Австралійські вчені 2017 року довели, що

за останні 20 років тривалий прийом ГК, у т. ч. середніх доз, значно скоротився; натомість роль міст-терапії в дебюті РА значно збільшилася.

Європейські рекомендації 2020 року суттєво зміщують фокус ролі ГК-терапії в бік переваг. Термін «низькі дози» змінений на «короткотривалий прийом» з огляду на різні шляхи введення, включаючи міні-пульс. Дозволені внутрішньосуглобовий, внутрішньом'язовий шляхи введення пролонгованих препаратів і навіть пульс-терапія дозою 250 мг внутрішньовенно крапельно одноразово. Оптимальна тривалість терапії становить 3-6 міс безперервного вживання. ГК призначаються завжди для досягнення швидкого ефекту при загостренні артрит, заміні базисного препарату, неможливості іншої терапії. Німецький реєстр CAPEA 2015 року провів дослідження, в якому показано, що за 2 роки прийому ГК у пацієнтів значно покращилася динаміка функціонального статусу (порівняно з тими, хто ГК не приймав). Такі самі результати були опубліковані 2019 року згідно з дослідженнями NORD-STAR. З'ясувалося, що в дебюті РА ефект від прийому ГК із метотрексатом (МТ) такий самий, як і в комбінації ГК з іншими імунобіологічними препаратами. Водночас у 2019 році з'явилися 23-річні дослідження COBRA з раннім РА. Виживаність пацієнтів у групі, котра приймала сульфасалазин як монотерапію, абсолютно зрівняна з популяційною в групі, котра приймала комбіновану терапію. Раннє інтенсивне лікування РА до досягнення мети має довгострокову перевагу, особливо для пацієнтів із несприятливим прогнозом (Poppelaars P.B.M. et al., 2019). Факторами такого прогнозу, за даними EULAR (2019), є постійна помірна / висока активність процесу при РА, що відповідає індексам (включаючи кількість уражених суглобів), незважаючи на прийом базисної терапії, високі ШОЕ, СРБ, множинні набряки суглобів, наявність ревматоїдного фактора в крові, анти-ЦЦП, ранніх ерозій і неефективність від прийому >2 біологічних препаратів. Але не завжди клініцисти зауважують ці рекомендації для подальшої стратегії в лікуванні.

Цікавими є дані EULAR 2019 року щодо модифікованого підходу в лікуванні системного червоного вовчака та люпус-нефриту. На меті є досягнення ремісії та низької активності хвороби, запобігання загостренням на тлі прийому мінімальних доз ГК. На сьогодні при лікуванні цих патологій рекомендована пульс-терапія метилпреднізолоном (МП) дозою 250-1000 мг/добу (залежно від ваги й тяжкості ураження органів) тривалістю 1-3 дні, що забезпечує швидкий ефект і дає можливість одразу знизити дозу регос і зменшити тривалість прийому ГК. Якщо терапія гідроксихлорохіном виявилася неефективною, слід неодмінно розглянути призначення МТ, азатіоприну чи мофетиліомікофенолату (ММФ). Що стосується люпус-нефриту, то сьогодні для зменшення кумулятивної дози ГК рекомендовано застосовувати пульс-терапію МП сумарною дозою 500-2500 мг із переходом на преднізолон регос (0,3-0,5 мг/кг/добу) до 4 тиж, поступово знижувати дозу до <7,5 мг/день протягом 3-6 міс. При V класі вовчакового нефриту призначають ММФ (2-3 мг/добу) в комбінації з МП сумарною дозою 500-2500 мг із переходом на преднізолон регос (20 мг/добу з подальшим зниженням дози до <5 мг/день до 3 міс). Такий підхід спрямований на зниження кумулятивного ризику виникнення побічних ефектів ГК, як-от кушингоїдний синдром, який трапляється в 62% випадків при довготривалому прийомі, ожиріння, остеонекроз, остеопороз тощо. Серед поширених побічних ефектів слід відзначити ГК-індуковану надниркову недостатність (НН). Клінічні симптоми неспецифічні: загальна слабкість, нудота, анорексія, зниження маси тіла тощо. У разі стресу може виникнути фатальна гостра НН. Відновлення кори наднирників у таких випадках відбувається дуже повільно: від 6 міс до 3 років після відміни ГК, тому всім пацієнтам із нез'ясованими симптомами після відміни ГК слід проводити тести для діагностики ймовірної НН. У разі позитивних результатів – замісна терапія гідрокортизоном (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2015). Інший метод включає визначення в крові базального кортизолу (в проміжку часу – 08:30-10:00); якщо його рівень становить <119,5 нмоль/л, пацієнт перебуває в групі ризику виникнення НН, а це означає, що необхідно терміново відмінити прийом ГК (Karangizi et al., 2019). Поступова відміна ГК проводиться тим пацієнтам, які їх приймали дозою >40 мг/добу понад 1 тиждень або у вечірній час; будь-якою дозою понад 3 тиж; короткими курсами протягом 1 року після відміни таблетованих ГК (при довготривалому прийомі); мають фактори ризику розвитку НН. Дозу знижують швидко до 7,5 мг/добу, а згодом – дуже повільно до повної відміни. Гідрокортизон може використовуватись як альтернативний препарат, якщо немає потреби приймати преднізолон або МП і є ризик розвитку НН.

Підготувала **Христина Восьняло**

ЗВІЛЬНИСЬ ВІД КАПКАНА БОЛЮ*

- ✓ **Ефективна**
терапія подагри
- ✓ **Пригнічення**
утворення
сечової кислоти
- ✓ **Європейська** якість,
українська ціна**



ЕФСТАТ. Р.П. UA/17530/01/01; UA/17530/01/02

Склад: діюча речовина: febuxostat; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Фебуксостат. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Для дозування 80 мг та 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. Для дозування 120 мг. Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП). Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їди. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців. Синдром лізису пухлини (СЛП). Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. Застосовують перорально, незалежно від вживання їди. Застосування Ефстату слід розпочинати за два дні до початку цитотоксичної терапії і продовжувати щонайменше 7 днів, однак прийом лікарського засобу можна продовжити до 9 днів відповідно до тривалості хіміотерапії та клінічної оцінки. **Спосіб застосування.** Застосовують перорально незалежно від прийому їди. Діти. Застосування фебуксостату пацієнтам віком до 18 років не показано через відсутність досвіду його застосування в педіатрії. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, які застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції були у більшості випадків, легкого та середнього ступеня тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування. Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Дженефарм СА. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 18 км Мерезонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

** Лікарський засіб виробляється на виробничій площадці у ЄС.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

Складний пацієнт із подагрою, або Як не померти від цієї недуги

14 травня в онлайн-форматі відбувся майстер-клас «Медикаментозна резистентність у лікуванні тяжких форм артритів». У рамках заходу прозвучали доповіді щодо призначення біосимілярів, обраних аспектів діагностики артритів, лікування сполученої із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) гіперурикемії (ГУ) тощо.



Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Сміян представила доповідь, присвячену лікуванню складних пацієнтів із подагрою.

Відповідно до національного класифікатора хвороб НК 025:2019, зазначене захворювання належить до рубрики «Артропатії»; класифікується на ідіопатичне, що зумовлене свинцем, спричинене лікарськими засобами, неуточнене, а також може виникнути й інша вторинна подагра. Водночас виокремлюють подагру, асоційовану з порушенням функції нирок. Своєю чергою, ГУ як порушення пуринового обміну за відсутності артриту та тофусів належить до рубрики «Ендокринологія».

Подагричний артрит – це не просто накопичення уратів у суглобі. Патогенез цього захворювання передбачає запуск складного запального каскаду за участю прозапальних медіаторів, наприклад інтерлейкіну-1 β , що сприяє кристалізації солей. При ушкодженні тканин за умови нападу подагри відбувається синтез ще більшої кількості сечової кислоти (СК), що сприяє залученню до процесу нових моноцитів, які й виділяють інтерлейкін-1 β , змінюючи імунну відповідь і зумовлюючи схильність до низки супутніх хвороб.

Хворих на подагру умовно можна розподілити на осіб із хорошими перспективами (без коморбідних станів, із поодинокими невеликими тофусами та незначною ГУ) та складних пацієнтів (з ожирінням, артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, високим рівнем СК у сироватці крові, множинними тофусами). Показано, що тофуси спричиняють ерозії кісток при подагрі як у зв'язку з безпосередніми несприятливими ефектами кристалів СК, так і через хронічне запалення м'яких тканин. Хворим із тофусами навіть за відсутності коморбідних станів зазвичай властива низька якість життя (Sapsford M. et al., 2017).

Головним елементом прогресування подагричної ерозії кісток є діяльність остеокластів; їх активація за умови подагри опосередковується інгібуванням остеопротегерину, що запобігає диференціації цих клітин. Клітини, що містяться всередині й навколо тофусу (макрофаги, опасисті та плазматичні клітини), сприяють вивільненню прозапальних цитокінів і споріднених сполук (інтерлейкінів-1 та -1 β , простагландину E2, циклооксигенази-2, фактора некрозу пухлини), котрі посилюють остеокластогенез. І навпаки, гістологічні дослідження демонструють, що в ділянках накопичення кристалів СК спостерігається мала кількість остеобластів, тобто при тофусній подагрі порушуються репаративні процеси (Martinton F. et al., 2006).

Відповідно до даних сучасної літератури, на ранніх стадіях кристали СК найкраще візуалізуються при ультразвуковому дослідженні чи дихоенергетичній комп'ютерній томографії (КТ). Своєю чергою, магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу чітко побачити синовіти та запальні зміни (Hayashi R. et al., 2017). Описані випадки тофусного артриту з наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, тому для диференційної діагностики можуть бути доцільними ретельна оцінка анамнезу (з'ясування сімейного анамнезу подагри, зловживання алкоголем, попереднє застосування діуретиків тощо), виявлення кристалів СК у синовіальній рідині та тофусі, застосування візуалізаційних досліджень, зокрема КТ. Іншим складним для діагностики варіантом може бути подагра, що мімікрує під спондилоартрит. У таких випадках інформативним є гістохімічне або імуногістологічне дослідження. Співіснування подагри й анкілозівного спондиліту чи ревматоїдного артриту є досить рідкісним, тому слід бути обережним при встановленні такого діагнозу.

При подагрі ерозії кісток переважно уражають нижні кінцівки. Локалізація ерозій може бути внутрішньосуглобовою, параартикулярною та віддаленою від суглобів. Диференційної діагностики між подагрою, що імітує ревматоїдний артрит, і ревматоїдним артритом потребують пацієнти з такими ознаками: відсутність ранкової скруті, ураження проксимальних міжфалангових і променезап'ясткових суглобів, зниження щільності кісткової тканини, ерозії та кісти епіфізів, наявність маргінальних ерозій, збереження міжсуглобової щільності. Підшкірні вузли наявні в третини пацієнтів із ревматоїдним артритом (практично всі ці хворі є серопозитивними). У пацієнта з вузликами та відсутнім ревматоїдним фактором необхідно виключити подагру.

Цікаво, що при подагрі ерозії кісток співіснують із новими кістковими утвореннями (шпори, остефіти тощо). Ймовірно, цей процес є ремоделюванням тканин у відповідь на тофуси й ерозивні зміни.

Для усунення гострих нападів подагричного артриту застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), колхіцин і глюкокортикостероїди (ГК). Відповідно до рекомендацій Американської колегії ревматологів (ACR, 2020), слід віддавати перевагу низьким дозам колхіцину, оскільки ефективність високих і низьких доз приблизно однакова, а ризик побічних ефектів є дозозалежним. Цільовий рівень СК відповідно до цих рекомендацій становить 360 мкмоль/л. За наявності тофусів Європейською протиревматичною лігою (EULAR) рекомендовано зменшувати СК до ще нижчого рівня – 300 мкмоль/л. Препарат вибору для уратознижувальної терапії (УЗТ) – алопуринол. Першу лінію медикаментозної профілактики нападів представляє колхіцин, а як альтернатива призначаються НПЗП або ГК; тривалість профілактики має становити 6 міс або 3 міс після досягнення цільового рівня СК.

Колхіцин найефективніший у першу добу гострого нападу подагри. Хоча цей препарат має потужну протизапальну дію, йому властивий вузький терапевтичний індекс. Дозозалежні токсичні явища, що виникають на тлі лікування колхіцином, включають діарею, нудоту, блювання та мієлосупресію.

Лікування ГК може зумовити несприятливі метаболічні наслідки, критичні для хворих із ССЗ. Зокрема, гострими побічними явищами внаслідок застосування препаратів цієї групи є артеріальна гіпертензія й інсулінорезистентність, а тривалий їх прийом може спричинити центральне ожиріння та дисліпідемію. Патогенетичним підґрунтям цих ефектів є збільшення внутрішньосудинного об'єму, звуження судин, дисфункція ендотелію та міокарда. Аналіз даних 50 656 пацієнтів виявив, що хоча б один прийом ГК протягом минулих 3 міс був пов'язаний зі зростанням кардіо- та цереброваскулярного ризику. Особливо виразне збільшення ймовірності ССЗ на тлі прийому ГК відзначається при перевищенні дози преднізолону 7,5 мг/добу (Mouradjian T. et al., 2020).

Що стосується НПЗП, то Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) зобов'язало виробників розмішувати на упаковках препаратів цієї групи позначку про те, що зазначені засоби можуть збільшити ризик фатальних серцево-судинних подій; ця норма застосовується щодо як селективних, так і неселективних НПЗП. У разі серцевої недостатності (СН) також бажано уникати НПЗП, оскільки потенціал накопичення рідини, резистентність до сечогінних засобів і посилене звуження судин під їх дією здатні посилити чи навіть спричинити такий патологічний стан (в одному з метааналізів було виявлено дворазове збільшення ризику СН за умови прийому НПЗП). Небезпечними в цьому контексті є навіть короткотривалі курси лікування НПЗП (Mouradjian T. et al., 2020). У рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту (OARSI, 2019) зазначено, що пацієнтам із супутніми ССЗ слід уникати усіх НПЗП. Це обґрунтовує доцільність вибору колхіцину (не НПЗП) у хворих із коморбідними хворобами серця та судин.

