



#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

№ 23 (492) грудень 2020 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Тетяна Слободін

Чи здатний коронавірус SARS-CoV-2 ушкоджувати нервову тканину?



Читайте в рубриці **Неврологія**
на сторінці **46**



Доктор медичних наук, професор
Олег Тарабрін

Трансатлантичний круглий стіл «COVID-19: що наразі відомо?»

Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук, професор
Дмитро Рекалов

Менеджмент системного червоного вовчка – 2020: сучасний погляд на проблеми



Читайте в рубриці **Ревматологія**
на сторінці **55**



КЛЕКСАН[®]
Еноксапарин

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН[®], розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН[®]300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію, допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН[®]300). Еноксапарин натрію — це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Група гепарини. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше червезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очі, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН[®]300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися доношеним новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоймовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН[®] 300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією.

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

1. Jüdel Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН[®], 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН[®], розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01, по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00. www.sanofi.ua

SAUA.ENO.18.02.0087(1)a (6 December 2019)

С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹



С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²



1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп



можливість покращити якість життя³



лікування, яке добре переноситься²



НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкцій.
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).
Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.
Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.
Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.
Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі ($15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). **Особливі застереження при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C . Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісез BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

C-APROM/UA/0059

Набряк гортані як потенційно життєзагрозливий прояв спадкового ангіоневротичного набряку: особливості перебігу, лікування, профілактика

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне потенційно життєзагрозливе захворювання, що характеризується нападами шкірного та підслизового набряку. За допомогою наукових досліджень останніх кількох декад було виявлено, що патофізіологічним підґрунтям САН є дефіцит білка-інгібітора С1-естерази (С1-інгібітора) внаслідок мутації гена SERPING1 і брадикінін-опосередкований набряк (Donaldson V.H., Evans R.R., 1963; Rosen F.S. et al., 1965; Curd J.G. et al., 1980; Fields T. et al., 1983).

Брадикінінова природа набряку при САН є одним із провідних діагностичних критеріїв, які дозволяють відрізнити останній від гістамінергічного чи алергічного набряку за рахунок відсутності відповіді на гістаміноблокатори (рис. 1).

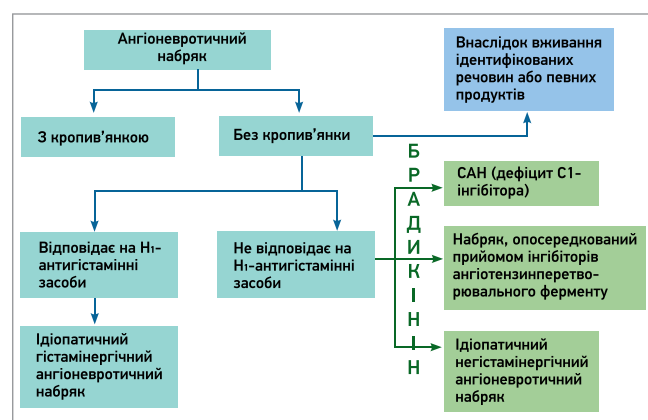


Рис. 1. Алгоритм диференційної діагностики між САН і гістамінергічним набряком (Longhurst H., Cicardi M., 2012)

У 2000 р. було описано САН із нормальним рівнем С1-інгібітора (Binkley K.E., Davis A., 2000; Bork K. et al., 2000). Незважаючи на прогрес у розумінні патофізіології САН, донедавна спостерігалися значні затримки в установленні діагнозу, а ефективні методи лікування були відсутні (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

Найважливіша передумова вчасного встановлення діагнозу САН – високий рівень настороженості лікаря. Рецидивуючі напади ангіонабряку з типовими характеристиками (асиметричність, відсутність свербіжів, дефігурація набряклої частини тіла, висока щільність набряку) без кропив'янки, тяжкі абдомінальні симптоми (біль і набряк) чи їх поєднання мають змусити лікаря задуматися про ймовірність САН (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

Одна з найважливіших проблем, асоційованих із САН, – напади набряку гортані (НГ). Хоча НГ становлять лише близько 0,9% усіх нападів, пацієнти із САН є групою ризику їх появи; приблизно в половині з них протягом життя щонайменше один раз відбувається епізод НГ (Zuraw B.L., 2008; Bork K. et al., 2012). Іноді летальний НГ може бути першим проявом САН (Bork K. et al., 2011).

Аналіз даних 123 пацієнтів із САН, проведений К. Борк і співавт. (2003), виявив епізоди НГ у 49,6% пацієнтів (61 хворий, 596 випадків НГ). Середній вік на момент першого епізоду НГ становив 26,2±15,3 року. Близько 80% усіх НГ спостерігалися у віці 11-45 років. Середній інтервал між початком і максимальним розвитком НГ складав 8,3 год. У 342 випадках НГ минув самостійно без лікування, а у 208 випадках загрозливий стан було проліковано за допомогою С1-інгібітора. Отже, основною групою ризику НГ є молоді дорослі та підлітки. Для запобігання фатальних наслідків слід детально інструктувати пацієнтів та їхніх родичів щодо розпізнавання ранніх ознак НГ і необхідних дій у такій ситуації.

Підвищений (порівняно з хворими зі встановленим діагнозом САН) ризик асфіксії та смерті в пацієнтів із САН, яким не встановлено цей діагноз, обґрунтовує доцільність обстеження всіх близьких родичів хворого із САН (Bork K. et al., 2012). Із цієї метою рекомендовано застосовувати хромогенний аналіз (за умов доступності) як чутливіший метод або імуноферментний аналіз (Li H.N. et al., 2015). Якщо відомо про наявність мутації, для раннього встановлення діагнозу може застосовуватися геномне секвенування (Pedrosa M. et al., 2016; Farkas H. et al., 2017).

Нерідко пацієнти, в яких спостерігалися випадки необструктивного набряку ротової порожнини, а також лікарі, недостатньо обізнані з перебігом та небезпеками САН, недооцінюють потенційну загрозу (Longhurst H., Cicardi M., 2012). Особливо важливою є вчасна діагностика НГ у дітей у зв'язку з меншим діаметром повітроносних шляхів (Farkas H. et al., 2010).

К. Борк і співавт. (2012) проаналізували дані когорти 728 пацієнтів із САН з дефіцитом С1-інгібітора зі 128 родин щодо причин смерті та, зокрема, фатальних нападів НГ. Останній став причиною смерті в 70 випадках із 214 летальних наслідків у цій когорти. Смертність була вищою серед хворих, котрим не було встановлено діагноз САН. Тривалість життя пацієнтів з недиагностованим

САН, які померли від асфіксії унаслідок НГ, була в середньому на 31 рік меншою, ніж тривалість життя хворих із САН, котрі померли від інших причин. Ретельне опитування близьких родичів і лікуючих лікарів дозволило виявити трифазовий перебіг фатальних НГ. Так, I фаза, охарактеризована як стан передзадишки, тривала в середньому 3,7±3,2 год (діапазон 0-11 год), II фаза (фаза задишки) – 41±49 хв (діапазон 2 хв – 4 год), а III фаза (фаза втрати свідомості) – 8,9±5,1 хв (діапазон 2-20 хв). Основними симптомами, пов'язаними з НГ, є задишка та втрата свідомості, а також дисфагія, стридор, зміни голосу, ціаноз, підвищений артеріальний тиск з переходом у гіпотензію. На думку авторів, фази фатального НГ не перекриваються, тобто I фаза розпочинається при появі перших симптомів, II фаза – за появи задишки, а III фаза – в разі втрати свідомості. Оскільки клінічний ефект внутрішньовенного введення С1-інгібітора проявляється через 15-42 хв, лікування необхідно розпочати у I фазі. Однак в разі блискавичного перебігу НГ медикаментозна терапія може не встигнути реалізувати свій ефект, тому доцільним буде застосування ендотрахеальної інтубації або крикотомії. У II фазі зазвичай недостатньо часу для введення С1-інгібітора, а очікувати на результат від введення у I фазі препарату можна лише за умов повної готовності до крикотомії, оскільки інтубація може бути неуспішною чи потребувати занадто багато часу. III фаза є найкоротшою, тому в цьому періоді може бути застосована лише крикотомія.

Детальну інформацію щодо фатального НГ вдалося отримати щодо 36 пацієнтів. У 20 з них НГ спостерігався вперше. В 11 хворих набряк обличчя передував фатальному НГ, а в 7 – супроводжував його. Середній час між появою набряку обличчя та НГ становив 1,4 дня. Тригером фатального НГ у 8 із 36 пацієнтів була гостра респіраторна інфекція, в 6 – видалення зуба. В інших хворих тригерний чинник встановити не вдалося. Авторі підкреслили, що наявність такого небезпечного ускладнення, як НГ, зумовлює необхідність активного виявлення, обстеження та лікування пацієнтів із САН.

Донедавна у світі не існувало схвалених Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) препаратів для лікування САН, тому терапевтичні підходи обмежувалися підтримувальним лікуванням і спробами захистити дихальні шляхи від НГ. У деяких випадках успішно застосовувалася свіжозаморожена плазма, однак такий підхід асоціюється з ризиком посилення тяжкості нападу (Zuraw B.L., 2008). Протягом останнього десятиліття було схвалено кілька препаратів для застосування за вимогою.

Першим препаратом для прицільної довгострокової профілактичної терапії САН, схваленим FDA у 2008 р. для лікування САН із дефіцитом С1-інгібітора в підлітків і дорослих, став С1-інгібітор плазматичного походження для внутрішньовенного введення Сінрайз («Такеда»). Підґрунтям для схвалення стали дослідження, які виявили, що профілактичне застосування препарату Сінрайз приблизно удвічі зменшує кількість нападів (Zuraw B.L. et al., 2010). Після отримання сприятливих результатів дослідження III фази у 2018 р. показання до застосування були розширені із включенням дітей віком >6 років (Aygören-Pürsün E. et al., 2019). Відкриті продовжені дослідження для цих пацієнтів виявили покращення наслідків за умов тривалого застосування препарату Сінрайз, а також його високу безпечність при такому застосуванні (Bernstein J.A. et al., 2014; Zuraw B.L., Kalfus I., 2012).

Існують 3 основні напрями лікування САН: короткострокова профілактика, довгострокова профілактика та лікування нападу (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації з алергії та Європейської академії алергії та клінічної імунології (2017), для невідкладного лікування нападу САН можуть застосовуватися С1-інгібітор, екалантід або ікатибант (Maurer M. et al., 2018).

К. Борк і S. Barnstedt (2001) проаналізували 517 випадків НГ, що спостерігалися в 42 пацієнтів. 18 пацієнтів (193 епізоди) отримували концентрат С1-інгібітора (500 або 100 МО). Часовий інтервал від введення препарату до припинення прогресування симптомів становив від 10 хв до 4 год (в середньому, 42,2±19,9 хв). Середня тривалість НГ серед пацієнтів, які отримували С1-інгібітор, складала 15,3±9,3 год, а серед хворих, котрі його не отримували, – 100,8±26,2 год. Було зроблено висновок, що С1-інгібітор є високоефективним і швидким методом усунення НГ.

Короткострокова профілактика показана перед медичними (в т. ч. хірургічними) та стоматологічними процедурами, які є відомими тригерами набрякових нападів (Bork K. et al., 2011;

Zuraw B.L. et al., 2013). Перевагу слід віддавати С1-інгібітору плазматичного походження, призначеному за 1-12 год (в ідеалі – приблизно за 2 год) до процедури. Ікатибант, екалантід і рекомбінантний людський С1-інгібітор для такої цілі не рекомендовані у зв'язку з коротшим періодом напіврозпаду. Даних щодо короткострокової профілактики САН з нормальним рівнем С1-інгібітора надзвичайно мало; ймовірно, доцільним є аналогічний підхід (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020).

У дослідженні К. Борк і співавт. (2011) було оцінено частоту набрякових нападів після видалення зуба в 171 пацієнта із САН. За відсутності профілактики набряк обличчя або потенційно життєзагрозливий НГ спостерігався в 21,5% пацієнтів, а в разі короткострокової профілактики С1-інгібітором – лише в 12,5%. Середній час між видаленням зуба та розвитком нападу складав 14,3 год; фатальних випадків НГ зафіксовано не було. Авторі виявили дозалежну закономірність: серед пацієнтів, яким було введено 500 МО С1-інгібітора, набряки спостерігалися в 16%, а серед хворих, котрі отримали 1000 МО, – в 7,5% (рис. 2). Цікаво, що тяжкість процедури та попередній анамнез не корелювали з ймовірністю появи набряку. Так, двом пацієнтам із САН із зазначеної у дослідженні когорти було видалено всі 32 зуби за один візит до стоматолога, однак жоден із них не зазнав набрякового нападу. Крім того, деякі хворі мали напади після попередніх видалень зубів, але в них не спостерігалися напади при видаленні, включеному до дослідження.

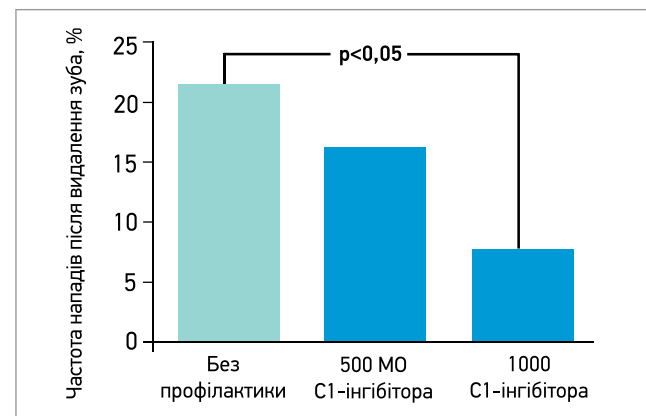


Рис. 2. Частка набрякових нападів після видалення зуба за відсутності короткострокової профілактики та при профілактичному введенні С1-інгібітора (500 МО і 1000 МО)

Для довгострокової профілактики в пацієнтів із САН, у т. ч. у вагітних та осіб із САН з нормальним рівнем С1-інгібітора, також успішно застосовуються С1-інгібітор плазматичного походження (Сінрайз) (Bork K. et al., 2017; Zuraw B.L. et al., 2010; Garcia J.F.B. et al., 2018). Крім того, можуть призначатися моноклональні інгібіторні антитіла до плазматичного калікреїну (ланаделумаб; в Україні не зареєстрований), атенуйовані андрогени (даназол), транексамова кислота (Busse P.J., Christiansen S.C., 2020). Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації з алергії і Європейської академії алергії та клінічної імунології (2017), схема довгострокової профілактики САН має бути індивідуалізованою зі врахуванням активності хвороби, частоти нападів, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги та можливості досягти контролю нападу за допомогою терапії за вимогою. Оскільки ці фактори можуть змінюватися з плином часу, довгострокову профілактику слід переглядати при кожному візиті до лікаря (щонайменше 1 р/рік). Із метою довгострокової профілактики С1-інгібітор плазматичного походження слід вводити 2 р/тиж; доза та частота введення також потребують індивідуалізації. Пацієнти, котрі підлягають довгостроковій профілактиці, повинні також мати С1-інгібітор, екалантід або ікатибант для застосування за вимогою (Maurer M. et al., 2018).

Висновки

- 1 САН – рідкісне захворювання, що часто супроводжується затримкою встановлення правильного діагнозу.
- 2 НГ є найнебезпечнішим і потенційно життєзагрозливим проявом САН.
- 3 Повноцінне лікування САН включає усунення гострого нападу, короткострокову та довгострокову профілактику.
- 4 С1-інгібітор плазматичного походження Сінрайз («Такеда») – єдиний препарат, що застосовується і для негайного усунення нападу САН, і для профілактики (як короткострокової, так і довгострокової).

Підготувала Лариса Стрільчук



**Нехай прекрасні зимові свята принесуть мир,
спокій і злагоду та впевненість у майбутньому!**

*З Новим 2021 роком!
З Різдвом Христовим!*

**Boldog új évet! Boldog Karácsonyt!
Happy New year! Merry Christmas!**



GEDEON RICHTER



ЗМІСТ



НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ

Новини неврології: за матеріалами віртуальної наукової конференції ESO-WSO 2020.....	33
Тромболітична терапія ішемічного інсульту: невикористані можливості	
Д.О. Самофалов, Т.О. Степанов	34-35
Когнітивні порушення, пов'язані з віком: «тиха» епідемія, що загрожує людству	
О.С. Чабан.....	39
AES 2020: актуальні проблеми та новітні досягнення в лікуванні епілепсії.....	41
За матеріалами 74-ї наукової зустрічі Американського товариства з вивчення епілепсії, 4-8 грудня	
Можливості сучасної фармакотерапії когнітивних порушень і розладів сну	
Т.С. Міщенко, О.О. Хаустова	42-43
За матеріалами конгресу «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»	
Застосування пірацетаму в сучасній медичній практиці. Огляд доказової бази.....	44-45
Чи здатний коронавірус SARS-CoV-2 ушкоджувати нервову тканину?	
Т.М. Слободін.....	46
COVID-19 і соматизована депресія: що змінилося?	
О.С. Чабан.....	47
Пацієнт із хронічним болем у спині на прийомі у лікаря: як і кому потрібно надавати допомогу?	
М.М. Орос, О.С. Чабан.....	50-51
Сучасні підходи до діагностики та лікування болю	
І.М. Тодуров, О.В. Перехрестенко, Н.В. Косей та ін.....	52-54
За матеріалами наукової онлайн-конференції «Біль: сучасні підходи до діагностики та лікування», 25 листопада	

АЛЕРГОЛОГІЯ

Набряк гортані як потенційно життєзагрозливий прояв спадкового ангіоневротичного набряку	3
Перспективи використання комбінації інтраназальних кортикостероїдів та інтраназальних антигістамінних засобів у лікуванні пацієнтів з алергічним ринітом	
І.В. Гогунська.....	8

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Кожна третя дівчина з ВІЛ не знає, як правильно розкривати свій статус людям поруч.....	9
Витрати на охорону здоров'я та доступ до лікування: результати дослідження.....	12
Група компаній «Здоров'я»: гідна відповідь на виклики 2020 року	15
Новини МОЗ.....	18
ACINO нагороджена п'ятьма престижними преміями «Панацея» 2020.....	19
У Києві відкрився перший в Україні освітній кабінет для пацієнтів із ССЗ.....	32



Ще мить, і 2020-й стане історією.
 Це був складний і напружений час.
 Коронавірусна хвороба поставила
 перед людством завдання, яких
 у новітній історії ще не було.
 Але поряд із викликами з'явилися
 й можливості – розвиватися
 в професії, опановувати віртуальні
 формати фахової
 та соціальної реалізації.
 Попри карантинні обмеження
 й зачинені кордони ми будемо
 плани на майбутнє й надалі
 допомагатимемо вам, шановні читачі,
 бути в курсі останніх здобутків
 медичної науки та практики.