За наявності протипоказань до колхіцину чи в разі неуспішного лікування впродовж 36 год пацієнтам із ССЗ як друга лінія терапії призначаються ГК. Внутрішньосуглобову терапію стероїдними гормонами доцільно застосовувати за умови моноартикулярного ураження для мінімізації системного впливу ГК і несприятливих наслідків. Пероральна терапія ГК має характеризуватися обмеженою тривалістю (3-5 днів) і дозою (30-35 мг/добу), оскільки короткі курси ГК не погіршують перебіг СН (Mouradjian T. et al., 2020). Утім, пацієнти з таким станом, що лікуються ГК, повинні моніторувати масу тіла та повідомляти лікаря в разі збільшення ваги під час лікування чи впродовж кількох днів після його завершення.

Що стосується нових препаратів для лікування подагри (канакінумаб, анакінра), то немає доказів, що вони можуть погіршувати перебіг або прогноз ССЗ. Однак, зважаючи на їх значну вартість, підвищений ризик інфекцій і відносно невеликі клінічні переваги, ці препарати не є практичними для рутинного використання.

Цьогоріч опубліковано консенсус Інтегрованої академії діабету й ендокринології щодо ведення пацієнтів з асимптоматичною ГУ. Згідно з цим документом обстежувати хворого на ГУ слід у таких випадках: анамнез гострого типового моноартриту, анамнез хронічної подагри чи наявність тофусів, сечокам'яна хвороба (СКХ), наявність злоякісних утворень (особливо під час хіміотерапії), прийом препаратів, які здатні спричинити ГУ (тіазидні діуретики, малі дози аспірину), хронічні хвороби нирок, ССЗ, метаболічний синдром. Забір крові слід робити вранці натще, уникаючи вживання алкоголю, наркотиків, куріння й енергійних фізичних вправ напередодні ввечері (Valsaraj R. et al., 2020).

Пацієнтам із ССЗ і ГУ рекомендовано розпочати УЗТ; вона також доцільна в осіб із хронічною хворобою нирок. Порівняння із алопуринолом кращим вибором є фебуксостат, оскільки алопуринол може потребувати модифікації дози та здатен спричинити низку серйозних побічних ефектів. За нормальної

функції нирок можливе застосування алопуринолу дозою 50-100 мг/добу. Пацієнтам із хронічною хворобою нирок як перша лінія терапії рекомендується фебуксостат. Розпочинати слід із дози 40 мг/добу, поступово титруючи її до досягнення цільового рівня СК (≈ 360 мкмоль/л). Необхідно уникати зниження концентрації СК <180 мкмоль/л протягом тривалого часу (Valsaraj R. et al., 2020).

На протипагу процитованим вище рекомендаціям, ACR умовно виступає проти УЗТ щодо пацієнтів із безсимптомною ГУ у зв'язку з фінансовою недоцільністю. Ініціювати УЗТ суворо рекомендовано хворим на подагру з будь-якою з наведених ознак: ≥ 1 підшкірного тофусу, наявність типових рентгенологічних ознак ураження кісток, часті напади подагричного артриту (≥ 2 р/рік). Розпочинати УЗТ умовно рекомендовано пацієнтам, у яких відбувся >1 напад, але сумарно <2 на рік, і умовно не рекомендовано особам, у яких стався 1 напад подагри. Винятком є пацієнти із середньотяжкою та тяжкою стадіями хронічної хвороби нирок (≥ 3) і СКХ (Fitzgerald D. et al., 2020).

Хворим, які підлягають монотерапії інгібіторами ксантиноксидази в максимально допустимій дозі, проте не досягли цільових показників СК та/або мають часті подагричні напади, та/або не відзначають розсмоктування тофусів, умовно рекомендовано перейти на альтернативний препарат тієї самої групи. Така тактика має переваги над додаванням урикозуричних препаратів (Fitzgerald D. et al., 2020).

Таким альтернативним препаратом є фебуксостат. Цей медикament не лише знижує частоту загострень, а й зменшує синовіти за даними MPT (Dalbeth N. et al., 2017). M. Shen і співавт. (2018) ретроспективно проаналізували ефективність і безпеку застосування фебуксостату в пацієнтів із подагрою й низьким умістом СК у сироватці крові. Через 1 рік терапії об'єм тофусів у середньому знизився на 62,8%, а концентрація СК – на 34,8%; водночас знизився креатинін сироватки (зі $162,5 \pm 9,2$ мкмоль/л до $131,4 \pm 11,0$ мкмоль/л). Через 2 міс після початку лікування почала зменшуватися кількість нападів, а через рік напади не відзначалися взагалі. Автори дійшли висновку, що фебуксостат має виражену уратознижувальну дію, котра супроводжується регресом тофусів і покращенням функції нирок.

Єдиними модифікованими факторами, що можуть спровокувати виникнення СКХ у пацієнта з подагрою, є ожиріння та застосування тіазидних діуретиків. Алопуринол не здатен запобігти розвитку СКХ, тоді як фебуксостат притаманна така властивість.

Для пацієнта з подагрою, ішемічною хворобою серця та СН препаратом першої лінії є алопуринол. Також може успішно застосовуватися пробенецид (як у вигляді монотерапії, так і в комплексі з алопуринолом). Потенційна можливість підвищеного ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу СН обмежує застосування фебуксостату та пеглотикази для тривалої УЗТ. Утім, серед 99 600 пацієнтів похилого віку, котрі взяли участь у програмі Medicare, ризик ССЗ (у тому числі інфаркту міокарда, появи/загострення СН) у групах фебуксостату й алопуринолу не відрізнявся. Оскільки деякі рекомендації щодо УЗТ мають умовний характер, слід обов'язково обговорювати всі рішення з пацієнтами (Zhang M. et al., 2017).

На фармацевтичному ринку України фебуксостат представлений препаратом Ефстат (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Ефстат є генеричним лікарським засобом із доведеною біоеквівалентністю референсному фебуксостату. Перевагами Ефстату є ефективна терапія подагри, пригнічення синтезу СК і європейська якість у комплексі з відносно невисокою вартістю. Загалом вартість фебуксостату перевищує вартість алопуринолу, проте ретельний фармакоеконічний аналіз продемонстрував, що застосування фебуксостату є фінансово вигіднішим. П'ятирічний додатковий коефіцієнт рентабельності становив 5377 дол. США на одного пацієнта, що досягає цільового рівня СК. Причинами цього є ефективніша профілактика загострень, зниження показників смерті, запобігання виникненню та прогресуванню хронічної хвороби нирок.

Наприкінці доповіді професор С.І. Сміян нагадала, що рівень СК можуть підвищувати такі препарати кардіоваскулярного спрямування, як аспірин у низьких дозах і гідрохлортіазид (Salem B. et al., 2017). Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл, еналаприл), навпаки, здатні зменшувати урикемію, посилюючи виведення СК нирками. Аналогічний ефект властивий блокаторам рецепторів ангіотензину II, зокрема лозартану. β -блокатори підвищують концентрацію СК у крові, проте механізм цього ефекту точно не встановлений. СК також тимчасово зростає внаслідок застосування радіоконтрастних препаратів (Salem B. et al., 2017). Наявні дані, що амлодипін здатен знижувати СК, тому може успішно застосовуватися щодо хворих із подагрою й артеріальною гіпертензією (Juraschek S. et al., 2020). У рекомендаціях ACR (2020) наведена умовна пропозиція замінити у хворих на подагру гідрохлортіазид на альтернативний антигіпертензивний засіб, а також зазначена умовна порада не припиняти вживати низькодозові аспірини чи замінювати статини на фенофібрат.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Виготовлення ліків у аптеках: індивідуальний підхід із віковими традиціями

Виготовлення ліків у аптеках із давніх часів є невід'ємною частиною фармацевтичної практики. Як і в Україні, певний час у зарубіжних країнах воно втрачало свою популярність, однак нині ця практика досить успішно розвивається. І фармацевти, і лікарі більшості країн основною причиною збереження аптечного виготовлення лікарських засобів (ЛЗ) та їх використання в медичній практиці вважають дотримання належних стандартів фармацевтичної опіки та слідування сучасній концепції «персональних ліків».

Незважаючи на високі темпи розвитку промислового виробництва ЛЗ, є ситуації, коли вони не здатні повністю забезпечити потреби окремого пацієнта. У таких випадках і приходиться на допомогу аптечне виготовлення. Основними причинами необхідності в таких ЛЗ є низка їхніх переваг, які відзначають у різних країнах насамперед лікарі, а потім пацієнти.

Найпоширенішою причиною призначень ЛЗ аптечного виготовлення є можливість надання препаратів у лікарській формі (ЛФ) та дозуванні, що відсутні на фармацевтичному ринку, але необхідні для конкретного пацієнта. Виробники ЛЗ не зацікавлені у випуску невеликих серій необхідної ЛФ або ЛЗ із необхідним дозуванням, оскільки це не принесе економічної вигоди [19]. Найчастіше така проблема виникає при виборі терапії для дітей і людей похилого віку [2, 6, 11, 15, 18]. Це відзначають лікарі та фармацевти Данії [4], Іспанії [22], Австрії [8], Йорданії [1], Австралії [13, 24], Канади [19] і країн Африки [7]. Прикладами таких ЛФ в Україні є розчини для внутрішньовенного введення новонародженим [28]. До них належать розчини глюкози 5, 10 і 25%, які готуються без стабілізатора. Замінити їх на ЛЗ промислового виробництва неможливо, оскільки останні мають інший рівень рН. Немає заводського аналога в 0,5% розчину калію йодиду, 1% розчину кислоти глютамінової та хлористоводневої тощо.

Крім того, більшість ЛЗ промислового виробництва призначені для лікування дітей віком понад 12 років, тоді як молодшим дітям, особливо недоношеним і немовлятам, можуть знадобитися надзвичайно малі дози активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) того чи іншого ЛЗ. В умовах аптеки може бути виготовлена ЛФ із необхідним дозуванням шляхом розтирання таблеток або відкриття капсул із подальшим їх розчиненням або виготовленням порошків із додаванням лактози [6, 29]. У педіатричній практиці найзручнішою формою для застосування є розчин. Для вирішення цього питання за кордоном навіть є спеціально розроблені розчинники з різними смаками для приготування розчинів або суспензій під загальною назвою Ora-products. Випускаються також розчинники, що не містять цукру. Вони зареєстровані на ринках Європи [20], Австралії [13] та США [17].

Найбільша частка ліків промисловістю випускається у вигляді таблеток або капсул, однак багато з них не задовольняють пацієнтів за силою дії чи видом ЛФ. Лікар інколи може прописати пацієнту приймати частину таблетки (за умови відсутності необхідного дозування на ринку). Такі випадки трапляються, наприклад, у кардіології, гастроентерології та неврології. Проте розділення таблетки на частини в домашніх умовах може призвести до неточності дозування та коливання діючої речовини в крові пацієнта зі зниженням ефективності терапії [29, 30].

Перевагами виготовлення ЛФ в аптеці є можливість не лише відпустити порошки чи розчини з точним дозуванням діючих компонентів, а і включити необхідний АФІ в будь-яку ЛФ, наприклад крем, очні краплі, назальний спрей, супозиторії [6-8, 19, 22]. У разі застосування препаратів місцевої дії, лікар може рекомендувати виготовлення певного ЛЗ

у формі мазі, гелю чи лосьйону, оскільки кожна може мати різний характер дії [6].

Ще однією перевагою аптечного виготовлення ЛЗ є можливість комбінування. За прописом лікаря провізор (фармацевт) може виготовити ЛЗ із різними АФІ, котрі необхідні одному пацієнту, що дасть змогу скоротити кількість ЛЗ, які він приймає [6]. Цей підхід може використовуватися, наприклад, для пацієнтів із супутніми захворюваннями [22]. Можливість комбінування різних за спрямованістю дії АФІ особливо важлива в дерматології, де виготовлення ліків в умовах аптеки дає можливість використовувати специфічну дозу й поєднання АФІ, котрі проявляють синергічну дію, та здійснити вибір оптимальної основи [22, 24].

Можливість вилучення компонента, що спричиняє алергію в пацієнта, є ще однією причиною використання саме ЛЗ аптечного виготовлення. ЛЗ промислового виробництва містять у своєму складі допоміжні речовини (барвники, консерванти, стабілізатори тощо). Хоча вони є інертними, деякі пацієнти можуть мати на них алергію чи непереносимість [9, 18, 27, 29, 30]. Така проблема відзначається лікарями США [6], Данії [4], Іспанії [22], Австралії [24], країн Африки [7] та ін. Пацієнти можуть мати непереносимість лактози, глютену, кукурудзяного крохмалю тощо. За відсутності альтернативи серед ЛЗ промислового виробництва в аптеці може бути виготовлений ЛЗ без додавання небажаного компонента. Наявність допоміжних речовин у складі ЛЗ промислового виробництва гостро стоїть і в дерматології, де будь-який додатковий компонент може спричинити розвиток побічних реакцій і погіршення перебігу хвороби [29].

Для ЛЗ, які використовуються в педіатрії, важливим фактором є їхній смак. ЛЗ аптечного виготовлення завжди можуть запропонувати альтернативу [6]. Знову-таки ЛЗ для введення новонародженим, виготовлені в аптеці, не мають стабілізаторів або консервантів на відміну від ЛЗ промислового виробництва [28].

Дуже важливу роль аптечне виготовлення відіграє в разі дефіциту препарату на ринку, наприклад, після закінчення терміну реєстрації [5, 24]. Ще критичнішими є випадки, коли пацієнту потрібен препарат, виробництво котрого фармацевтична компанія припинила через відсутність прибутку [2, 6, 22]. Також може знадобитися ЛЗ, який відсутній на ринку конкретної країни, але зареєстрований в інших країнах [24].