Міцного здоров'я вам
 і вашим рідним!
 Веселих свят!

Завжди з вами

Здоров'я® України
МЕДИЧНА ТАБЛІТА



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Редакційна колегія

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

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

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

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Теркул
Зоя Маймескул

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

Дизайн/верстка:

Контактні телефони

Редакція **+380 (44) 521-86-86**

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

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

Адреса для листування

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 06.12.2020.
Замовлення № 704925. 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).

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або 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;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 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 – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**,
www.health-ua.com

Анотація номеру
«Медична газета
«Здоров'я України»
з 2003 року

Перспективи використання комбінації інтраназальних кортикостероїдів та інтраназальних антигістамінних засобів у лікуванні пацієнтів з алергічним ринітом

11-12 вересня в рамках проєкту «Життя без алергії» відбулася науково-практична конференція у форматі онлайн під назвою «Сучасна світова практика ведення пацієнтів з алергічними захворюваннями в період COVID-19». Захід проводився за підтримки Всеукраїнської громадської організації «Асоціація алергологів України» та Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України. До уваги читачів – огляд доповіді провідного вітчизняного експерта щодо особливостей ведення пацієнтів з алергічним ринітом (АР) в умовах пандемії COVID-19.



Заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України», доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська у своєму виступі охарактеризувала перспективи використання комбінації інтраназальних кортикостероїдів (КС) з інтраназальними антигістамінними засобами в лікуванні пацієнтів з АР.

За визначенням, АР являє собою хронічне опосередковане імуноглобулінами Е запалення слизової оболонки порожнини носа, яке з'являється після впливу алергену (Pawankar R. et al., 2011). До загальних симптомів АР належать закладеність носа, ринорея, напади чхання та/або свербіж у порожнині носа (Dykewicz M.S. et al., 2017). Сезонний АР (САР) з'являється в період цвітіння певних рослин (однак у тропічному чи теплому кліматі може спостерігатися весь

рік). Натомість цілорічний АР (ЦАР) характеризується безперервною наявністю проявів хвороби незалежно від сезону (в деяких випадках – із загостреннями в сезон цвітіння певних рослин). Відрізнити САР від ЦАР іноді складно, оскільки в хворих може спостерігатися як одне, так і інше захворювання, а присутність алергенів у повітрі також може бути як сезонною, так і цілорічною (Seidman M.D. et al., 2015; Dykewicz M.S. et al., 2017).

Актуальність питання АР продовжує зростати. Лише в США на АР страждають близько 5,6 млн дітей і 19,9 млн дорослих (Black L. et al., 2019; Blackwell D.L., Villarreal M.A., 2017). Очікується, що у зв'язку зі змінами клімату чутливість до амброзії в Європі збільшиться більш ніж удвічі: з 33 млн осіб на сьогодні до 77 млн осіб у 2041-2060 рр.

Не викликає сумнівів, що АР несприятливо впливає на якість життя, зокрема, сприяє появі розладів сну, депресії, дратівливості, зниженню продуктивності (Meltzer E.O. et al., 2016). Крім того, АР часто супроводжується такими коморбідними станами, як астма, середній отит, обструктивне апное сну, алергічний кон'юнктивіт, синусит (Hadley J.A. et al., 2012; Dalal A.A. et al.,

2008). Не менш важливий і той факт, що АР є суттєвим тягарем для економіки: загальні витрати на лікування цього захворювання в США у 2005 р. склали 11,2 млрд дол., а це майже вдвічі перевищує витрати 2000 р.; більше половини цих видатків припадає на ліки, що відпускаються за рецептом.

Патогенез АР полягає у тому, що коли на людину, котра страждає на алергію, повторно впливає алерген, в організмі запускаються ранні та пізні реакції, які спричиняють клінічні прояви. Ранні реакції розвиваються впродовж перших кількох хвилин після повторного впливу алергену; до них належать свербіж і закладеність носа, ринорея. Пізні реакції розвиваються через 4-8 годин, до яких належать повна закладеність носа, погіршення нюху, посилення секреції слизу, стійке запалення слизової оболонки, гіперреактивність слизової оболонки щодо вже відомих і нових алергенів.

Для клінічної оцінки АР застосовуються шкали загальної оцінки назальних симптомів (TNSS) та очних симптомів (TOSS). Ці шкали мають по 4 симптоми, які оцінюються за 4-бальною шкалою (від 0 – відсутність симптому до 4 – тяжкі прояви). За допомогою таких шкал можна оцінювати як негайні симптоми (впродовж 10 хв до тестування), так і симптоми за попередні 12 год. Регулярна оцінка за цими шкалами часто застосовується і в клінічних дослідженнях, і в практичній діяльності, оскільки допомагає у прийнятті рішення стосовно ескалації чи деескалації активності терапії. Крім того, використовується стандартизований опитувальник якості життя при ринокон'юнктивіті, який містить 8 запитань із 7 сфер (активність, сон, поза назальні/поза очні симптоми, назальні симптоми, очні симптоми, проблеми в повсякденному житті, емоційні проблеми).

У своєму лікуванні більшість пацієнтів з АР використовують безрецептурні та/або рецептурні препарати, причому симптоми часто неадекватно контролюються при використанні одного лікарського засобу (Meltzer E.O. et al., 2012; Marple B.F. et al., 2007). Майже половина хворих повідомляють про використання двох і більше окремих методів лікування. Відомо, що комбіновані інтраназальні препарати, які містять КС і антигістамінний засіб, є ефективнішими за монотерапію (Prenner B.M. et al., 2016; Price D. et al., 2013). Призначення комбінованого інтраназального спрею із фіксованою одно-разовою дозою може знизити витрати на охорону здоров'я та поліпшити прихильність до лікування порівняно з одночасним лікуванням кількома препаратами.

У рекомендаціях ARIA зазначено про доцільність застосування інноваційної технології MASK – інформаційної та технологічної комунікаційної системи, в центрі якої перебуває пацієнт; на жаль, наразі українською мовою вона не облаштована. Система MASK дає змогу моніторувати стан хворого та підтримувати оптимальний контроль симптомів, мінімізуючи побічні ефекти і витрати. В основі MASK лежить підрахунок пацієнтом балів для власних симптомів і скарг за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) з подальшою ескалацією або деескалацією терапії. На думку професора І.В. Гогунської, недоліком цієї системи є те, що антиген-специфічна імунотерапія призначається лише тоді, коли стан хворого є незадовільним, а оцінка за ВАШ кілька разів перевищує порогове значення в 5 балів. Оскільки цей

метод лікування є надзвичайно високоефективним, раннє його призначення здатне суттєво змінити перебіг захворювання та покращити якість життя пацієнта з АР.

Експертна група ARIA розробила для хворих з АР алгоритм з метою обрання фармакотерапії та посилення / зменшення об'єму лікування залежно від контролю симптомів. Було запропоновано таку класифікацію лікування АР: рівень Т1 – неседативні Н₁-антигістамінні засоби (оральні, інтраназальні, очні), антагоністи лейкотрієнових рецепторів і кромони (інтраназальні й очні); рівень Т2 – інтраназальні КС; рівень Т3 – комбіновані інтраназальні препарати (КС + антигістамінний засіб); рівень Т4 – оральні КС у вигляді короткого курсу для доповнення лікування; рівень Т5 – розглянути скерування до вузького спеціаліста, а також імунотерапію алергенами. Доповідач наголошує, що в разі застосування системних КС не варто використовувати депо-форми.

Наукові розробки в галузі фармакотерапії АР продовжують прогресувати; незабаром на фармацевтичному ринку буде представлено новий комбінований препарат для інтраназального застосування – поєднання олопатадину та мометазону. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження F.C. Hampel і співавт. (2019) було присвячено оцінці ефективності, безпеки та переносимості назального спрею GSP301 (олопатадин 665 мкг + мометазон 25 мкг) 2 р/добу протягом 14 днів у пацієнтів із САР (дорослі та підлітки) порівняно з плацебо й монотерапією окремими компонентами препарату в тих самих дозах. Усього було рандомізовано 1180 пацієнтів. Первинною кінцевою точкою дослідження була зміна від вихідного рівня середнього 12-годинного показника за шкалою TNSS. За цим показником олопатадин/мометазон суттєво перевершував плацебо (p<0,001) та олопатадин (p=0,003), а також наблизився до статистичної значимості переваги порівняно з мометазоном (p=0,059). Автори відзначили зменшення вираженості всіх окремо взятих назальних симптомів при застосуванні олопатадину/мометазону порівняно з плацебо. Важливо, що стан хворих покращувався досить швидко (ймовірно, за рахунок швидкої дії олопатадину) та продовжував покращуватися протягом курсу лікування (завдяки протизапальному впливу мометазону). Початок дії олопатадину/мометазону спостерігався вже через 15 хвилин після застосування, за швидкістю початку дії олопатадину/мометазон перевершував не тільки плацебо, а й обидва варіанти монотерапії (p<0,05 для всіх порівнянь). Аналіз впливу на очні симптоми за шкалою TOSS (як сумарно, так і для кожного симптому окремо) виявив значиміше покращення в групі олопатадину/мометазону порівняно з групою плацебо (p<0,01). І нарешті, комбінований препарат достовірно покращив загальну якість життя порівняно з плацебо (p<0,01). Питання безпеки призначуваної терапії є винятково важливим. Частота побічних явищ на тлі застосування олопатадину/мометазону достовірно не відрізнялася від аналогічних показників плацебо чи монотерапії. Найчастішими побічними ефектами були дисгевзія (3,3%) та головний біль (0,7%).

Отже, було зроблено висновки, що комбінація олопатадину та мометазону (2 р/добу) спричиняла значне, стійке та клінічно значиме зменшення назальних й очних симптомів САР у пацієнтів віком від 12 років порівняно з плацебо. Початок дії був швидким (у межах 15 хв), а ефект – стійким. Препарат переносився добре (з частотою побічних явищ у межах показників плацебо).

Загалом, незважаючи на пандемію COVID-19, пацієнтам з АР слід продовжувати призначену раніше терапію й суворо дотримуватися карантинно-обмежувальних заходів.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

ПРЕСРЕЛІЗ



Кожна третя дівчина з ВІЛ не знає, як правильно розкривати свій статус людям поруч



АНФ UKRAINE **Дівчата діють в Україні**

Особисті та соціальні аспекти життя і потреби ВІЛ-позитивних дівчат віком 14-18 років в Україні

Ініційоване АНФ Україна, кероване та проведене жінками, які живуть з ВІЛ, у рамках ініціативи Girls Act – Дівчата Діють

Дизайн дослідження: 250 дівчат з ВІЛ, 14-18 років. Кількісне опитування із використанням напівструктурованої анкети та глибинні інтерв'ю. Грудень 2019 – лютий 2020 року.

Розкриття та прийняття ВІЛ-статусу

- 63%** опитаних дівчат дізналися про свій ВІЛ-статус у молодшій школі
- 45%** дівчат нікому не розповідали про свій ВІЛ-статус
- 46%** дівчат консультували щодо способів розкриття свого ВІЛ-статусу

АНФ UKRAINE Дівчата діють в Україні

Стигма та дискримінація у зв'язку з ВІЛ

- 1/3** стикались із проявами стигми та дискримінації в медичних закладах
- Дівчата переживають стигму всередині родини: рідні, здебільшого похилого віку, забороняють дівчатам говорити про свій статус друзям та оточуючим
- 76%** дівчат вірять, що медпрацівники/ці не розголошують їхній ВІЛ-статус або будь-які інші деталі щодо них без їхньої згоди

АНФ UKRAINE Дівчата діють в Україні

Благодійний фонд «Фундація АнтиСНІД-Україна» (АНФ Ukraine) ініціював проведення першого в Україні дослідження потреб дівчат із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) віком 14-18 років, яке провела благодійна організація «Позитивні жінки». У дослідженні було показано особливості життя дівчат із ВІЛ, вивчені їхні потреби в особистісному розвитку, сексуальній освіті та доступі до послуг у сфері психічного здоров'я.

Дослідження організовано в рамках розвитку в Україні ініціативи АНФ «Дівчата діють», яка стартувала у 2019 році. Мета ініціативи – мотивувати дівчат та жінок молодого віку підтримувати одна одну у різних життєвих ситуаціях та розвивати лідерські навички у них.

«Ми, АНФ Ukraine, ініціювали це дослідження, щоби зрозуміти, чого саме прагнуть дівчата з ВІЛ в Україні, які навички вони хочуть розвивати, про що вони мріють. Минуло понад 30 років з початку епідемії ВІЛ, але рівень стигми до людей з ВІЛ все ще неприйнятно високий. Нас цікавило чи ВІЛ впливає на дівчат, чи є це перешкодою для особистісного розвитку, впевненості у своїх силах, реалізації права бути щасливою, – розповіла **Ярослава Лопатіна, голова представництва АНФ Ukraine**. – Дослідження збагатило нас інформацією для створення потужної спільноти дівчат, які будуть відстоювати свої права, підтримувати одна одну та допомагати іншим реалізовувати свій потенціал».

За результатами дослідження:

- кожна третя дівчина з ВІЛ прагне здобути навички розкриття ВІЛ-статусу та дізнатися про те, як знайти своє місце в житті;
- найважливішими складовими щастя дівчата вважають наявність хороших друзів (68%), дружньої родини (60%) та здоров'я (54%);
- кожна четверта дівчина потребує психологічної та соціальної підтримки для корекції ставлення до свого ВІЛ-статусу.

Рідні, здебільшого похилого віку, забороняють дівчатам говорити про свій статус друзям та оточуючим, обмежують їхнє коло спілкування;

- лише половина опитаних дівчат почуваються захищеними щодо свого здоров'я (48%);
- 24 із 56 дівчат, які мали досвід сексуальних стосунків, опинилися в ситуації, коли була відсутня активна згода на секс.

«Дослідження є унікальним для нашої країни, оскільки воно організовано та проведено спільнотою жінок, які живуть із ВІЛ, серед дівчат, які живуть із ВІЛ, – ділиться подробицями **Ксенія Скринник, координаторка ініціативи АНФ «Дівчата діють» в Україні**. – Вражають відгуки інтерв'юєрок, які зібрали багато прикладів дискримінації дівчат. Незважаючи на це, дівчата, як інші підлітки, прагнуть бути щасливими, мати родину, спілкуватися з друзями. Деякі прагнуть бути лідерками і вже активно до цього йдуть».

«В опитуванні ми охопили основні сфери життя дівчат – чи хочуть вони жити активним життям у суспільстві, як приймають свій ВІЛ-статус та пов'язане з ним лікування, чи відчувають стигматизацію щодо себе від інших людей, чи мають проблеми щодо розкриття свого статусу іншим, які виклики несе дорослішання та початок сексуального життя, – розповідає керівниця дослідження **Світлана Мороз, координаторка з моніторингу дотримання прав БО «Позитивні жінки»**. – Для нас також було важливо

дізнатися про те, чи потребують вони підтримки спільноти жінок, які живуть із ВІЛ. Їхні відповіді підкреслили потребу у підтримці дорослих жінок, які можуть допомогти дівчатам адаптуватися у житті і показати перспективи повноцінного життя з ВІЛ».

У 2020 році АНФ Ukraine ініціює створення спільноти дівчат, які будуть реалізовувати проект «Дівчата діють» в Україні. З початку жовтня проводяться систематичні онлайн-зустрічі дівчат як із ВІЛ-позитивним, так і з ВІЛ-негативним статусом. Разом із АНФ Ukraine дівчата формують стратегію допомоги та підтримки інших дівчат для того, щоб усі вони мали рівні можливості незалежно від соціального статусу та стану здоров'я.

Про Фундацію

АНФ («Фундація АнтиСНІД-США») – одна з найбільших неурядових організацій, що самофінансується та реалізує програми з профілактики та тестування на ВІЛ, лікування та підтримки понад 1,4 млн пацієнтів із ВІЛ у 45 країнах світу, в тому числі в Україні.

АНФ Ukraine («Фундація АнтиСНІД-США в Україні») – українське представництво АНФ. Зусиллями фундації у 2019 році в Україні 151 тис. осіб пройшли тестування на ВІЛ, понад 40 тис. ВІЛ-позитивних пацієнтів отримали безкоштовні медичні послуги у 16 регіонах України, 50 млн грн – внесок благодійного фонду в систему охорони здоров'я України. За перші 6 місяців 2020 року завдяки АНФ Ukraine безкоштовно було зроблено тест на ВІЛ 51 тис. осіб та було придбано на 672 тис. грн засобів індивідуального захисту для медичних закладів Одеської, Київської, Львівської та Донецької областей. АНФ Ukraine (відповідно до потреб конкретного регіону) покращує доступ ВІЛ-позитивних пацієнтів до високоякісних медичних послуг через співпрацю з місцевими закладами охорони здоров'я та медичними фахівцями.

Знання про сексуальне та репродуктивне здоров'я

Кожна п'ята ВІЛ-позитивна дівчина віком 14-18 років має сексуальне життя та має переважно гетеросексуальні стосунки з ВІЛ-негативними партнерами

На запитання «З ким ти можеш поговорити про секс?» дівчат відповіли:

- з друзями
- з родиною
- з сексуальними партнерами

24 з 56 дівчат, що мали досвід сексуальних стосунків, опинилися у ситуації, коли була відсутня активна згода на секс

АНФ UKRAINE Дівчата діють в Україні

Психічне здоров'я

Сором, самотність, самозвинувачення, проблеми низької самооцінки та проблеми зі сном – 5 станів, які відчували респондентки найчастіше, не пов'язуючи ці стани з ВІЛ.

Майже кожна третя дівчина відчувала внутрішнє заперечення та небажання прийняти свій діагноз

1/3 дівчат звертаються за допомогою для вирішення психо-емоційних проблем, водночас більше третини з них не мають інформації про такі послуги

АНФ UKRAINE Дівчата діють в Україні

Розвиток навичок. Лідерство

кожна дівчина хоче навчатися правильно розкривати ВІЛ-статусу та як знайти своє місце в житті

дівчата прагнуть розвинути навички самовпевненості та асертивності

48%

63% дівчат з ВІЛ подобається брати участь у колективній позашкільній діяльності

цікавиться постановкою та досягненням цілей

АНФ UKRAINE Дівчата діють в Україні

ПРЕСРЕЛІЗ

Витрати на охорону здоров'я та доступ до лікування: результати дослідження

18 грудня відбулася презентація результатів дослідження «Витрати на охорону здоров'я та доступ до лікування», що провели експерти Київської школи економіки та компанії IQVIA за ініціативи Американської торговельної палати в Україні й Асоціації виробників інноваційних ліків.