В аптеці може бути виготовлений ЛЗ, який має короткий термін придатності [19, 22, 24], що економічно невигідно промисловості. Успішно розвивається напрям біоідентичної заміни гормонів шляхом виготовлення в аптеці ЛЗ з індивідуальним дозуванням [6, 10]. Ще однією перевагою ЛЗ аптечного виготовлення є низька ціна, котру відзначають і за кордоном [4, 19, 28, 30]. Окрім того, відсутня можливість фальсифікації [27, 28, 30].

Одним із важливих напрямів розвитку аптечного виготовлення є відпуск ЛЗ для хіміотерапії [12, 17, 22]. При їх виготовленні є можливість індивідуального дозування, врахування рН розчину,



Л.П. Савченко



В.А. Георгіянц

вибору оптимального розчинника, оскільки багато АФІ таких ЛЗ є досить нестійкими [17]. До того ж часто виробники випускають такі ЛЗ у вигляді твердих ЛФ, а в аптеці є можливість вибору [12]. В аспекті виготовлення хіміотерапевтичних ЛЗ для лікарень не можна не згадати про «Хемотеку» – перший центр персоналізованої фармації в Україні, розташований у Черкасах [31]. Він поєднав найкращий світовий досвід і постійно працює над своїм розвитком і досягненням нових горизонтів. Спеціалізується «Хемотека» на виготовленні не лише ЛЗ для хіміотерапії з використанням сертифікованих у Європі, США та Японії субстанцій, але й стерильних рентгеноконтрастних розчинів, препаратів для лікування орфанних хвороб тощо. На виробництві чітко дотримуються вимог Належної виробничої практики (GMP) та Управління з контролю якості продуктів харчування та ЛЗ США (FDA). За допомогою онлайн-сервісу на сайті підприємства лікар може розрахувати дозу ЛЗ для конкретного пацієнта, обрати пропис серед запропонованих варіантів і має можливість регулювати терміни та послідовність транспортування в лікувально-профілактичний заклад. «Хемотека» має сучасну лабораторію, оснащена високоточним обладнанням провідних світових виробників. Центр активно займається науково-практичними дослідженнями стосовно розробки нових хіміотерапевтичних ЛЗ, активно співпрацює з лікувально-профілактичними закладами та має грандіозні плани з розширення.

Популярним напрямом виготовлення ЛЗ у Європі є також виготовлення розчинів для парентерального харчування та радіоактивних препаратів із коротким терміном придатності [5, 22], коли виготовлення ЛЗ в аптеці дає змогу врахувати особливості перебігу хвороби. При цьому за кордоном підкреслюють, що такі ЛЗ мають виготовлятися фармацевтом із відповідною освітою та підготовкою й у спеціально обладнаних приміщеннях [24].

Безсумнівно, важливе аптечне виготовлення специфічних ЛЗ [5, 7, 19, 22] для лікування так званих орфанних захворювань. На ринку Європи зареєстровано 144 такі ЛЗ, однак часто дозування, склад ЛЗ промислового виробництва чи їхні ЛФ не підходять пацієнтам. Прикладом таких ЛЗ, які готують в аптеках Європи [5], є розчин силденафілу для перорального застосування в дітей із легеневою артеріальною гіпертензією (Revatio), естрадіол у збільшеній дозі для лікуванні жінок із синдромом Тернера (Progynova), напій із бетаїном (Cystadane), ін'єкції кофеїну цитрату (Peyona), капсули цистеаміну бітартрату (Cystagon, Procysbi) й очні краплі (Cystadrops), ін'єкції ібупрофену (Pedeo), капсули з парааміносаліциловою кислотою (Granupas), капсули з цинку ацетатом (Wilzin).

Цікавим напрямом використання ЛЗ аптечного виготовлення є перша фаза клінічних досліджень і дослідження нових хімічних сполук у невеликих масштабах [3, 12, 24]. Наприклад, всесвітньо відома фірма Pfizer широко використовує такий підхід [3]. Його перевагами є можливість швидкого виготовлення проб, зупинення процесу виготовлення за умови виявлення відхилень, оцінювання складу ЛФ до повної розробки та використання GMP, що запобігає великим витратам. Окрім цього, для виготовлення таких зразків необхідно менше ресурсів, порівняно з використанням GMP. Вони дають змогу легко змінювати дозування ЛЗ.

Розвитку потребує виготовлення в аптеках гомеопатичних ЛЗ. Саме в аптеці можна забезпечити індивідуальний підхід, що є одним із принципів гомеопатії [29], чого не можуть забезпечити гомеопатичні ЛЗ промислового виробництва. З поширенням алергій серед населення на допомогу також може прийти виготовлення ліків у аптеках. Звичайно, промисловість також випускає такі ЛЗ, однак їх повний асортимент поки що не забезпечений.

Аптечне виготовлення ЛЗ підтримує FDA. На думку спеціалістів, виготовлення ліків в умовах аптеки важливе для пацієнтів, які мають алергію на один із компонентів наявного ЛЗ промислового виробництва, за необхідності вилучення зі складу ЛЗ одного з компонентів, для людей похилого віку та дітей, які не можуть проковтнути таблетку чи капсулу й потребують ЛЗ у формі рідини, що відсутня на ринку [9].

Різноманітні дослідження, проведені за кордоном, свідчать, що серед лікарів найчастіше ЛЗ аптечного виготовлення виписують дерматологи та педіатри. Переважають такі призначення в Данії [4], Йорданії [1], Португалії [21], Україні [30]. Серед інших лікарів у Йорданії трапляються рецепти від оториноларинголога, гастроентеролога, радіолога та ін. [1]. Цікаво, що в Йорданії термін придатності ЛЗ встановлює лікар, базуючись на власних знаннях. В Індонезії близько 30% рецептів виписують сімейні лікарі. Серед інших є рецепти від педіатрів, дерматологів, фтизіатрів і невропатологів [16]. Досить поширеним напрямом розвитку аптечного виготовлення є хіміотерапевтичні ЛЗ та ЛЗ для парентерального харчування [23].

Серед основних причин, через які аптеки не займаються виготовленням, називають відсутність рецептів від лікарів. Та сама причина відзначається в опитуваннях фармацевтів у США [19]. Серед лікарів у США основною причиною, через яку вони не виписують ЛЗ аптечного виготовлення, є недостатня обізнаність у цих продуктах, однак вони не проти розширити свої знання в цій галузі.

Хотілося би навести ще декілька прикладів виробничих аптек, які успішно працюють в Україні. Із 2011 року виготовленням ліків займається ТОВ «Аптеки медичної академії» [26]. Безпосередньо виготовлення відбувається в аптеці, розташованій у м. Кривий Ріг, а готові ЛЗ транспортуються в аптеки Дніпра, Кам'янського, Новомосковського, Павлограда. Асортимент ЛФ досить широкий і постійно оновлюється. Є в ньому антисептичні розчини для зовнішнього застосування, очні краплі, мазі та присипки антибактеріальної та протипаразитарної дії, мазі та краплі, що застосовуються в ЛОР-практиці, розчини для електрофорезу, розчини й порошки для внутрішнього застосування, мазь від мозолів, суспензії. Користуються популярністю мікстура заспокійлива, молочко Відаля, мазь дефлагілова й суспензія від стоматиту. Крім цього, успішно продаються косметичні засоби власного виготовлення: масло для кутикули, відбілювальна маска, відбілювальний і антивугровий лосьйони, розчин для пілінгу, різноманітні засоби для очищення шкіри.

Із 2014 року активно відроджує практику виготовлення ЛЗ аптечна мережа «Істок-Плюс» [14]. Як і в ТОВ «Аптеки медичної академії», виготовлення відбувається в одній з аптек мережі, а вже готові ЛЗ передають у філіали. Серед ЛЗ, які є в асортименті, користуються попитом антисептики для шкіри та слизових оболонок, готує аптека супозиторії та мазі для ректального застосування, порошки, мазі, мікстури та краплі для лікування грипу й гострої респіраторної вірусної інфекції, різноманітні мазі для лікування дерматологічних захворювань (мазь Вількінсона, іхтіолова 20%, мазь від пролежнів, із прополісом, настоякою календули та ін.), заспокійливі мікстури (Павлова, Равкіна, Кватера, Мільдера, Мільмана), ЛЗ для лікування алергічних захворювань (наприклад, мазі в ніс з адреналіном і протарголом), мазі та розчини протигрибкової дії, розчини для електрофорезу, ЛЗ для пом'якшення болю в м'язах і суглобах, ЛЗ для дітей (кропова вода, присипка, заспокійлива мікстура

та розтирання від кашлю для дітей), бовтанки для лікування стоматологічних захворювань і мазі та розчини для догляду за шкірою стоп. Широкий асортиментом представлені косметичні засоби: різноманітні маски, гелі та креми для обличчя й тіла; сироватка для обличчя, різноманітні антисептики, бальзам для губ, різноманітні за складом бовтанки для шкіри обличчя, гідролати, скраби, кондиціонери та шампуні для волосся, креми для рук, маска для тіла тощо.

Яскравим прикладом успішного розвитку виготовлення ліків із нуля є аптека «Леда» в Харкові [25]. У 2012 році вона здобула перемогу в щорічному конкурсі фармацевтичної галузі України «Панацея», і це не дивно. Керівництво аптеки займається постійним її розвитком, цікавиться новинками та купує нове сучасне обладнання для виготовлення ЛЗ. В асортименті представлені різноманітні ЛЗ для лікування дерматологічних захворювань (бовтанки, емульсії, мазі), супозиторії, присипки та креми для дітей; капсули від головного болю та застуди; заспокійливі мікстури; мікстура від кашлю; мазі від геморою, діатезу, пролежнів, псоріазу, мозолів, виразок, екземи; назальні краплі, спреї та мазі; супозиторії від геморою та простатиту тощо. «Леда» пишається широким асортиментом органічної косметики власного виробництва, що сміливо можна порівняти з промисловими масштабами. Випускають в аптеці засоби для догляду за волоссям, обличчям, тілом.

Окрім виготовлення ЛЗ, усі аптеки тісно співпрацюють із Національним фармацевтичним університетом. Вони беруть активну участь в оновленні стандартів щодо законодавчого регулювання їхньої діяльності, підтримують їх упровадження, ініціюють проведення наукових досліджень із вивчення стабільності ЛЗ, які готуються про запас, консультуються з питань виготовлення та валідації технологічного процесу. Отже, ЛЗ аптечного виготовлення є допомогою лікарю в його повсякденній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.



Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com



повна версія всіх номерів
 Медичної газети «Здоров'я України»:
 загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Кристалурія в практиці сімейного лікаря

Кристалурія може бути проявом сечокам'яної хвороби (СКХ), а також наслідком неправильного харчування, недотримання водного режиму, тривалого прийому певних медикаментів. За наявності цього захворювання для діагностики обмінних нефропатій можуть використовуватися нові біомаркери, зокрема уромодулін і ванін-1. Першочерговими заходами в разі кристалурії є модифікація способу життя та фітонірингова терапія.



С.В. Кушніренко

За даними різних авторів, поширеність СКХ становить 1-20%. Навіть у країнах із високим рівнем життя (Швеція, Канада, США) на уролітіаз страждає приблизно кожен десятий мешканець. У деяких державах захворюваність на СКХ за останні 20 років зросла на 37%. Серед пацієнтів із СКХ співвідношення чоловіків і жінок визначається на рівні 3:1; найчастіше хвороба розвивається у віковому періоді 35-50 років. У зв'язку з високою поширеністю СКХ актуальності набуває метафілактика – запобігання рецидивному утворенню каменів у сечових шляхах у комплексі з ренопротекцією.

Фактори ризику

У рекомендаціях Європейської асоціації урологів (2020) виокремлюють такі фактори ризику каменеутворення: загальні (розвиток хвороби в ранньому віці (дитинство та підлітковий період), сімейний анамнез СКХ, уміст брушиту, сечової кислоти й уратів у складі конкрементів, інфекційні конкременти, єдина нирка) та фактори довкілля (спекотний клімат у місці проживання, хронічний вплив свинцю та кадмію). Медикаментами, що спричиняють

розвиток уролітіазу, є препарати кальцію та вітаміну D, ацетазоламід, аскорбінова кислота в мегадозах (>4 г/добу), сульфаніламід, тріматерен, індинавір. З утворенням конкрементів також асоціюється низка анатомічних особливостей, зокрема медулярна губчаста нирка, обструкція чашково-мискової системи, дивертикули та кисти, стриктури сечоводів, підковоподібна нирка, уретероцеле. Окремо розрізняють генетично детерміноване утворення сечових каменів, зокрема при цистинурії (типи А, В та АВ), первинній гіпероксалурії, ксантинурії, синдромі Леша-Ніхана, нирковому тубулярному ацидозі 1 типу, муковісцидозі. Формування конкрементів може бути пов'язане з гіперпаратиреозом, метаболічним синдромом, полікістозом нирок, нефрокальцинозом, хворобами травної системи й операціями гастроентерологічного профілю (резекція кишечника, баріатричні операції, хвороба Крона, мальабсорбція), саркоїдозом, ушкодженням спинного мозку, нейрогенним сечовим міхуром.

Передумовою утворення каменів різних видів є рН сечі. Оксалатні камені утворюються за рН 6,0, фосфатні – за 6,5, магній-амоній-фосфатні – за 7,0, натомість органічні камені, наприклад уратні, – за рН 5,5-6,0.

Діагностичні дослідження

При зверненні хворого з наявністю будь-яких солей у загальному аналізі сечі та вираженим больовим синдромом слід обов'язково провести ультразвукове дослідження (УЗД), оскільки для виявлення СКХ із конкрементами ≥ 5 мм цей діагностичний метод має чутливість і специфічність майже 95%. Основним критерієм диференціації між скупченням солей і конкрементом є наявність акустичної тіні, виявлення котрої є ознакою конкремента. У разі виявлення конкрементів необхідно направити хворого до спеціалізованого відділення ендурології з літотрипсією. В амбулаторних умовах доцільним є проведення т. зв. аналізу транспорту солей, тобто визначення низки показників венозної крові, взятої натще, та добової сечі. До переліку цих показників входять рН, уміст кальцію та фосфору, сечової кислоти, оксалатів (лише для сечі).