Україна має найгірші показники за всіма індикаторами серед референтних країн

	Чехія	Угорщина	Латвія	Словаччина	Польща	Україна
Тривалість життя ч. [роки]	77	73	70	74	74	67
Тривалість життя ж. [роки]	83	80	80	82	82	77
Смертність [% на 1 тис. людей]	11	14	15	10	11	15
Смертність дітей до 1 року [на 1 тис. живонародж. дітей]	2.6	3.6	3.8	4.9	3.7	7.5
DALY (роки життя, скориговані за непрацездатністю) [роки на 1 млн людей]	323	394	424	320	338	456
Запобіжна смертність [віковий стандартизований коефіцієнт на 100 тисяч людей]	179	268	326	250	169	480

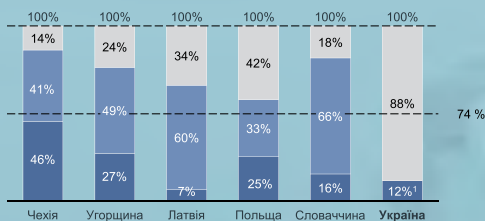
Розрахунок з даних за 2019 рік

ACC | IQVIA

Дослідження «Витрати на охорону здоров'я і доступ до лікування» у виконанні KSE та IQVIA за підтримки ACC та APRAID, березень 2020

В Україні держава покриває 12% витрат на лікарські засоби (середній показник для референтних країн становить приблизно 74%).

Розподіл ринку лікарських засобів за напрямками по вартості [2019]



1. Централізовані (МОЗ), регіональні, лікарняні закупівлі та програма "Доступні ліки". Дослідження про витрати на охорону здоров'я і доступ до лікування | Березень 2020 року

Джерело: IQVIA, Proxima Research

В Україні держава фінансує лише **12 % загальних витрат на лікарські засоби, що значно нижче, ніж у референтних країнах.** Проте запроваджена реформа охорони здоров'я передбачає збільшення покриття населення лікарськими засобами.

Держава фінансує лише 12% загальних витрат на лікарські засоби. Це найнижчий показник серед деяких країн у Східній Європі, де він у середньому становить близько 70%. На інноваційне лікування в Україні держава витрачає 17% видатків Державного бюджету, виділених на закупівлю лікарських засобів, що є найменшим показником серед референтних країн, де такі витрати становлять у середньому 60%.

При цьому Україна витрачала 35% виділених коштів на некатегоризовані лікарські засоби (БАДи, вітаміни, традиційні та рослинні препарати) та на препарати без доведеної ефективності, що суттєво більше, ніж у референтних країнах. Також в Україні відсутні правила регулювання цін на генерики, на які виділялося 48% від загального обсягу коштів на лікарські засоби.

Україна щороку може заощаджувати до 40% витрат, передбачених Державним бюджетом на лікарські засоби, – це близько 4,3 млрд грн відповідної статті витрат Державного бюджету 2020 року, виділених на лікарські засоби. Зробити це можна завдяки комплексу інструментів, які слід запровадити на рівні держави: ввести політику ціноутворення на генерики, широке використання угод керованого доступу та контроль за призначеннями лікарських засобів. Також важливо повноцінно запровадити оцінку медичних технологій, процедуру співоплати та зовнішнє цінове реферування.

Фінансування доступу до інноваційного лікування можливо забезпечити в межах наявного бюджету через перерозподіл витрат згідно із запропонованими в дослідженні рекомендаціями. Про це свідчать результати дослідження.

Вільний доступ до сучасних та ефективних лікарських засобів може покращити основні показники якості функціонування системи охорони здоров'я, котрі в Україні є найнижчими порівняно з референтними країнами. За даними Світового банку, середня тривалість життя чоловіків в Україні становить 67 років, тоді як у Польщі цей показник значно вищий – 74 роки. Рівень смертності дітей до 1 року в Україні найвищий серед країн Східної Європи – 7,5% на 1000 новонароджених.

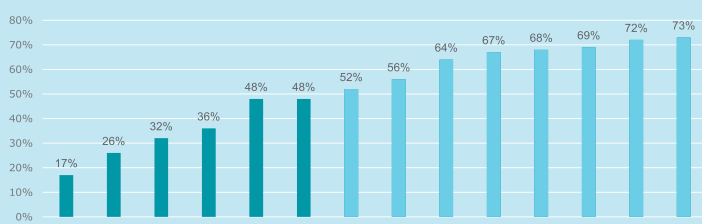
Порівняння структури державних витрат на лікарські засоби у референтних країнах

	Чехія	Угорщина	Польща	Україна
Оригінальні та інноваційні	72%	71%	57%	17%
Генерики	24%	23%	37%	48%
Некатегоризовані	4%	6%	6%	35%

ACC | IQVIA

Дослідження «Витрати на охорону здоров'я і доступ до лікування» у виконанні KSE та IQVIA за підтримки ACC та APRAID, березень 2020

Україна має найнижчу частку витрат на державні закупівлі інноваційних ліків серед багатьох країн світу



■ Частка інноваційних ліків в обсязі державних закупівель в країнах, що розвиваються – орієнтація в основному на генерики
■ Частка інноваційних ліків в обсязі державних закупівель в країнах, що розвиваються, та розвинених країнах – з більшим акцентом на інноваційних ліках

ACC | IQVIA

Дослідження «Витрати на охорону здоров'я і доступ до лікування» у виконанні KSE та IQVIA за підтримки ACC та APRAID, березень 2020

Розподіл державного фінансування на закупівлю лікарських засобів для різних терапевтичних напрямків не корелює з рівнем смертності від цих захворювань в Україні

	Рейтинг причин смерті [на 100 тис.]	Частка, що реімбурсується/відшкодовується державою [грн]
Серцево-судинні	908	4%
Онкологічні	228	17%
Захворювання ЦНС	51	10%
Гастроентерологія	51	7%
Респіраторні	42	2%
Інфекційні	41	28%
Інші хвороби	69	32%

ACC | IQVIA

Дослідження «Витрати на охорону здоров'я і доступ до лікування» у виконанні KSE та IQVIA за підтримки ACC та APRAID, березень 2020

Базуючись на досвіді референтних країн, можна розширити доступ до інноваційного лікування та досягнути кращих показників здоров'я в Україні завдяки:

- ✓ Використанню інструментів політики ціноутворення на генерики
- ✓ Повноцінному запровадженню оцінки медичних технологій
- ✓ Широкому використанню договорів керованого доступу
- ✓ Запровадженню процедури контролю за призначеннями ЛЗ

ACC | IQVIA

Дослідження «Витрати на охорону здоров'я і доступ до лікування» у виконанні KSE та IQVIA за підтримки ACC та APRAID, березень 2020

Фінансування доступу до інноваційного лікування можливо забезпечити в межах наявного бюджету через перерозподіл витрат згідно із запропонованими рекомендаціями

Запровадження політики ціноутворення на генерики та контролю за призначеннями дозволить заощадити до 4.2 млрд грн, що складає близько 40% поточного бюджету, який держава витрачає на закупівлю лікарських засобів.

ACC | IQVIA

Дослідження «Витрати на охорону здоров'я і доступ до лікування» у виконанні KSE та IQVIA за підтримки ACC та APRAID, березень 2020



Трансатлантичний круглий стіл «COVID-19: що наразі відомо?»

2 листопада відбувся трансатлантичний круглий стіл «COVID-19: що наразі відомо?» в режимі веб-конференції. Програма заходу була дуже насиченою, учасники мали змогу ознайомитися з доповідями вітчизняних і зарубіжних фахівців, які детально розглянули актуальні питання менеджменту пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Асистент-професор госпіталю Mount Sinai (Нью-Йорк, США), лікар-пульмонолог-реаніматолог Євгеній Пінеліс детально описав нинішню ситуацію щодо поширеності COVID-19 у Нью-Йорку. Історично склалося, що Нью-Йорк виявився одним із перших мегаполісів США, удар на систему охорони здоров'я якого був найбільшим. Про це свідчать надзвичайно високі показники госпіталізації під час розпаду епідемії. Варто зазначити, що на той час однією з основних проблем, яка найбільше погіршувала ситуацію боротьби з епідемією, була відсутність адекватної системи тестування, а також наявність обмежених даних, необхідних для оптимальної організації точної роботи медичного персоналу в інфекційних відділеннях і відділеннях інтенсивної терапії. Однак з досвідом клініцист дійшов висновку, що проведення потенційно етіотропної фармакологічної терапії COVID-19 не має жодного значення незалежно від механізму дії препаратів і тяжкості стану пацієнта. Натомість вирішальне значення у веденні тяжких хворих, інфікованих COVID-19, має проведення адекватної патофізіологічної підтримувальної терапії.

Варто зазначити, що досвід Нью-Йорку в боротьбі з поширеністю COVID-19 виявився успішним; про це свідчить незначна кількість пацієнтів в інфекційних відділеннях і відділеннях інтенсивної терапії опорних лікарень станом на сьогодні. На думку спікера, основні чинники, завдяки яким епідемічна ситуація в місті є відносно сприятливою, – повільне зняття обмежень, масове тестування, відслідковування контактів і дотримання соціальної дистанції. Саме тому такий досвід може бути корисним для тих місцевостей, де ситуація з поширеністю нової коронавірусної хвороби є критичною.