Гіперурикемія та подагра асоціюються з багатьма патологічними станами, в т. ч. з ожирінням, метаболічним синдромом, хронічним коронарним синдромом, мієлопроліферативними захворюваннями. Сечова кислота є головним тригерним чинником кардіоренального метаболічного синдрому та незалежним фактором розвитку виникнення хронічної хвороби нирок, тому за наявності уратів у сечі обов'язково потрібно ретельно зібрати дані сімейного анамнезу та провести огляд для виявлення тофусів – мікро- та макродепозитів кристалів урату натрію в тканинах чи органах. Ураження нирок під дією сечової кислоти може мати перебіг у вигляді гострої сечокиислої нефропатії, уратного нефролітіазу, хронічного уратного тубулоінтерстиційного нефриту, губчастої нирки.

Терапевтична тактика

Що стосується тактики ведення хворих на гіперурикемію, то насамперед слід надати рекомендації щодо модифікації способу життя (зниження ваги; відмова від алкоголю та підсолоджених напоїв, м'яса, особливо субпродуктів, морепродуктів; підвищення фізичної активності) (Європейська противревматична ліга, 2016). Продуктами, що можуть допомогти в зниженні рівня сечової кислоти, є ананаси, перець чилі, куркума, імбир, лимони, крес-салат, вишневий сік. Цікаво, що в курців ризик загострення та виникнення подагри менший, аніж у некурців.

За якого рівня сечової кислоти слід призначати уратознижувальну терапію? Існують такі три порогові значення: урологічне (380 мкмоль/л), ревматологічне (480 мкмоль/л) та значення для безсимптомної гіперурикемії (540 мкмоль/л). Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (2020), за наявності гіперурикозурії та гіперурикемії >380 мкмоль/л слід призначати лужний цитрат (9-12 г/добу) й алопуринол (100-300 мг/добу) чи фебуксостат 90-120 мг/добу. При гіперурикозурії >4 ммоль/добу рекомендовано призначати лужний цитрат (9-12 г/добу) чи бікарбонат натрію 1,5 г 3 р/добу та/або алопуринол 100 г/добу. Певна урикозурична дія властива таким препаратам, як амлодипін, аторвастатин, феніфібрат, лозартан,

ірбесартан, однак ці медикаменти чинять лише невеликий додатковий вплив.

Чудову урикозуричну дію має фітоніринговий лікарський засіб Канефрон® Н («Біонорика СЕ», Німеччина), котрому властива низка сприятливих ефектів (табл.).

Таблиця. Ефекти складників препарату Канефрон® Н			
Ефект	Трава золототисячника	Корінь любистку	Листя розмарину
Діуретичний	+	+	+
Спазмолітичний	+	+	+
Протизапальний	+	-	+
Антибактеріальний	+	+	+
Нефропротекторний	+	-	+

Канефрон® Н впливає на неспецифічні фактори каменеутворення, зокрема знижує насиченість сечі кристалоутворювальними речовинами (оксалатами, сечовою кислотою); підвищує екскрецію природних інгібіторів кристалізації (іонів магнію); протидіє вторинним чинникам каменеутворення (чинить протимікробний ефект щодо багатьох уропатогенів, підвищує добовий діурез, підтримує рН сечі в межах 6,2-6,35). Профілактична дія Канефрону Н на кристалізацію сечі підтверджена як in vitro, так й in vivo.

Важливо, що Канефрон® Н запобігає рецидивам уролітіазу, а це обґрунтовує доцільність його призначення при СКХ незалежно від типу конкрементів (урати, фосфати, оксалати). Канефрон® Н рекомендується застосовувати як для підвищення ефективності процедур видалення конкрементів, так і для метафілактики повторного каменеутворення, а також для тривалої терапії та запобігання супутнім захворюванням сечовивідних шляхів.

Отже, при кристалурії слід запропонувати пацієнту відповідну дієту та Канефрон® Н по 2 таблетки 3 р/добу протягом 1-2 міс. Іншими заходами профілактики СКХ є вживання 2,5-3 л рідини на добу (за відсутності протипоказань), рівномірне споживання рідини протягом дня, а також рідин із нейтральним рН, підтримання діурезу в межах 2-2,5 л/добу та питомої ваги сечі <1010 г/л, збалансоване харчування з високим вмістом овочів і клітковини, обмеження вживання солі та білків тваринного походження, уникнення стресових ситуацій, достатнє фізичне навантаження. П'ять основних факторів, які вдвічі знижують ризик утворення конкрементів: підтримання індексу маси тіла в межах норми, вживання достатньої кількості рідини, дотримання DASH-дієти (Dietary Approaches to Stop Hypertension), обмеження медикаментозного кальцію й перевага харчового кальцію та виключення підсолоджених напоїв (Ferraro, 2017). Окрім того, може бути запропоноване санаторно-курортне лікування зі споживанням мінеральних вод («Нафтуса», «Лужанська», «Поляна Квасова»).

Що стосується моніторингу таких пацієнтів, то загальний аналіз сечі слід проводити щомісяця; загальний і біохімічний аналізи крові, визначення кислотного-основного стану та швидкості клубочкової фільтрації – щороку; УЗД – через 1, 3 та 6 міс після видалення конкремента, далі – 1 раз на 6-12 міс.



Нове дослідження III 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, симпозиумах 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 оральні: 100 г крапель містить 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.

*Wagelnhner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатопроцентне дослідження меншої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

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



НОВИНИ FDA

FDA було схвалено першу терапію для лікування гіперактивного сечового міхура в дітей від 2 років

26 травня Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено використання пероральної суспензії VESIcare LS (соліфенацин сукцинат) для лікування нейрогенної гіперактивності детрузора (НГД) у дітей віком ≥ 2 років. Іще 2004 року таблетки VESIcare були схвалені для лікування гіперактивного сечового міхура в пацієнтів віком ≥ 18 років.

«Це перше схвалене FDA лікування НГД у пацієнтів віком від 2 років. Воно передбачає одноразовий щоденний прийом на відміну від поточного стандартного лікування, що потребує введення до 3 р/день», – нагадала виконувач обов'язків директора відділу урології, акушерства та гінекології відділення рідкісних захворювань, педіатрії, урологічної та репродуктивної медицини Центру оцінки й досліджень лікарських засобів FDA Christine Nguyen.

НГД – це дисфункція сечового міхура, що виникає в результаті захворювання чи травми нервової системи; може бути пов'язана зі вродженими дефектами, як-от spina bifida (мієломенінгоцеле), чи набутими станами, котрі спричиняють ушкодження спинного мозку. При НГД спостерігається підвищена активність м'язів стінки сечового міхура зі спорадичними скороченнями, що підвищує тиск у сечовому міхурі та зменшує обсяг сечі, котрий може утримувати сечовий міхур. Якщо НГД не лікувати, підвищений тиск у сечовому міхурі може зумовити ризик ушкодження верхніх сечових шляхів. Окрім того, спонтанні скорочення м'язів сечового міхура можуть спричинити часті позиви та нетримання сечі.

Схвалення VESIcare LS було засновано на даних двох клінічних випробувань за участю 95 пацієнтів. У першому дослідженні взяли участь 17 хворих віком від 2 до 5 років, у другому – 49 пацієнтів віком від 5 до 17 років. Після 24 тиж лікування хворі в кожному дослідженні могли тримати в середньому на 39 і 57 мл відповідно більше сечі, ніж на початку випробування. Водночас в обох дослідженнях спостерігали зниження спонтанних скорочень сечового міхура, тиску в сечовому міхурі та кількості епізодів нетримання.

Найчастішими побічними ефектами VESIcare LS були закреп, сухість у роті й інфекція сечовивідних шляхів. Сонливість і тяжкі алергічні реакції, як-от ангіоневротичний набряк і анафілаксія, також повідомлялися в минулому з активним інгредієнтом соліфенацин сукцинат. FDA зазначає: медичні працівники повинні переконатися, що вони не перевищують рекомендовану початкову дозу VESIcare LS у пацієнтів, які також приймають інгібітори CYP3A4. VESIcare LS протипоказаний хворим із тяжкою печінковою недостатністю, клінічно значущою непрохідністю сечового міхура за відсутності чистої переривчастої катетеризації чи зниженою моторикою шлунково-кишкового тракту, а також пацієнтам із високим ризиком пролонгації сегмента QT.

Схвалення було надано компанії Astellas Pharm.

FDA затверджує новий варіант лікування тяжких менструальних кровотеч, пов'язаних із міомою матки

29 травня FDA затвердило прогестинний комбінований продукт Orlahnn, який складається з капсул елаголіксу, естрадіолу та норетиндрону ацетату, для перорального застосування з метою лікування тяжких менструальних кровотеч, пов'язаних із лейоміомою матки (фібромою) в жінок у передменопаузі.

«Міома матки – це найпоширеніша доброякісна пухлина, що вражає жінок у передменопаузі. Одним із найпоширеніших симптомів міоми є сильна менструальна кровотеча. Хоча на сьогодні доступні хірургічні методи лікування, як-от гістеректомія, частині хворих вони протипоказані. Для лікування тяжких менструальних кровотеч, пов'язаних із фібромою, застосовуються різні нехірургічні методи лікування, але жоден із них не був схвалений FDA спеціально для цього застосування», – повідомила Christine Nguyen.

Orlahnn (елаголікс) – пероральний антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону, котрий згідно з результатами досліджень значно знижував надмірну менструальну кровотечу в жінок із фіброміомою матки. Ефективність застосування препарату Orlahnn була встановлена в двох клінічних випробуваннях, у яких 591 жінка в передменопаузі з тяжкими менструальними кровотечами протягом 6 міс отримувала препарат або плацебо. Сильні менструальні кровотечі на початковому рівні визначалися як такі, що мають принаймні 2 менструальні цикли з понад 80 мл (приблизно третина склянки) менструальної крововтрати (МК). Первинною кінцевою точкою була частка жінок, які досягли обсягу МК < 80 мл в останній місяць і 50% або більше зменшення обсягу МК від початку дослідження (базовий рівень) до останнього місяця. У першому дослідженні 68,5% пацієнток, які отримували Orlahnn, досягли цієї кінцевої точки (порівняно з 8,7% хворих, які отримували плацебо). У другому дослідженні 76,5% пацієнток, які отримували Orlahnn, досягли цієї кінцевої точки (порівняно з 10,5% хворих, які отримували плацебо).

Orlahnn може спричинити втрату кісткової тканини з часом, а втрата в деяких жінок після припинення лікування не може бути повністю відновлена. Оскільки втрата кісткової тканини може збільшити ризик переломів, жінкам не слід приймати Orlahnn понад 24 міс. Медичні працівники можуть рекомендувати сканування щільності кісткової тканини (так зване DXA-сканування) на початку прийому Orlahnn і періодично під час лікування.

Найпоширенішими побічними ефектами препарату Orlahnn були припливи, головний біль, утом та нерегулярні вагінальні кровотечі. В інструкції до Orlahnn зазначено про ризик виникнення судинних подій (інсультів) та/або тромбоемболічних порушень, особливо в жінок із підвищеним ризиком цих подій. Пацієнтки повинні припинити використання Orlahnn у разі виникнення тромбоемболічних подій, інфаркту або інсульту. Orlahnn протипоказаний (не застосовувати за жодних обставин) жінкам з анамнезом або підвищеним ризиком виникнення тромбозу, включаючи жінок віком > 35 років, які курять, або жінок із неконтрольованою гіпертензією. Інші протипоказання включають відомий остеопороз, рак молочної залози натеper або в анамнезі, інший гормонально-чутливий рак, захворювання печінки чи недиагностовані аномальні маткові кровотечі.

Orlahnn не перешкоджає вагітності. Жінки повинні використовувати негормональну контрацепцію під час лікування та протягом 1 тиж після припинення прийому ліків. Orlahnn може затримати виявлення вагітності, оскільки це змінює схеми

менструальної кровотечі, а також здатен підвищувати артеріальний тиск, за яким потрібно стежити жінкам із контрольованою гіпертензією під час лікування препаратом Orlahnn. Пацієнток необхідно попередити про ознаки та симптоми ураження печінки. Хворим рекомендується звертатися до лікаря в разі появи суїцидальних ідей або поведінки, депресії чи її погіршення, тривоги чи інших змін настрою. У пацієнтів, які приймають Orlahnn, може спостерігатися випадіння волосся (алопеція). Існує ризик виникнення алергічної реакції на Orlahnn, оскільки його неактивний інгредієнт, FD&C Yellow No. 5 (тартразин), може спричинити реакції алергічного типу (включаючи бронхіальну астму) в деяких жінок.

Схвалення Orlahnn було надано компанії AbbVie Inc.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

НОВИНИ ВООЗ

Випуск мобільних застосунків WHO Academy та WHO Info

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомляє про початок роботи мобільного застосунку WHO Academy для підтримки працівників охорони здоров'я під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), а також інформаційного застосунку для широкого загалу WHO Info.

WHO Academy дає змогу працівникам сфери охорони здоров'я за допомогою мобільних пристроїв звертатися до об'ємних інформаційних ресурсів ВООЗ щодо теми COVID-19, у т. ч. до найактуальніших рекомендацій, методик, навчальних матеріалів і віртуальних семінарів, що допомагає їм надавати допомогу хворим на COVID-19 і захищати себе. При розробці програми були враховані побажання, висловлені під час проведеного Академією ВООЗ у березні 2020 року опитування 20 тис. працівників сфери охорони здоров'я. Під час опитування $\frac{2}{3}$ респондентів поскаржилися на брак підготовки, особливо в таких галузях, як профілактика інфекцій та інфекційний контроль, ведення пацієнтів, використання засобів індивідуального захисту, охорона та гігієна праці, а також інформування про ризики й роботу з населенням. Переважна більшість респондентів погодилися з тим, що, маючи можливість проходити віртуальне навчання за запитом, вони могли би краще підготуватися до вирішення завдань, які виникають під час боротьби з COVID-19. Застосунок можна безкоштовно завантажити з магазинів застосунків Apple App Store та Google Play Store і використовувати на арабській, китайській, англійській, французькій, російській та іспанській мовах.

Відкриття Академії ВООЗ у Ліоні (Франція) заплановано на травень 2021 року. На основі новітніх технологій та останніх досягнень науки про навчання дорослих цей ультрасучасний центр підвищення кваліфікації забезпечить задоволення потреб у навчанні мільйонів працівників сфери охорони здоров'я, представників директивних органів і співробітників ВООЗ у всьому світі. Додаткову інформацію про Академію ВООЗ можна знайти за адресою <http://academy.who.int>.

ВООЗ також представила застосунок WHO Info, що дасть змогу мільйонам людей стежити в режимі реального часу за останніми новинами та подіями зі своїх мобільних пристроїв. Це повністю оригінальна розробка ВООЗ, яка відрізняється інтуїтивно зрозумілим, призначеним для користувачів, інтерфейсом, а також чітким і наочним оформленням. У розділі програми WHO Info, присвяченому боротьбі з COVID-19, будуть представлені відомості про останні ініціативи та партнерства ВООЗ, а також актуальна інформація про прискорений пошук лікарських засобів і вакцин для протидії хворобі. У застосунку постійно відображаються дані з офіційних джерел ВООЗ про чисельність випадків захворювання на COVID-19 у розбивці за країнами та датами. Застосунок WHO Info можна безкоштовно завантажити з магазинів застосунків Apple App Store та Google Play Store.

Рекордна кількість країн надають дані, що свідчать про тривожні показники резистентності до протимікробних препаратів

Наразі моніторинг стійкості до антибіотиків і передачу відповідних даних здійснює рекордна кількість країн, а це є важливим кроком уперед у глобальній боротьбі з лікарською стійкістю. Проте надані ними дані свідчать про загрозливе зростання кількості бактеріальних інфекцій, які стають дедалі стійкішими до наявних ліків.

Із часу оприлюднення звіту, представленого Глобальною системою епідагляду за стійкістю до протимікробних препаратів (GLASS) у 2018 році, кількість учасників системи значно зросла. Усього лише за 3 роки існування системою здійснюються збір та обробка даних за більш ніж 64 тис. ділянок епідагляду, що охоплюють понад 2 млн пацієнтів із 66 країн світу, тоді як у 2018 році до системи входило 729 ділянок епідагляду у 22 країнах.

Дедалі більше країн також передають дані за нещодавно затвердженим показником УПП у рамках моніторингу досягнення Цілей у галузі сталого розвитку. Високі показники стійкості до протимікробних препаратів, які часто використовуються для лікування поширених інфекцій, як-от інфекції сечовивідних шляхів або деякі форми діареї, вказують на те, що у світі стає менше ефективних способів боротьби з цими захворюваннями. Наприклад, показник стійкості до ципрофлоксацину (протимікробного препарату), котрий часто використовується для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, у 33 країнах, які представили дані, варіює від 8,4 до 92,9%.

ВООЗ стурбована тим, що ця тенденція посилюватиметься в результаті неналежного застосування антибіотиків під час пандемії COVID-19. Наявні дані свідчать про те, що лише невелика частина пацієнтів із COVID-19 потребує антибіотиків для лікування наступних бактеріальних інфекцій. ВООЗ опублікувала настанови, в яких для профілактики COVID-19, лікування пацієнтів із підозрою на COVID-19 і підтвердженою легкою чи помірною тяжкістю формою цієї хвороби не рекомендується застосовувати антибіотики, якщо для цього немає клінічних показань.

Спостерігаються скорочення інвестицій (у т. ч. у приватному секторі) та нестача інноваційних розробок у сфері нових протимікробних препаратів – це фактори, що підривають зусилля щодо боротьби з лікарсько-стійкими інфекціями. На підтримку цих зусиль ВООЗ опублікувала два документи за цільовими параметрами препаратів як настанови з розроблення нових методів лікування поширених стійких бактеріальних інфекцій і створення економічної моделі, що дає змогу розрахувати витрати, ризики та можливу віддачу від інвестицій у розроблення антибактеріальних препаратів.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала Ольга Татаренко

L-аргініну
аспартат – 3000 мг

КОРДОКТОР

У серця є персональний лікар



- Потужний донатор NO¹
- Покращує ендотеліальну функцію²
- Нормалізує ліпідний обмін³
- Максимальна доза аргініну в зручній формі саше⁴

Склад: 15 мл розчину містить: L-аргініну аспартат – 3000 мг. **Допоміжні речовини:** фруктоза, лимонна кислота (E 330), калію сорбат (E 202), ароматизатор натуральний, вода очищена. **Рекомендації до споживання:** добавка дієтична до раціону харчування – додаткове джерело амінокислоти L-аргініну аспартату. Сприяє нормалізації функціонування серцево-судинної, центральної і периферичної нервової систем та загальному зміцненню організму при розумових і фізичних навантаженнях. Має детоксикаційні властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб вживання:** дорослим по 10-15 мл 1-2 рази на добу, після прийому їжі, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 14-21 днів. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Протипоказання:** діти віком до 12 років, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25 °С. **Форма випуску:** по 15 мл в пакетах з комбінованого матеріалу. Не є лікарським засобом. Без ГМО. **Строк придатності:** 2 роки. ТУ У 10.8-41038549:004-2018.

1. Kawano H. et al. (2002). Atherosclerosis, 161(2): 375-380. 2. Czarnecki W. et al. Cardiovascular Research. - 1983. - Vol. 17, Issue 12. - P. 735-739. 3. Maxwell A.J. et al. (2000). Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309-316. 4. Дивитись листок вкладиш.

ТОВ «КСАНТИС ФАРМА»
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд18/24.
Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

L-аргінін — просте вирішення складних проблем

L-аргінін – амінокислота, що задіяна в численних фізіологічних процесах організму людини; вона вважається незамінною для дітей і частково замінною для дорослих. Дефіцит цієї амінокислоти може спричинити катастрофічні наслідки, тоді як корегується він достатньо просто. Цей огляд присвячено ролі L-аргініну в організмі людини, найзручнішим та економічно ефективним шляхам подолання його дефіциту.

Роль L-аргініну в організмі

L-аргінін бере участь у великій кількості клітинних процесів, адже міститься в активних ділянках багатьох білків. Зокрема, відзначають високий уміст цієї амінокислоти в гістонах і протамінах (до 85%). Окрім того, L-аргінін є попередником низки біологічно активних молекул, включаючи оксид азоту (NO), креатин, сечовину, поліаміни, L-пролін, L-орнітин, глутамат і агматин.

Напевно, найважливіша з функцій L-аргініну полягає в тому, що він є джерелом NO. Ця молекула вивільняється за допомогою ферменту NO-синтази та виконує низку життєво важливих функцій. Насамперед NO регулює тонус судин. Цей процес відбувається як шляхом індукції ендотеліальної дилатації у відповідь на стимуляцію різними медіаторами (інсуліном, ацетилхоліном, брадикініном), так і через гальмування утворення й вивільнення вазоконстрикторів (ангіотензину, тромбоксану A2 тощо). Водночас він має антипроліферативну дію, адже перешкоджає утворенню неоінтим та гіпертрофії судин. Також відомо, що NO має антитромботичний ефект, який реалізується через пригнічення агрегації тромбоцитів між собою та їх адгезії до ендотелію. Ще однією його властивістю є здатність розслаблювати непосмуговану мускулатуру дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту. У центральній нервовій системі та периферичних нервах NO діє як нейротрансмітер. Окрім того, NO має імуномодулювальні, антиоксидантні та протизапальні властивості, регулює апоптоз тощо.

Величезна кількість досліджень, присвячених вивченню властивостей NO, сприяла тому, що в 1992 році його було оголошено молекулою року, а в 1998-му американські вчені Ферчготт, Ігнарро та Мураду отримали Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини за відкриття ролі NO як сигнальної молекули в регуляції діяльності серцево-судинної системи.

Наслідки дефіциту L-аргініну

Як зазначалося, аргінін – частково замінна амінокислота для дорослих і незамінна для дітей. У дорослої здорової людини аргінін може синтезуватися організмом у достатній кількості, але в дітей і підлітків, літніх і хворих людей рівень його синтезу часто недостатній, тому ця амінокислота має надходити зовні з їжею та харчовими добавками. Треба зауважити, що чимало патологічних станів і захворювань сприяють розвитку дефіциту L-аргініну (серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ожиріння, хронічний стрес тощо).

Основним негативним наслідком дефіциту аргініну в організмі є зниження продукції NO, що зумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції. Водночас це сприяє розвитку та прогресуванню низки патологічних станів (насамперед артеріальної гіпертензії й атеросклерозу). Також встановлена роль дефіциту L-аргініну в патогенезі цукрового діабету 2 типу та його ускладнень.

Наразі в лікаря немає потреби визначати стан ендотелію в кардіологічних пацієнтів, а також в осіб з ожирінням і цукровим діабетом. Наявність ендотеліальної дисфункції в зазначених категоріях хворих переконливо доведено. Лікарям важливо про це пам'ятати та включати до схеми лікування таких пацієнтів засоби, що здатні покращувати функцію ендотелію, зокрема L-аргінін як донатор NO.

Доказова база ефективності L-аргініну

У 2009 році Bai та співавтори надали результати метааналізу 13 рандомізованих досліджень, у яких вивчали вплив L-аргініну на функцію ендотелію судин при гіперхолестеринемії, стабільній стенокардії, захворюваннях периферичних артерій, хронічній серцевій недостатності. За результатами метааналізу, застосування L-аргініну навіть короткими курсами суттєво збільшує ендотеліальну вазодилатацію плечової артерії порівняно з плацебо, що є показником поліпшення функції ендотелію.

Важливою є роль L-аргініну в лікуванні артеріальної гіпертензії. У низці досліджень щоденний прийом L-аргініну в дозах від 1 до 30 г/добу тривалістю від 2 днів до 3 міс забезпечив істотне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску в пацієнтів із різними захворюваннями й патологічними станами: ожиріння (Rajapakse et al., 2016), серцева недостатність (Rector et al., 1996), гіперхолестеринемія (West et al., 2005), цукровий діабет 2 типу (Facchinetti et al., 2007; Huynh i Tayek, 2002; Martina et al., 2008), прееклампсія (Rytlewski et al., 2005), хронічна ниркова недостатність (Kelly et al., 2001) і предіабет (Mirfattahi et al., 2012).

Нещодавно опублікований огляд результатів 7 метааналізів переконливо продемонстрував переваги призначення L-аргініну хворим на артеріальну гіпертензію (McRae et al., 2016). Прийом цієї амінокислоти сприяв зниженню систолічного та діастолічного артеріального тиску на 2,2-5,4 та 2,7-3,1 мм рт. ст. відповідно. Крім того, застосування L-аргініну щодо вагітних із гестаційною гіпертензією супроводжувалося зниженням рівня діастолічного артеріального тиску на 4,9 мм рт. ст. Автори огляду особливо відзначили, що застосування L-аргініну дало змогу скоротити тривалість стаціонарного лікування пацієнтів, які перенесли оперативне втручання.

Актуальніший метааналіз Serandi та співавтори (2019) був присвячений оцінці впливу L-аргініну на ліпідний профіль крові, до якого було включено 13 рандомізованих контрольованих досліджень. Автори встановили, що прийом цієї амінокислоти сприяє зниженню рівня тригліцеридів ($p=0,04$). Такі самі дані отримали Hadi та співавтори (2019).

У хворих на цукровий діабет 2 типу L-аргінін не тільки відновлює функцію ендотелію й уповільнює прогресування судинних ускладнень, але й покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну (Piatti et al., 2001; Lucotti et al., 2006), а також секрецію цього гормону (Umeda et al., 2015).

Вітчизняні експерти в галузі геронтології особливо акцентують увагу на цінній і багато в чому унікальній властивості L-аргініну – поєднанні ангіота нейтропротекції. Встановлено, що L-аргінін має властивості класичного нейтропротектора, зокрема стимулює холінергічну нейромедіацію та процеси нейропластичності в центральній нервовій системі. Із цим пов'язують забезпечення сприятливих когнітивних ефектів і нейротрофічної дії. Слід також підкреслити превентивну роль L-аргініну щодо нейронального апоптозу (насамперед за рахунок блокади утворення вільних радикалів і процесів нейрозапалення) (Бурчинський С.Г., 2017). Покращення когнітивних функцій у хворих на хронічну ішемію мозку із синдромом паркінсонізму на тлі прийому L-аргініну було добре продемонстровано Халімовою та співавторами (2012). Ті самі автори в іншому дослідженні за участю пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, з'ясували, що L-аргінін прискорює відновлення неврологічних функцій.

Завдяки антиоксидантним, антигіпоксичним і мембраностабілізуючим властивостям L-аргінін також розглядають як гепатопротектор (Степанов і співавтори, 2005). Окрім того, L-аргінін сприяє знешкодженню аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини та його екскреції з організму (Паронян і співавтори, 2012).

Є дані про успішне використання L-аргініну з метою поліпшення ерекtilьної та репродуктивної функцій у чоловіків. У вітчизняному дослідженні призначення препарату L-аргініну пацієнтам з екскреторно-токсичним безпліддям зумовило збільшення загальної кількості сперматозоїдів у 1 мл еякуляту, а також частки активних і живих сперматозоїдів. Клінічна ефективність курсу лікування зросла на 18,2% порівняно з групою, що отримувала стандартну терапію (Горпінченко та співавтори, 2014). В іншому дослідженні прийом L-аргініну сприяв частковому покращенню чи повному відновленню ерекції в більшості пацієнтів з ерекtilьною дисфункцією (Горпінченко та співавтори, 2013).