Президент Федерації анестезіологів і реаніматологів Росії, доктор медичних наук, професор Костянтин Лебединський представив доповідь, яка стосувалася патофізіологічних особливостей розвитку дихальної недостатності у хворих на COVID-19 і методів її лікування.

Наразі існує велика кількість запитань щодо раціонального менеджменту дихальної недостатності, що з'являються в пацієнтів на тлі тяжкого перебігу COVID-19. Відповіді на них й досі є суперечливими та невизначеними. Саме тому одне з найважливіших завдань для кожного клініциста – детальне розуміння основи патогенезу порушень дихання в таких хворих.

На початку пандемії медики усього світу тривожно очікували напливу великої кількості пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС). Однак більшість тяжких хворих мали м'які піддагиві легені, розправлення яких не потребує механічної роботи, достатньо хороше самопочуття аж до дуже низьких цифр SpO_2 та раптове погіршення стану в подальшому, виражену тромбофілію і ризик тромботичних ускладнень, а також хорошу відповідь на застосування високих концентрацій кисню та прон-позиції. Наявність таких клінічних характеристик пацієнтів пов'язана насамперед з унікальними механізмами патогенезу дихальних порушень, відмінних від тих, які розвиваються за інфікування схожими коронавірусами – SARS-CoV і MERS. Так, на увагу заслуговує унікальність патофізіологічної основи ГРДС, асоційованого з COVID-19. Зокрема, F. Cicciocioppo та співавт. (2020) припустили, що найімовірнішою причиною уражень легень, які спостерігаються в таких хворих, є розвиток мікроциркуляторного легенево-судинного обструктивного тромбоваскуліту, що може мати суттєвий вплив на розвиток дихальної недостатності, а також підтверджує важливість застосування антикоагулянтної терапії за тяжкого перебігу захворювання.

Слід зазначити, що найтипівішими змінами легень, які можна спостерігати на зображеннях комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки пацієнтів, інфікованих

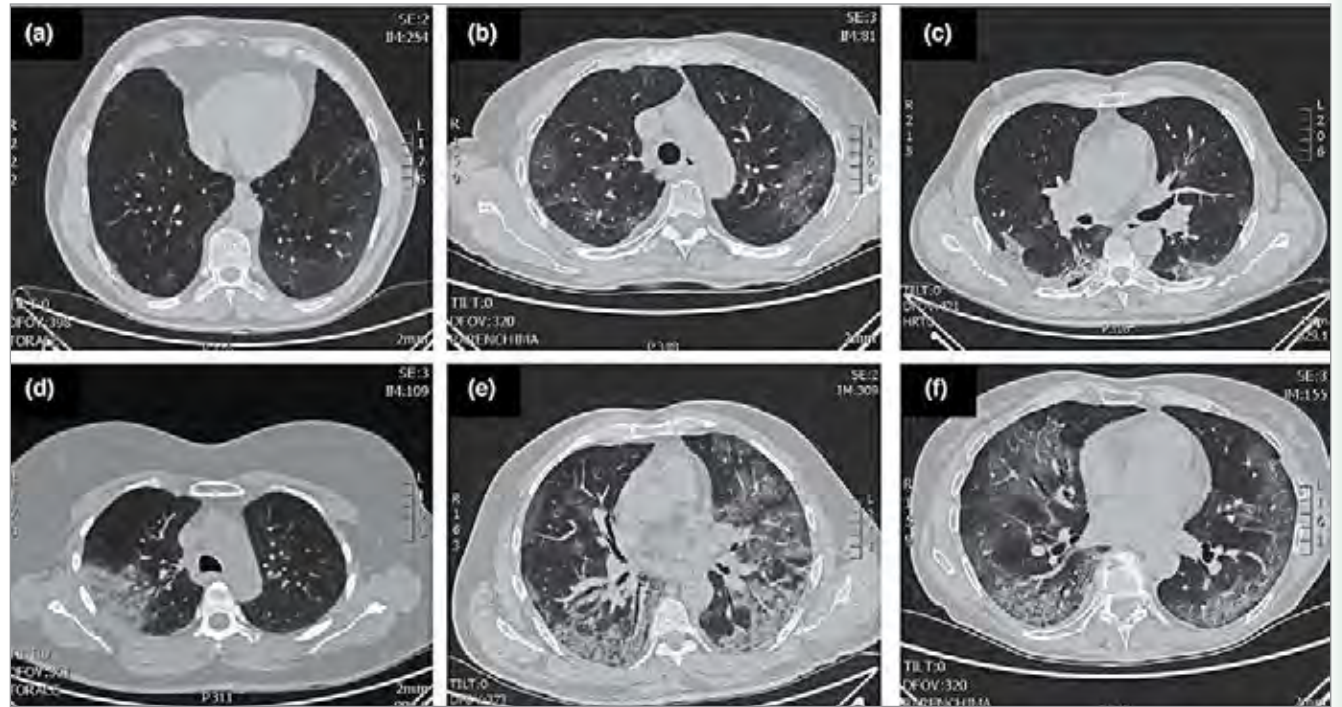


Рис. Типові зміни уражень легень серед пацієнтів із COVID-19, виявлені за допомогою КТ ОГК у динаміці: а – зниження прозорості за типом «матового скла» (рання стадія); б – множинні ділянки «матового скла»; с – множинні ділянки «матового скла» в поєднанні із субплевральною консолидацією паренхіми легені; д – фокальна консолидація; е – мультифокальна консолидація; ф – мультифокальна консолидація в поєднанні з формуванням «соткової» легені (кінцева стадія)

SARS-CoV-2, є затемнення у вигляді «матового скла» (рис.). Патофізіологію появи цього феномена було детально описано A.S. Reynolds і співавт. (2020). Так, за допомогою транскраніальної доплерографії з контрастним посиленням автори дослідження встановили, що патогенетичне підґрунтя таких змін – не інтерстиційний набряк легеневої тканини (як вважалося раніше), а наявність паретичної вазодилатації – гіперперфузії васкулярного русла легень. Це спричиняє посилений приток крові до уражених легенево-судинних одиниць, що зумовлює невідповідність вентиляції та перфузії, отже, розвиток гіпоксемії. Саме такі зміни можуть пояснити виникнення тяжкої дихальної недостатності на тлі практично нормальної еластичності легень.

На завершення свого виступу К. Лебединський зазначив, що під час лікування тяжких пацієнтів із COVID-19 клініцисти всього світу зіштовхнулися з моделлю «чистої» гіпоксемії. Основним фактором, що відрізняє останню від рестриктивної ГДН, є відсутність грубих порушень механіки дихання та відносно хороша компенсація за зростання екстракції кисню й серцевого викиду.

Член екзаменаційного комітету Європейського товариства анестезіології Андрій Варвинський у своїй доповіді ретельно розглянув особливості підходу до ведення дихальних шляхів у хворих на COVID-19.

На початку пандемії досвід щодо проведення інтубації трахеї серед пацієнтів з COVID-19 був украй обмеженим. Китайські дослідники W. Yao та співавт. (2020) виявилися одними з тих, хто вперше надав дані, необхідні для подальшого планування ведення хворих у критичному стані й організації превентивних заходів для медичного персоналу. Саме на основі цього досвіду було розроблено перші консенсусні настанови щодо менеджменту дихальних шляхів у пацієнтів з COVID-19 (Cook T.M. et al., 2020). Так, згідно із цим документом, підхід до ведення дихальних шляхів має бути насамперед безпечним, надійним і виконаним без зволікань. Основними пунктами, виконання яких передбачено цими рекомендаціями, є:

- адекватна підготовка медичного персоналу та забезпеченість необхідними ресурсами установи, що надає медичну допомогу хворим на COVID-19;
- залучення найменшої кількості медичного персоналу, необхідної для ведення дихальних шляхів (3 особи (інтубатор, асистент і третя особа для моніторингу стану пацієнта та введення седативних засобів), а також +1 особа поза межами палати, необхідна для виклику підмоги);
- використання одноразового набору для проведення інтубації трахеї;
- надання переваги проведенню інтубації трахеї за допомогою відеоларингоскопії;
- проведення штучної вентиляції легень двома особами для утримання маски двома руками в положенні

VE одним з асистентів та одночасного стиснення мішка Амбу – іншим;

➤ застосування медичним персоналом належних засобів індивідуального захисту.

Окрему увагу спікер приділив особливостям проведення аерозоль-генеруючих процедур (АГП) серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, які, як відомо, складають високий ризик інфікування медичного персоналу. Саме тому в приміщеннях, де здійснюють АГП, має бути хороша система вентиляції. До АГП належать інтубація трахеї, трахеостомія, неінвазивна ШВЛ (у т.ч. CPAP) і маскова вентиляція. До інших процедур, які потенційно можуть сприяти утворенню аерозолів, відносять екстубацію трахеї, проведення серцево-легеневої реанімації (перед інтубацією), відкритої санації дихальних шляхів без замкнутої лінійної системи та бронхоскопію.

Ризик інфікування COVID-19 під час проведення інтубації трахеї в потенційно інфікованих пацієнтів був вивчений у дослідженні K. El-Boghdadly та співавт. (2020). Виявилось, що приблизно в 1 з 10 медичних працівників, залучених до інтубації трахеї пацієнтів з підозрою або підтвердженням COVID-19, згодом було встановлено інфікування. Цікавими виявилися й дані J. Brown і співавт. (2020), які здійснили кількісну оцінку утворення аерозолів під час інтубації та екстубації трахеї з метою визначення їхньої належності до АГП. У результаті виявилось, що інтубація трахеї, включаючи вентиляцію лицевою маскою, спричиняє викид малої кількості аерозольних часток. Натомість проведення екстубації трахеї зумовлює у 15 разів більший викид аерозольних часток порівняно з інтубацією ($p=0,0004$), однак у 35 разів менший, ніж вольовий кашель ($p<0,0001$). Отже, результати цього дослідження не підтримують визначення планової інтубації трахеї (як АГП), якщо вона виконується згідно із правилами проведення процедури в приміщенні.

Доповідь завідувача відділенням анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Обласної дитячої клінічної лікарні (м. Дніпро), доктора медичних наук **Дениса Сурікова** була присвячена методам респіраторної підтримки у хворих на COVID-19. На початку виступу спікер зазначив, що задля адекватної первинної оцінки тяжкості дихальних порушень, асоційованих з тяжким перебігом COVID-19, надзвичайно важливо враховувати показники рівня свідомості, функції дихання, насиченості киснем крові, а також зміни легень, виявлені за допомогою УЗД. Окремо варто відзначити те, що в багатьох пацієнтів із COVID-19 спостерігається т. зв. щаслива гіпоксемія, що характеризується відсутністю відчуття задишки, розвитку втрати свідомості та зростання частоти дихання за низьких

Продовження на стор. 14.



Трансатлантичний круглий стіл «COVID-19: що наразі відомо?»

Продовження. Початок на стор. 13.

рівнів сатурації крові. Довготривалу компенсацію порушень дихання та (в подальшому) раптову декомпенсацію стану може пояснити особливість роботи дихального центра, який насамперед реагує на зміну рівнів pH і PCO_2 , лише згодом – на рівень PO_2 . Так, за компенсованої форми респіраторного ацидозу відбувається зсув дисоціації насиченого киснем гемоглобіну вліво внаслідок гіпокапнії, що й зумовлює невідповідність між показниками PO_2 і SpO_2 . Саме тому, незважаючи на першочергове зниження парціального тиску кисню у крові, порушення вентиляційно-перфузійних відношень, проблеми з легеневою механікою та елімінацією вуглекислого газу в таких хворих з'являються набагато пізніше.

З огляду на вищезазначене підтверджується доцільність обов'язкового визначення рівнів концентрації кисню крові (PO_2) незалежно від тяжкості стану пацієнта. Однак, ураховуючи відсутність широкого доступу до постійної оцінки PO_2 в сучасних умовах було запропоновано застосування т. зв. кисневої «ціни» сатурації, що являє собою показник співвідношення рівня сатурації та FiO_2 ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$). Вважається, що за $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ ($\text{SpO}_2 \leq 95\%$ за $\text{FiO}_2 > 0,30$) розвиток ГРДС є високоімовірним (включаючи пацієнтів на самостійному диханні).

Окремо варто зазначити те, що патогенез ГРДС, асоційованого з COVID-19, у багатьох аспектах є схожим із класичною формою ГРДС і характеризується зниженням легеневого комплаєнсу, який відповідає ступеню гіпоксемії, а також варіабельністю респіраторної механіки (Grieco D.L. et al., 2020). Усього виокремлюють 4 стадії ГРДС: ателектази (зворотна), ексудатія (частково зворотна), гіалінові мембрани (незворотна) та проліферація. Саме тому основна мета лікування цього порушення – якнайшвидше проведення адекватної респіраторної підтримки з метою відкриття первинного ателектазу та профілактики розвитку незворотних уражень легеневої тканини. Так, до найоптимальніших методів респіраторної підтримки хворих на COVID-19 відносять низькопотіковий кисень $\pm$ CPAP, високопотіковий кисень $\pm$ CPAP, неінвазивну вентиляцію, ШВЛ $\pm$ iNO, HFOV $\pm$ iNO, ЕКМО. Згідно з настановами Європейського товариства інтенсивної терапії, у разі гострої гіпоксемічної дихальної недостатності рекомендується надати перевагу застосуванню високопотікової назальної канюлі (ВПНК) замість проведення низькопотікової кисневої терапії. Обрання респіраторної підтримки хворих з дихальною недостатністю також слід завершити на ВПНК замість неінвазивної вентиляції легень з позитивним тиском. Натомість за відсутності доступу до ВПНК і показань до термінової ендотрахеальної інтубації трахеї перевагу слід надати застосуванню неінвазивної вентиляції з позитивним тиском та одночасним ретельним моніторингом стану хворого й оцінкою показників сатурації.

Не менш актуальним є питання обрання оптимального методу візуалізації у хворих на COVID-19. Так, КТ ОГК дає змогу отримати чи не найдостовірніші дані щодо величини та характеру ураження легеневої тканини. Однак, зважаючи на високу вартість та високе променеве навантаження, його використання має свої обмеження. Крім того, результати, отримані за допомогою КТ ОГК, ніяк не вплинуть на тактику лікування, адже першочерговими клінічними орієнтирами тяжкості стану таких хворих є загальне самопочуття, ознаки ДН і $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$.

Значну увагу варто приділити перевагам застосування ультразвукового дослідження (УЗД) легень серед пацієнтів із COVID-19. Так, зображення, отримані за допомогою цього методу, мають чіткі та типові ультразвукографічні закономірності. Це можуть підтвердити результати одноцентрового дослідження BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency), які продемонстрували високу чутливість, специфічність та діагностичну точність УЗД легень при плевральному випоті, альвеолярній консолидації та інтерстиціальних синдромах. Зазначені дані стали основою протоколу LUS (Lung Ultrasound), який на сьогодні знайшов широке застосування при веденні хворих на COVID-19. Окремо варто зупинитися й на деталях протоколу CLUE (COVID-19 Lung Ultrasound in Emergency Department), де надзвичайно детально описано покроковий підхід до проведення УЗД легень у хворих на COVID-19. У його основу покладено бальну систему УЗД легень (lung ultrasound scoring system, LUSS), що являє собою ефективний інструмент, розроблений для оцінки повітряності легень при ГРДС та пневмонії, асоційованому з COVID-19. Так, найпоширенішими знахідками, які дають змогу оцінити характер ураження легеневої тканини у хворих на COVID-19, є:

➤ підвищена кількість В-ліній (дискретних або таких, які зливаються, багатоголишкових і зазвичай двосторонніх) (LUSS0);

➤ потовщення плеври з ознаками рваної плевральної лінії (LUSS1);

➤ невеликі субплевральні консолидації (<1 см) (LUSS2), які прогресують до великих, маловаскуляризованих або безсудинних ущільнень (>1 см), іноді з наявністю безповітряних бронхограм (LUSS3).

Так, за допомогою шкали LUSS можна оцінити тяжкість стану пацієнта на основі загальної кількості балів, розрахованої у 12 легених зонах. Саме ці дані надалі дозволяють ухвалювати правильні клінічні рішення на різних етапах медичної допомоги.

На завершення свого виступу лектор наголосив, що час початку респіраторної підтримки має надзвичайно критичне значення. Так, до основних ознак, які свідчитимуть про ефективність проведеної методики, належать адекватний рівень свідомості, відсутність збудження чи пригнічення свідомості, зниження роботи дихання, оптимальні показники кисневої «ціни» сатурації, зниження показників, виявлених за допомогою шкали LUSS, і зменшення консолидації В-ліній. Натомість важливим тригером, який свідчитиме про доцільність зміни тактики лікування, є відсутність позитивної динаміки протягом 1-2 год.

Регіональний керівник системи Кайзер Перманенте (Окленд, США) Олександр Ракул присвятив свій виступ темі клінічних та організаційних проблем щодо підготовки до подвійного вірусного зимового сезону COVID-19 та грипу. Спікер зазначив, що сьогоднішні статистичні дані щодо поширеності COVID-19 у світі свідчать про пришвидшення темпів зростання захворюваності та є невтішними порівняно з тими, що були на початку року.

З огляду на це найбільший страх наразі полягає у виникненні т. зв. твіндемії, за якої спалах COVID може припасти на епідемію грипу.

На думку експертів, зростання захворюваності на грип у поєднанні з продовженням спалаху COVID-19 може спровокувати збільшення навантаження на систему охорони здоров'я різних країн і підвищення рівня смертності серед населення. Саме тому сьогодні надзвичайно важливою є стратегія імунізації не менше ніж 60% населення від вірусу грипу, що дозволить захистити сприйнятливі верстви населення від ускладненого перебігу коінфекції грипу та COVID-19.

Завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Одеського національного медичного університету, член Комітету європейської освіти в анестезіології ESA, доктор медичних наук, професор Олег Тарабрін представив доповідь «Патофізіологічні маркери порушень системи гемостазу при COVID-19. Огляд рекомендацій та перший досвід. Роль імуномодулювальної терапії».