Результати систематичного огляду Schneider і співавтори (2019) показали, що прийом аргініну може сприяти загоєнню ран.

Безпечність прийому L-аргініну була підтверджена численними дослідженнями. Наразі встановлено, що безпечними при пероральному прийомі є дози до 20 г/добу, а кілька короткочасних досліджень свідчать про відсутність серйозних побічних ефектів і при прийомі більших доз (McNeal et al., 2016).

Комплаєнс як камінь спотикання в лікуванні хронічних захворювань

Особливої уваги заслуговує питання прихильності до лікування. Нерідко саме незадовільний комплаєнс стає причиною недостатньої ефективності патогенетичної терапії більшості хронічних захворювань. На відміну від симптоматичних засобів патогенетичні препарати не дають пацієнту швидко та чітко відчути результати. Саме тому висока частота дозування, незручна лікарська форма, неприємний смак тощо стають причинами того, що пацієнти спочатку пропускають прийом ліків, а згодом узагалі відмовляються від терапії.

З огляду на це чудовим вибором серед різноманітних форм L-аргініну може бути Кордоктор від швейцарської компанії «Ксантіс Фарма». По-перше, він випускається в саше, тому його зручно приймати в будь-яких умовах на відміну від засобів, які необхідно відміряти з флакона мірною ложечкою. По-друге, Кордоктор представлений у вигляді розчину для перорального прийому, що має кращу біодоступність порівняно із суспензією (розчин має приємний смак, який може забезпечити кращий комплаєнс; не містить парабенів і штучних барвників). В одному саше міститься 3 г L-аргініну, що забезпечує половину добової норми цієї амінокислоти для дорослої людини й зазвичай достатньо для подолання дефіциту (адже певна кількість надходить з їжею). Кордоктор слід приймати 1-2 р/добу на відміну від деяких інших препаратів, які необхідно застосовувати до 4 р/добу. Препарат не містить парабенів, штучних барвників, сахарози (тільки фруктоза), що робить його прийом безпечним для широкого кола пацієнтів. Нарешті, дуже важливим є економічний фактор: ціна лікарського засобу доступніша порівняно з аналогами в перерахунку на добову дозу L-аргініну.

Отже, L-аргінін є важливою біологічно активною сполукою. В осіб із низкою патологічних станів і захворювань спостерігаються дефіцит цієї амінокислоти та пов'язана з ним ендотеліальна дисфункція. Включення L-аргініну до схеми терапії пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, кардіоваскулярною й неврологічною патологією, захворюваннями печінки тощо сприятиме ефективнішому відновленню функції ендотелію й уповільненню прогресування хвороби.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Передовий досвід лікування та профілактики аритмій в умовах пандемії COVID-19

Огляд оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів



В умовах пандемії, спричиненої коронавірусною інфекцією, особливо вразливими є пацієнти із серцево-судинними захворюваннями, зокрема з порушеннями серцевого ритму. Крім того, сама інфекція SARS-CoV-2 часто є тригером розвитку аритмій. Особливо чітко це проявляється в разі тяжкого перебігу COVID-19. Так, поширеність аритмій у хворих, які перебувають у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, істотно перевищує відповідний показник в інших пацієнтів у стаціонарі (44,4 та 6,9% відповідно). Поєднання COVID-19 з аритмією створює додаткові складнощі в діагностиці, визначенні пріоритетної тактики лікування, зміні порядку маршрутизації пацієнтів із невідкладними станами. Ситуація ускладнюється дефіцитом інформації та значним обсягом (часто суперечливих) публікацій. Водночас уже проведено сотні рандомізованих клінічних досліджень, які дадуть змогу надати переконливі відповіді щодо тактики ведення пацієнтів із COVID-19. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з оглядом розділу оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), що стосується особливостей лікування серцевих аритмій в умовах пандемії COVID-19.

Загальні принципи ведення пацієнтів із серцевою аритмією й імплантованими серцевими пристроями під час пандемії COVID-19 мають на меті зберегти ресурси охорони здоров'я при забезпеченні належного лікування хворих на COVID-19, мінімізувати ризик нозокоміального зараження неінфікованих хворих і медичних працівників; при цьому високоякісну екстрену медичну допомогу мають отримувати всі пацієнти із загрозливими для життя станами.

Щодо пацієнтів із підтвердженою/підозрюваною COVID-19 рекомендується за можливості відкласти всі планові інтервенційні втручання, включаючи катетерну абляцію для лікування тахіаритмій та імплантацію нових серцевих пристроїв. За наявності екстрених показань інтервенційні/хірургічні аритмологічні втручання доцільно здійснювати після зваженої оцінки ризику та потенційних переваг їх застосування.

На час пандемії COVID-19 планові візити пацієнтів для оцінки та корекції роботи імплантованих пристроїв доцільно перенести, а контроль їх роботи за можливості здійснювати за допомогою засобів дистанційного моніторингу.

1 Моніторинг пацієнтів з імплантованими кардіальними пристроями

Замість звичайних візитів до медичного закладу якомога частіше рекомендується використовувати дистанційний моніторинг. Особисті візити мають бути замінені телефонними дзвінками чи засобами Інтернет-комунікації, а також інформацією, отриманою за допомогою пристрою дистанційного моніторингу.

Водночас хворі, котрим проводять дистанційний моніторинг імплантованих кардіальних пристроїв, можуть мати певні психологічні проблеми, пов'язані з перенесенням планових візитів до лікаря у зв'язку з пандемією COVID-19. Зокрема, вони можуть непокоїтися через те, що відсутність регулярних оглядів може зашкодити працездатності імплантованого пристрою та спричинити збої в його роботі. Саме тому при оповіщенні пацієнта щодо перенесення планового візиту важливо розповісти йому про безпеку таких дій.

Хворим, яким іще не встановлено пристрій для дистанційного моніторингу, зазвичай потрібно з'явитися до медичного закладу для його підключення та налаштування. Проте це збільшує ризик інфікування SARS-CoV-2 та відбирає досить багато часу в медичного персоналу.

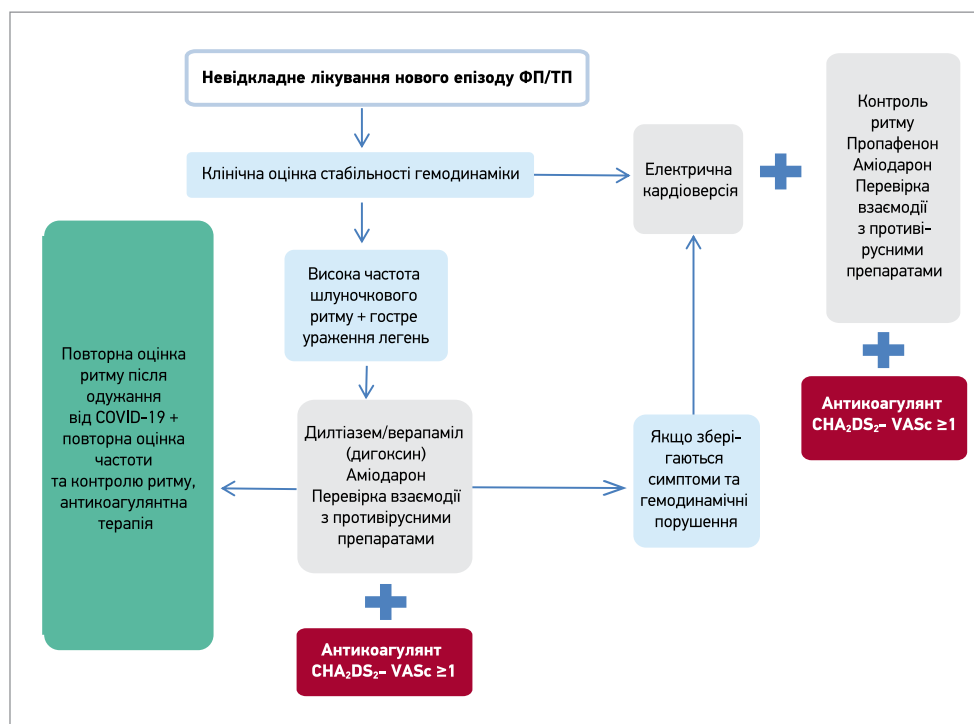


Рис. Алгоритм лікування суправентрикулярної тахіаритмії

Виправити ситуацію дають змогу сучасні пристрої віддаленого моніторингу, ініціація роботи котрих може здійснюватися в домашніх умовах. Вони вже мають необхідне програмне забезпечення для автоматичного встановлення зв'язку з імплантованим кардіальним пристроєм.

За відсутності тривожних сповіщень пристроєм дистанційного моніторингу, а також за відсутності погіршення симптоматики плановий огляд імплантованого пристрою рекомендується провести після завершення пандемії.

У разі необхідності госпіталізації всі пацієнти повинні пройти обстеження на COVID-19.

2 Підходи до проведення електрофізіологічних процедур та імплантації пристроїв

Усі планові процедури селективної абляції та імплантації пристроїв слід відкласти до завершення пандемії. Контроль рецидивів симптоматичної аритмії рекомендується проводити за рахунок корекції доз антиаритмічних препаратів.

Термінові електрофізіологічні процедури в пацієнтів без підозри або без підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 слід проводити в неінфікованому кабінеті катетеризації з належним використанням засобів індивідуального захисту (ЗІЗ), обмежуючи безпосередній контакт із персоналом під час виконання процедури.

У хворих із підозрою чи підтвердженою COVID-19 процедуру слід проводити в спеціально відведеній зоні кабінету катетеризації, обмежуючи при цьому безпосередній контакт із персоналом і використовуючи відповідні ЗІЗ під час процедури. За необхідності інтубацію в таких пацієнтів потрібно здійснювати за межами кабінету електрофізіологічних процедур для уникнення контамінації.

Тривалість перебування в лікарні та всі допоміжні процедури (електрокардіографія – ЕКГ, ехокардіографія – ЕхоКГ) слід звести до мінімуму та проводити лише після клінічної переоцінки їх необхідності.

3 Лікування серцевих аритмій у пацієнтів із COVID-19

Частота виникнення та тип серцевих аритмій, пов'язаних із COVID-19, наразі невідомі. Згідно з даними ретроспективного дослідження, проведеного в м. Ухань (Китай), серцеві аритмії траплялися в 16,7% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, а гострі коронарні синдроми – в 7,2% хворих (підвищення рівня тропоніну, електричні ехокардіографічні порушення).

Аритмії частіше виникали в пацієнтів, переведених до відділення інтенсивної терапії (порівняно з хворими загальноотерапевтичного стаціонару – 44 та 6,9% відповідно). Тип і тривалість аритмій у цьому звіті не зазначені.

Загалом підходи до невідкладного лікування аритмій у пацієнтів із COVID-19

суттєво не відрізняються від тих, що описані в чинних настановах ESC і Європейського товариства серцевого ритму (EHRA).

4 Тахіаритмія

Суправентрикулярна тахіаритмія

Наразі немає чітких повідомлень щодо поширеності фібриляції передсердь (ФП) або тріпотіння передсердь (ТП) за типом пароксизмальної надшлуночкової тахікардії у хворих на COVID-19. Теоретично в таких осіб може виникнути як рецидив наявної пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, так і її дебют. Лікування пацієнтів під час пандемії COVID-19 пов'язане з певними обмеженнями. Зокрема, це тимчасова недоступність процедур катетерної абляції для остаточного лікування аритмії, ризик нозокоміальної інфекції під час повторних візитів до відділення невідкладних станів, можливість взаємодії між антиаритмічними препаратами та засобами, котрі застосовують у лікуванні COVID-19.

• Внутрішньовенний аденозин, імовірно, може використовуватись як безпечний засіб для екстреного купірування суправентрикулярної тахіаритмії, але доказові дані відсутні.

• Підтримувальну терапію β -адреноблокаторами (чи блокаторами кальцієвих каналів, якщо β -адреноблокатори протипоказані) слід розпочинати з низьких доз. Рекомендується оцінювати взаємодію лікарських засобів із протівірусними препаратами для запобігання розвитку брадикардії та надмірного подовження інтервалу QT.

• Після завершення пандемії COVID-19 показання до катетерної абляції слід повторно переглянути.

Фібриляція та тріпотіння передсердь

Цілкові імовірно, що ФП при COVID-19 може бути спровокована такими чинниками, як лихоманка, гіпоксія, адренергичний тонус. Наприклад, відомо, що частота ФП у пацієнтів із тяжкою пневмонією, гострим респіраторним захворюванням і сепсисом зростає. За даними дослідників, у 23-33% тяжкохворих на сепсис або ГРВІ спостерігався рецидив ФП, а в 10% ФП розвивалася вперше. ФП, що розвивається вперше при тяжкому ГРВІ та сепсисі, асоціюється з вищою коротко- та довгостроковою смертністю, високим рівнем довгострокових рецидивів, зростанням ризику серцевої недостатності й інсульту.

Ретроспективний аналіз даних 355 померлих від COVID-19 (середній вік – 79,5 року, 30% – жінки) виявив наявність ФП в анамнезі у 24,5% пацієнтів. Отже, в літніх хворих, які були госпіталізовані з асоційованими з COVID-19 пневмонією, гострим респіраторним синдромом і сепсисом, часто виникає вперше чи рецидивує ФП. Зрозуміло, що лікування таких пацієнтів істотно ускладнюється. Специфічними обтяжувальними факторами в таких хворих є гіпокаліємія та гіпомagneмія (зумовлені, наприклад, нудотою, анорексією, діареєю та прийомом медикаментів), метаболічний ацидоз, використання інотропних засобів (особливо добутаміну та дофаміну), десинхронізація з апаратом штучної вентиляції легень (ШВЛ), перевантаження об'ємом, підвищення симпатичного тону, запалення, гіпоксія, ішемія, бактеріальна суперінфекція, ушкодження міокарда.

Як і в інших пацієнтів із ФП, цілі лікування в разі COVID-19 мають включати контроль частоти скорочень шлуночків, контроль серцевого ритму та профілактику тромбоемболічних ускладнень (рис.).

У контексті профілактики поширення COVID-19 слід зважати на такі міркування:

- у пацієнтів із нестабільною гемодинамікою, що виникла внаслідок дебюту ФП або ТП, слід розглянути електричну кардіоверсію. Проте потрібно розуміти, що виконання такої процедури потребує відповідного обладнання, присутності більшої кількості медичного персоналу та можливої інтубації, що загалом підвищує ризик інфікування для медичних працівників;

- у критичних пацієнтів із нестабільною гемодинамікою, спричиненою вперше виявленою ФП або ТП, препаратом вибору для контролю ритму є аміодарон. Однак рекомендується уникати його комбінацій із такими препаратами, як гідроксихлорохін та/або азитроміцин, оскільки це поєднання збільшує ризик аритмії через подовження інтервалу QT;

- у пацієнтів із вираженою гострою ди-хальною недостатністю кардіоверсія на-вряд чи зможе забезпечити стійкий ефект без супутнього лікування гіпоксемії, за-палення й інших тригерів (гіпокаліємія та гіпомagneзіємія, метаболічний ацидоз, інфузія катехоламінів, перевантаження об'ємом, підвищення симпатичного тону-су, бактеріальна суперінфекція);

- у госпіталізованих хворих, які отри-мують противірусну терапію в разі роз-витку чи рецидиву ФП/ТП без гемодина-мічної нестабільності, бажано відмінити антиаритмічні препарати (особливо со-талол і флекаїнід, але, ймовірно, також аміодарон і пропафенон), при цьому ре-комендується перейти на прийом β-бло-каторів (або блокаторів кальцієвих ка-налів із дигоксинном або без нього). Для безпечного продовження противірусної терапії необхідно враховувати взаємо-дію лікарських препаратів. У разі дебюту ФП у пацієнтів із COVID-19, які мають легкий або помірний клінічний перебіг хвороби без вираженого запального про-цесу, можливе спонтанне відновлення синусового ритму в терміни від кількох годин до кількох днів;

- у госпіталізованих хворих з уперше виявленим ТП контроль ритму може ви-явитися складнішим завданням, ніж контроль ФП. Якщо в пацієнта із ТП збе-рігаються симптоми гемодинамічних по-рушень, рекомендується розглянути елек-тричну кардіоверсію;

- із метою профілактики пов'язаних із ФП кардіоемболічного інсульту чи системної емболії доцільно призначити антикоагулянти. Для визначення показань до анти-коагулянтної терапії слід керуватися оці-ночною шкалою CHA₂DS₂-VASc (а не клі-нічним типом ФП або поточним статусом ритму). Антикоагулянтна терапія може бути розглянута в пацієнтів чоловічої та жіночої статі в разі показника за шка-лою CHA₂DS₂-VASc ≥1 і ≥2 відповідно та ре-комендована за показника CHA₂DS₂-VASc ≥2 та ≥3 відповідно;

- перед виконанням ЕхоКГ спочатку слід оцінити баланс між її інформативністю та ризиком близького контакту кардіолога з пацієнтом і забрудненням обладнання. Дослідження обов'язково слід виконувати в тяжких пацієнтів з ураженням перикарда чи міокарда для оцінки функції лівого шлу-ночка. Зазвичай перевагу віддають транс-езофагеальній ЕхоКГ. За можливості про-ведення дослідження слід відтермінувати до моменту реконвалесценції;

- від трансезофагеальної ЕхоКГ слід утри-матися пацієнтам, яким призначено антико-агулянтну терапію у зв'язку з ФП;

- перед застосуванням слід урахувати можливу взаємодію лікарських засобів,

включаючи противірусні, антиаритмічні й антикоагуляційні препарати;

- після одужання від COVID-19 анти-аритмічну терапію слід переглянути. За не-обхідності прийом антикоагулянтів має бути продовжений відповідно до показань за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Шлуночкова аритмія

Наразі немає повідомлень щодо пошире-ності шлуночкової аритмії в загальній по-пуляції хворих на COVID-19. Однак ретро-спективне дослідження, нещодавно про-ведене в м. Ухань, продемонструвало, що частота зловласних шлуночкових аритмій серед госпіталізованих хворих із COVID-19 становить близько 5,9%.

Шлуночкова тахікардія (ШТ) і фібри-ляція шлуночків (ФШ) частіше виникали в пацієнтів із підвищеним рівнем серце-вого тропоніну (17,3 проти 1,5% у загаль-ній групі; p<0,001). Ці дані свідчать про те, що новий епізод зловласної шлуночкової аритмії є маркером гострого ураження міо-карда, тому такі хворі можуть потребувати інтенсивнішої імуносупресивної та проти-вірусної терапії.

Особливості терапії хворих на COVID-19 зі шлуночковими аритміями:

- у пацієнтів із відсутністю дихання слід дотримуватися протоколів базової чи роз-ширеної життєвої підтримки. Під час про-ведення реанімаційних заходів вентиляція легень не здійснюється – лише серцеві ком-пресії (для зменшення ризику поширення інфікованого вірусом аерозолі). До прове-дення інтубації пацієнта допускається лише медичний персонал, повністю укомплекто-ваний необхідними ЗІЗ;

- хворим із ФШ, асинхронною дефібриля-цією, гемодинамічно нестабільною ШТ слід провести електричну кардіоверсію;

- у пацієнтів зі стійкою мономорфною ШТ:
 - ✓ електричну кардіоверсію слід розгля-нути в разі прийому хворим проти-вірусних препаратів, здатних подов-жувати інтервал QT, особливо якщо пацієнт перебуває на ШВЛ;

- ✓ внутрішньовенний прокаїнамід або лідокаїн також можна застосовувати хворим, які отримують противірусні препарати з QT-продовжувальним ефектом, якщо це дозволяє гемодина-міка;

- ✓ внутрішньовенний аміодарон є пре-паратом вибору для осіб із відомим структурним захворюванням серця та дисфункцією лівого шлуночка;

- ✓ конверсійний ефект аміодарону при ШТ розвивається повільно. Бажано уникати його комбінацій із гідрокси-хлорохіном та азитроміцином через подовження інтервалу QT.

У хворих на COVID-19 у критичному стані зі стійкими рецидивами ШТ або ФШ антиаритмічним препаратом вибору є внутрішньовенний аміодарон. Однак бажано уникати його поєднання з гід-роксихлорохіном та/або азитроміцином через ризик подовження інтервалу QT.

Внутрішньовенний лідокаїн може роз-глядатись як безпечніша, але менш ефек-тивна альтернатива аміодарону, особливо якщо причиною ШТ є ішемія міокарда. У такому разі слід:

- ✓ розглянути додавання симпатичної блокади (наприклад, есмолол);
- ✓ провести інтубацію (враховуючи всі ризики поширення вірусу), санацію та вентиляційну терапію. Такі дії мо-жуть допомогти купірувати напад ШТ;
- ✓ розглянути можливість тимчасової імплантації штучного водія ритму, оці-нюючи ризик інфікування персоналу.

Пацієнтам із вираженою гострою ди-хальною недостатністю необхідно про-водити корекцію гіпоксії, гіповолемії, елек-тролітних порушень (гіпокаліємії та гіпо-магнезіємії), метаболічного ацидозу,

перевантаження об'ємом, підвищеного симпатичного тону, тампонади, пневмо-тораксу, ішемії, призначати антибіотики при виникненні бактеріальних ускладнень, антиаритмічні препарати.

У пацієнтів із COVID-19 особливу увагу слід приділити профілактиці ШТ за типом Torsades de Pointes (TdP).

- ✓ TdP – це поліморфний тип ШТ, пов'я-заний із подовженням інтервалу QT; вважається загрозливим для життя станом. Появу цієї аритмії може спри-чинити тривалий прийом противірус-них препаратів, які подовжують QT (гідроксихлорохін та азитроміцин), особливо в комплексі з антиаритміч-ними препаратами (зокрема, сотало-лом), електролітними порушеннями (насамперед K⁺ і Mg²⁺), дисфункцією нирок та/або брадикардією (особливо в осіб жіночої статі, а також у пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночка чи не-достатністю його функції).

- ✓ Лікування TdP має складатися з таких заходів:

- відміна всіх препаратів, які подовжу-ють інтервал QT;

- нормалізація рівня калію (цільовий рівень >4,5 мЕкв/л);

- внутрішньовенне введення магнію;

- збільшення частоти серцевих ско-рочень шляхом відміни бради-кардичних препаратів, введення внутрішньовенного ізопротеренолу (за необхідності) чи застосування тимчасового штучного водія ритму (враховуючи інвазивність процедури та ризик інфікування персоналу). Ізопротеренол протипоказаний па-цієнтам із вродженим синдромом подовженого QT (long QT syndrome – LQTS).

- ✓ Поліморфна ШТ без подовження QT свідчить про відсутність TdP, але за-звичай сигналізує про ішемію чи гостре ураження міокарда.

- ✓ Усім пацієнтам з уперше виявленими зловласними шлуночковими аритмі-ями, не пов'язаними з подовженням інтервалу QT, слід провести ЕхоКГ із метою оцінки функції шлуночків та ураження міокарда.

- ✓ Після одужання від COVID-19 слід переглянути потребу в подальшому лікуванні ШТ (наприклад, методом катетерної абляції) та профілактиці раптової серцевої смерті шляхом ім-плантації постійного кардіовертера-дефібрилятора.

- ✓ Після одужання від COVID-19 необ-хідно розглянути питання імплантації постійного кардіовертера-дефібрилятора, проведення катетерної абляції чи вста-новлення тимчасового кардіовертера-дефібрилятора (за підозри на минулу кардіоміопатію, зумовлену міокардитом).

5 Каналопатії (порушення функції іонних каналів)

Наразі відсутні повідомлення про ви-падки захворювання на COVID-19 у паці-єнтів із каналопатіями. Проте слід врахо-вувати, що COVID-19 може бути виявлений у пацієнтів із відомими вродженими LQTS, синдромом Бругада, катехоламінергічною поліморфною ШТ і синдромом короткого QT, що підвищує ризик аритмії.

Хворим на COVID-19, які мають вродже-ний LQTS, не слід призначати противірусні препарати, що здатні подовжувати QT, або відмінити їх, якщо пацієнт уже почав їх от-римувати. Якщо тривалість QT >500 мс або якщо QTc зріс на ≥60 мс від початкового рівня, слід перевірити, чи здатні призна-чені пацієнту препарати подовжувати QT. Цільовий рівень калію в сироватці крові має перевищувати 4,5 мЕкв/л.

У хворих на COVID-19 із синдромом Бругада головне занепокоєння викликає

лихоманка, котра є тригером зловласної аритмії шлуночків, тому лихоманку в таких пацієнтів слід агресивно лікувати парацета-молем. Окрім того, лихоманка може спричи-нити розвиток симптоматичного синдрому Бругада. Якщо за допомогою антипіретичної терапії не виходить знизити температуру тіла до <38,5 °C, рекомендується проводити моніторинг серцевого ритму.

У пацієнтів із катехоламінергічною полі-морфною ШТ, які захворіли на COVID-19, призначення β-блокаторів і флекаїніду слід здійснювати з огляду на взаємодію цих ліків із противірусними препаратами. У хворих, які перебувають у критичному стані, інфу-зію катехоламінів необхідно здійснювати з великою обережністю за умови постійного моніторингу ЕКГ.

6 Брадіаритмія

Немає конкретних повідомлень про ви-никнення брадикардії при COVID-19. Тео-ретично в пацієнтів із COVID-19 можлива дисфункція синусового вузла чи формування атріовентрикулярної (АВ) блокади високого ступеня, особливо в разі ураження міокарда. Експериментальне дослідження 1999 року по-казало, що в інфікованих коронавірусом кро-ликів спостерігаються порушення ЕКГ, вклю-чаючи АВ-блокаду 2 ступеня, що є вторинним проявом міокардиту та серцевої недостатно-сті. У критичних хворих відділень інтенсивної терапії можливі тимчасова брадикардія й аси-стоія під час інкубації, проведення санації трахеї, що, ймовірно, пов'язане з тимчасовим збільшенням тону блукаючого нерва.

У пацієнтів із COVID-19 спостерігається відставання зростання частоти серцевих скорочень відповідно до підвищення тем-ператури тіла. Так, частота серцевих ско-рочень при госпіталізації хворих із лихо-манкою становила близько 80 уд./хв, тобто менше за очікувану. Схожа тенденція спо-стерігалася й при деяких інших інфекцій-них захворюваннях, як-от черевний тиф.

Певні методи лікування, що застосову-ються при COVID-19, можуть збільшити ймовірність АВ-блокади чи блокади ніжки пучка Гіса. Це такі препарати, як хлорохін (рідше – гідроксихлорохін) або фінголімод. Деякі з цих ефектів можуть проявитися лише через багато тижнів, тому пацієнтів, які одужали від COVID-19, слід попередити про можливі симптоми запаморочення, пресинкопи чи синкопи, а при їх виник-ненні порекомендувати звернутися по ме-дичну допомогу.

Щоб уникнути брадикардії в результаті взаємодії лікарських препаратів, можуть знадобитися моніторинг їх концентрації, а також корекція доз.

У разі стійкої симптоматичної брадикар-дії внаслідок АВ-блокади чи рецидивної дисфункції синусового вузла з паузами:

- ✓ слід припинити прийом усіх ліків, які спричиняють брадикардію;
- ✓ ввести ізопреналін та атропін;
- ✓ розглянути можливість тимчасової імплантації штучного водія ритму;
- ✓ після одужання від COVID-19 необ-хідно розглянути можливість імплан-тації постійного водія ритму.



Отже, лікування аритмій в умовах пандемії COVID-19 є досить непростим завданням. Сподіває-мось, що надана інформація стане корисною в практичній діяльності.

Стаття друкується в скороченні. Повна версія рекомендацій доступна за посиланням: [ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. The European Society of Cardiology \(2020\).](#)

Переклав з англ. **В'ячеслав Килимчук**

Зниження показників смерті від COVID-19 на тлі застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією: метааналіз

На сьогодні питання щодо доцільності продовження терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) в пацієнтів із COVID-19 та АГ є суперечливим. Із метою виявлення взаємозв'язку між застосуванням ІАПФ/БРА та тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції й летальністю в пацієнтів з АГ автори дослідження здійснили метааналіз. Для цього було проведено пошук у базах даних PubMed, Web of Science, Scopus та Embase до 13 березня 2020 року. Аналіз даних здійснювався з використанням програмного забезпечення Cochrane Collaboration's Review Manager 5.3.

У підсумку до метааналізу було включено 9 випробувань, у які задіяли 3936 пацієнтів із COVID-19 та АГ. Так, автори дослідження виявили, що застосування препаратів групи ІАПФ/БРА не асоціювалося зі зниженням тяжкості перебігу коронавірусної інфекції (відношення шансів (ВШ) 0,71; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,46-1,08; $p=0,11$; $I^2=59\%$), однак було пов'язаним зі зниженням летальності від COVID-19 у пацієнтів з АГ (ВШ 0,57; 95% ДІ 0,38-0,84; $p<0,004$; $I^2=0$) порівняно з відсутністю такого лікування.

Отже, терапія ІАПФ/БРА не погіршує тяжкості перебігу COVID-19 і може знизити показники смерті внаслідок COVID-19. Зазначене дає змогу припустити доцільність подальшого застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із COVID-19 та АГ. Задля підтвердження цих висновків необхідним є проведення подальших рандомізованих контрольованих випробувань.

Guo X. et al. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension: a meta-analysis. *Hypertension*. 27 May 2020.

Варіабельність артеріального тиску між візитами в ранньому дорослому віці та структура й функція міокарда надалі: чи є зв'язок?

Довготривалу варіабельність артеріального тиску (АТ) пов'язують із розвитком серцевої недостатності (СН) незалежно від величини системного АТ. Автори дослідження висунули припущення, що міжвізитна варіабельність АТ асоціюється з ризиком розвитку СН на ранніх етапах життя, що може відображатися субклінічним ушкодженням структури та зниженням функції міокарда.

Метою цього дослідження було оцінити взаємозв'язок між варіабельністю рівня АТ від візиту до візиту в ранньому дорослому віці та структурою й функцією міокарда в середньому віці.

Методи. У цьому когортному дослідженні використовувалися дані масштабного дослідження CARDIA, що включало 5115 учасників, вік яких на початку дослідження становив від 18 до 30 років. Із них до випробування було залучено 2400 пацієнтів. Рівень АТ оцінювався за 8 візитів упродовж 25-річного інтервалу, а через наступні 25 років учасникам проводили ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження серця. Дані аналізували за період із 7 червня 1986 року по 31 серпня 2011 року.

Результати. Із 2400 учасників 1024 (42,7%) – чоловіки та 976 (40,7%) – афро-американці; їхній середній вік (стандартне відхилення – СВ) у рік проведення ЕхоКГ становив 50,4 (СВ – 3,6) року. На приріст одного СВ вища варіабельність систолічного АТ (САТ), незалежно від її середнього значення, була пов'язана з вищим індексом маси міокарда лівого шлуночка – ЛШ (В (стандартна похибка – СП) 2,66 (0,4) г/м²; $p<0,001$), гіршою діастолічною функцією (швидкість раннього діастолічного руху мітрального кільця – $\dot{E}$) (В (СП) 0,40 (0,1) см/с; $p<0,001$), вищими показниками тиску наповнення ЛШ (співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця – $E/\dot{E}$) (В (СП) 0,37 (0,1) см/с; $p<0,001$) та гіршою поздовжньою глобальною систолічною деформацією (В (СП) 0,17 (0,1); $p=0,002$). Аналогічні зміни були виявлені в пацієнтів із вищою варіабельністю діастолічного АТ (ДАТ) між візитами, що асоціювалася з вищим індексом маси міокарда ЛШ (В (СП) 3,21 (0,5) г/м²; $p<0,001$), гіршою діастолічною функцією ($\dot{E}$: В (СП) 0,24 (0,1) см/с; $p<0,001$; $E/\dot{E}$: В (СП) 0,23 (0,1) см/с; $p<0,001$) і гіршою поздовжньою глобальною систолічною деформацією (В (СП) 0,13 (0,1); $p=0,02$). Отримані результати залишалися послідовними при застосуванні й інших показників варіабельності АТ (СВ і середня реальна варіабельність).

Висновки. Значна варіабельність САТ і ДАТ між візитами в молодому віці була пов'язана з порушенням структури міокарда та його систолічною й діастолічною дисфункцією незалежно від середніх значень АТ.

Nwabuo C. et al. Association between visit-to-visit blood pressure variability in early adulthood and myocardial structure and function in later life. *JAMA Cardiol*. 2020 Apr 15.

Взаємозв'язок між нормальним рівнем САТ і серцево-судинними захворюваннями за відсутності факторів кардіоваскулярного ризику

Ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного генезу в пацієнтів із нормальними рівнями САТ (відповідно до сучасних критеріїв) і відсутністю інших факторів кардіоваскулярного ризику досі не є чітко визначеним.

Метою дослідження було вивчити взаємозв'язок між величиною САТ і рівнем кальцію в коронарних артеріях і кардіоваскулярними захворюваннями атеросклеротичного генезу в пацієнтів без АГ та інших традиційних факторів ризику ССЗ.

Методи. До когорти дослідження включено 1457 учасників випробування MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), які не мали атеросклеротичних ССЗ, дисліпідемії (холестерин ліпопротеїнів низької щільності ≥ 160 мг/дл або високої < 40 мг/дл), цукрового діабету (рівень глюкози натще ≥ 126 мг/дл), не застосовували гіполіпідемічні та/або глюкозознижувальні препарати, не були активними курцями та мали рівень САТ 90-129 мм рт. ст. Учасників, які приймали антигіпертензивну терапію, було виключено з дослідження. У результатах випробування зважали на відсутність або наявність кальцинозу коронарних артерій і розраховували скореговане відношення ризиків (сВР) виникнення ССЗ атеросклеротичного генезу. Дослідження проводилося в період із 27 березня 2018 року по 12 лютого 2020 року.

Результати. Із 1457 учасників 61,4% ($n=894$) – жінки; їхній середній вік становив 58,1 (СВ – 9,8) року; тривалість контрольного спостереження – 14,5 (СВ – 3,9) року. Зі збільшенням показників САТ відзначалося зростання традиційних факторів ризику ССЗ, рівня коронарного кальцію та частоти атеросклеротичних серцево-судинних подій. Окрім того, сВР ССЗ становило 1,53 (95% ДІ 1,17-1,99) на кожні 10 мм рт. ст. підвищення САТ. Порівняно з особами, в яких рівень САТ дорівнював 90-99 мм рт. ст., для пацієнтів із САТ 100-109 мм рт. ст. сВР ССЗ становило 3,00 (95% ДІ 1,01-8,88), для САТ 110-119 мм рт. ст. – 3,10 (95% ДІ 1,03-9,28) і для САТ 120-129 мм рт. ст. – 4,58 (95% ДІ 1,47-14,27).

Висновки. Починаючи з рівня САТ 90 мм рт. ст. (і за мірою його підвищення), відзначалося поетапне зростання кількості кальцію в коронарних артеріях і ризику серцево-судинних подій. Зазначені результати демонструють важливість первинної профілактики підвищеного САТ, а також інших традиційних факторів ризику ССЗ, які, ймовірно, мають схожі траєкторії поступового збільшення ризику в межах величин, які традиційно вважаються нормальними.

Whelton S. et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol*. 2020 June 10.

Порівняння ефективності монотерапії інгібіторами P2Y₁₂ та ацетилсаліциловою кислотою для вторинної профілактики ССЗ в осіб із діагностованим атеросклерозом: систематичний огляд і метааналіз

Антиагрегантна терапія є сучасним стандартом ведення пацієнтів із діагностованим атеросклерозом. У цьому дослідженні було проведено порівняльну оцінку ефективності монотерапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів і ацетилсаліциловою кислотою (АСК) із метою вторинної профілактики ССЗ.

Методи. Для включення до цього систематичного огляду та метааналізу було розглянуто всі рандомізовані дослідження, що порівнювали застосування монотерапії інгібіторами P2Y₁₂ із застосуванням АСК із метою вторинної профілактики в пацієнтів з атеросклеротичним ураженням церебральних, коронарних або периферичних артерій. 18 грудня 2019 року було проведено пошук у базах PubMed, Embase, BioMedCentral, Google Scholar і Кокранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань. Окрім того, автори дослідження розглянули посилання визначених статей і здійснили пошук резюме досліджень, проведених із 2017 по 2019 рік. Надалі було зібрано дані щодо року публікації, критеріїв включення чи виключення, розміру вибірки, вихідних характеристик пацієнтів, які визначали подальше їх включення до дослідження (а саме наявність ураження церебральних, коронарних або периферичних артерій), типу та дози P2Y₁₂-інгібіторів, дозування АСК, кінцевих точок, оцінки ефективності, тривалості спостереження та відсотка пацієнтів, утрачених для подальшого спостереження. ВШ і 95% ДІ використовувались як значення вибору для ефектів лікування із застосуванням моделі з випадковими ефектами. Первинними кінцевими точками були інфаркт міокарда (ІМ) й інсульт. Ключовими вторинними кінцевими точками – смерть від усіх причин і серцево-судинна смерть. Гетерогенність між дослідженнями була оцінена за допомогою критерію I^2 .

Результати. До метааналізу було включено 9 рандомізованих досліджень, у яких були задіяні 42 108 пацієнтів, випадково розподілених у 2 групи, перша з яких ($n=21\,043$) отримувала інгібітори P2Y₁₂, а друга ($n=21\,065$) – АСК. Серед пацієнтів, які отримували інгібітори P2Y₁₂, було відзначено зниження граничного ризику розвитку ІМ порівняно з учасниками, котрі отримували АСК (ВШ 0,81; 95% ДІ 0,66-0,99; $I^2=10,9\%$). Натомість ризик виникнення інсульту (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,82-1,06; $I^2=34,5\%$), смерті від усіх причин (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,89-1,08; $I^2=0\%$), серцево-судинної смерті (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,86-1,09; $I^2=0\%$), а також масивних кровотеч (ВШ 0,90; 95% ДІ 0,74-1,10; $I^2=3,9\%$) між групами учасників не відрізнявся. Кількість хворих, яким необхідно було призначити лікування у вигляді монотерапії інгібіторами P2Y₁₂ із метою запобігання розвитку одного ІМ становила 244 особи. Результати такого лікування були послідовними незалежно від типу застосовуваного інгібітора P2Y₁₂.

Висновки. Порівняно із застосуванням АСК монотерапія інгібіторами P2Y₁₂ як вторинна профілактика ССЗ була пов'язана зі зниженням ризику ІМ і зіставним ризиком розвитку інсульту. Проте, зважаючи на велику кількість пацієнтів, які потребували монотерапії інгібіторами P2Y₁₂ задля запобігання розвитку ІМ, і відсутність будь-якого впливу цієї терапії на загальну та судинну смертність, перевага такого лікування є суперечливою.

Chiarito M. et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2020 May 9.

Підготувала Лілія Нестеровська

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



- ▶ Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- ▶ Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- ▶ На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазида пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20x3) у блистерах у паці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетואцил-КоА-тіолазу (3-KAT), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астения. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino.ua

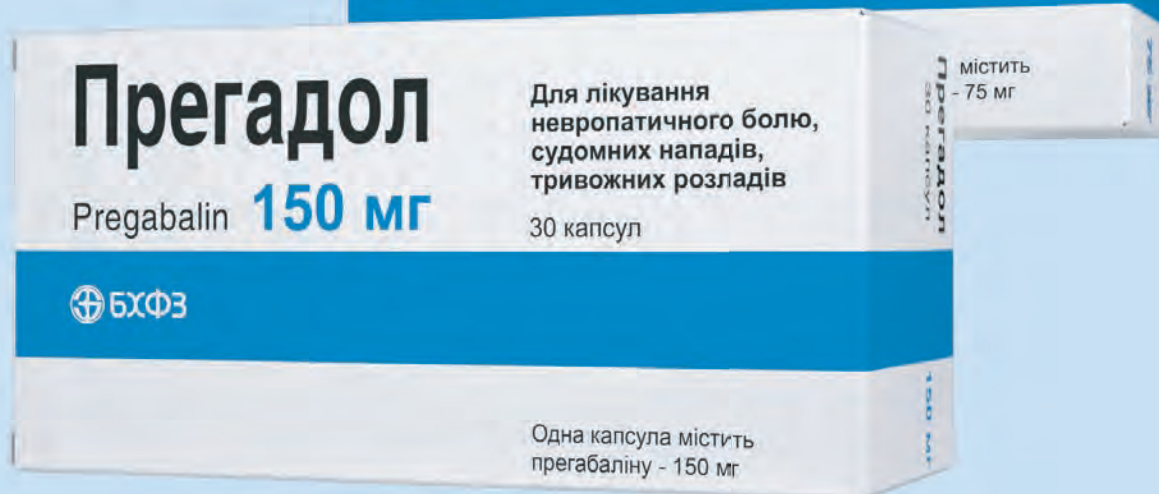


Прегадол

Pregabalin

Звільниись від болю

- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксиолітичним ефектом



Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутаності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів, збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

БХФЗ  **bcfp**

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40
www.bcpp.com.ua