Спікер зазначив, що патогенетичною основою порушень системи гемостазу при COVID-19 є розвиток т. зв. цитокінового шторму, який супроводжується відхиленням збудника від клітинної імунної відповіді. Так, існує думка, що тяжкість ураження легень безпосередньо корелює зі ступенем інфільтрації легеневої тканини нейтрофілами та макрофагами, а також їх значною кількістю в периферичній крові, тому є велика ймовірність участі нейтрофілів як безпосереднього джерела вироблення хемокинів і цитокінів у розвитку цитокінового шторму, який, своєю чергою, може зумовити ГРДС. Окрім того, описано асоціацію тяжкого перебігу COVID-19 та його ускладнень зі змінами в системі гемостазу. Зазначене підтверджує наявність у таких хворих дисфункції ендотелію, що спричиняє надмірне утворення тромбіну, зниження фібринолізу, отже, гіперкоагуляцію.

Окрему роль у виникненні порушень коагуляції хворих варто надати й розвитку гіпоксії, яка може безпосередньо провокувати зростання ризику тромбоутворення шляхом збільшення в'язкості крові й активації шляхів передачі сигналів т. зв. індукованими гіпоксією факторами. Саме тому механізм ураження легень у хворих на COVID-19 здебільшого може пояснити ендотеліальне ушкодження альвеолярних капілярів, що зумовлює прогресуючий ендотеліальний легений синдром з мікросудинним легеним тромбозом (Ciceri F. et al., 2020).

Варто зауважити, що сьогодні існує безліч припущень щодо первинної ланки патогенезу легених ушкоджень у хворих на COVID-19. Однією з таких є думка про роль пневмонії, асоційованої з COVID-19, як головного чинника

розвитку ускладненого перебігу захворювання. Слід зазначити, що у випадку COVID-19 виникнення пневмонії є вторинним і спостерігається не завжди. Натомість, з огляду на патофізіологію захворювання, до першопричини ураження легеневої тканини в таких хворих слід віднести ушкодження клітин крові та запалення ендотелію, що провокує розвиток гемолітичного тромбоваскуліту легених судин. Так, Z. Varga та співавт. (2020) є одними з перших, хто припустив, що наявність ендотеліальної дисфункції, яка з'явилася в результаті прямої вірусної інвазії, лежить в основі мікросудинного ушкодження та мікроциркуляторного тромбозу, що спричиняє розвиток системних проявів інфекції та поліорганну недостатність. Зазначене підтверджує посмертний аналіз результатів електронної мікроскопії та гістологічний аналіз зразків тканин органів пацієнтів, які померли від COVID-19. Зокрема, було виявлено наявність вірусних включень в ендотеліальних клітинах клубочкових капілярів, а також накопичення запальних клітин, пов'язаних з ендотелієм, й апоптотичних тілець у зрізах із міокарда, тонкої кишки та легень.

Наразі немає жодного сумніву, що тромботичні процеси є однією з основних причин смертності пацієнтів із COVID-19. Так, D. Wichmann і співавт. (2020) провели посмертне дослідження 12 пацієнтів з COVID-19. У результаті встановлено, що основною причиною летального наслідку серед інфікованих була масивна легенева емболія, яка виявлялася у 33% випадків і супроводжувалася верифікованим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Натомість ще у 25% було встановлено ознаки тромбозу глибоких вен без явищ легеневої емболії. З огляду на це проведення адекватної діагностики коагулопатії та профілактики тромбоемболічних ускладнень, асоційованих з COVID-19, є однією з найактуальніших проблем сьогодення.

Варто звернути увагу на те, що порушення коагуляції при COVID-19 характеризуються розвитком активації системи згортання крові зі зростанням рівнів фібриногену та D-димеру, а також наявністю кореляції з маркерами запалення. Так, основна лабораторна відмінність, яка відрізняє такі порушення від ДВЗ-синдрому при сепсисі та травмі, – подовження АЧТГ, що часто є порівняно меншим, ніж зростання ПТГ; це пояснюється підвищенням рівнів фактора VIII. Крім того, ще однією особливістю порушень коагуляції при COVID-19 є розвиток тромбоцитопенії та наявність мікроангіопатії (Lee A. et al., 2020). Часті лабораторні знахідки серед пацієнтів з летальним наслідком – вираженіша лімфопенія, а також вищі показники нейтрофілів і лейкоцитів, D-димеру та концентрації сечовини крові та креатиніну (Wang D. et al., 2020). Згідно з рекомендаціями щодо профілактики та лікування венозної тромбоемболії у хворих на COVID-19, розробленими спеціальним комітетом Американського венозного форуму (Sub-Committee of the American Venous Forum), рекомендовано проводити всім госпіталізованим хворим такі лабораторні тести:

➤ клінічний аналіз крові з акцентом на рівень тромбоцитів;

➤ протромбіновий час (дослідження при госпіталізації та в динаміці);

➤ продукти деградації фібрину (критерій розвитку ДВЗ-синдрому);

➤ рівень D-димеру (високі рівні визначають несприятливий наслідок захворювання);

➤ інструментальні методи дослідження, включаючи проведення тромбоеластографії.

Із метою вирішення питання щодо доцільності призначення профілактичної антикоагулянтної терапії доцільною є оцінка ризику венозної тромбоемболії та геморагічних ускладнень за допомогою шкал Падуа й IMPROVE. Варто відзначити, що практично кожен пацієнт з COVID-19, госпіталізований до стаціонару, має дуже високий ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень і мікроциркуляторного тромбозу. Саме тому застосування антиагрегантів у профілактичних дозах рекомендується всім пацієнтам за відсутності до цього протипоказань.

Окремо слід зупинитися на перспективах застосування імуномодулювальної терапії при COVID-19 як ад'ювантного та патогенетичного лікування, спрямованого проти потенційно летальних механізмів COVID-19. Зокрема було встановлено, що ранній початок антикоагулянтної терапії разом із застосуванням внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) ефективно покращував прогноз захворювання в пацієнтів із тяжкою та критичною формами COVID-19. Саме цей факт став причиною щодо розгляду внесення препаратів ВВІГ до майбутнього оновленого національного клінічного протоколу лікування COVID-19.

Підготувала **Лілія Нестеровська**



Група компаній «Здоров'я»: гідна відповідь на виклики 2020 року

Група компаній «Здоров'я» вже понад століття збагачує вітчизняний фармацевтичний ринок якісними та доступними препаратами. До групи компаній «Здоров'я» входять ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», ТОВ «ХФП «Здоров'я Народу», ТОВ «Фармекс Груп». Останніми роками компанія стрімко розвивається, впевнено поповнюючи свій продуктивний портфель. Цього року кількість препаратів в її арсеналі перетнула позначку в 700 найменувань.

Наразі 11 виробничих ділянок компанії «Здоров'я» сертифіковані відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP). На підприємстві діють системи управління на базі вимог міжнародних стандартів ISO 9001:2015, ISO 14001:2015. Компанія експортує свою продукцію в понад 20 країн світу, серед яких Ємен, Ірак, Монголія, Білорусь, Казахстан, Вірменія, Узбекистан, Азербайджан, Молдова, Польща та ін. Надзвичайно важливою є соціальна місія компанії. Щороку Група компаній «Здоров'я» втілює соціальні проекти для малозабезпечених верств населення та ветеранів, проводить спонсорську підтримку освітніх і національних ініціатив. Цього року компанія спрямувала додаткові зусилля на боротьбу з пандемією COVID-19, надаючи суттєву допомогу як закладам охорони здоров'я, так і соціально незахищеним верствам населення.

Головною метою діяльності та розвитку групи компаній «Здоров'я» є створення й виведення на фармацевтичний ринок якісних і доступних препаратів. Основні критерії розробляються лікарських засобів – висока конкурентна перевага за фармакоеконімічними показниками над оригінальними препаратами. Для більшості препаратів проводяться клінічні дослідження й дослідження з біоеквівалентності, що гарантує високу клінічну ефективність і безпеку цих засобів. Усі препарати проходять повний цикл фармацевтичної розробки за стандартами GMP, впровадженими в Групі компаній «Здоров'я».

Попри складнощі, якими запам'ятовується 2020 рік, компанія не знизила темпів виведення на фармацевтичний ринок нових лікарських засобів. Цього року компанія «Здоров'я» додала до свого портфелю понад 10 препаратів різних фармакологічних груп, включно із засобами, котрі можуть застосовуватися при COVID-19.

Новинки рецептурних лікарських засобів

- Протівірусний засіб **Імуновір-Здоров'я** – сироп по 100 мл і 200 мл; має імуномодуляторні та протівірусні властивості завдяки вираженій стимуляції імунної відповіді; нормалізує дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету шляхом індукції відповідей Th1-типу.
- Антибіотик для місцевого застосування **Неоміцин плюс** (порошок у контейнері) – комбінований антибактеріальний препарат, який містить 2 бактерицидні антибіотики із синергічною дією Бацитрадин і Неоміцин; є першим генериком Банеоцину у формі порошку. У портфелі компанії присутній Неоміцин плюс у формі мазі.
- Протигрибковий засіб **Ністатин-Здоров'я** – оральна суспензія 100000 МО/мл по 50 мл у флаконі; показаний для лікування кандидозу слизових оболонок порожнини рота, травного тракту; є першою суспензією ністатину в Україні. Препарат внесений до списку лікарських засобів, призначених для лікування гострої респіраторної хвороби COVID-19 та її ускладнень (постанова Кабінету Міністрів України від 20 березня 2020 р. № 225).

Особливості портфелю групи компаній «Здоров'я»

Поточна лінійка продуктів представлена широким спектром офтальмологічних препаратів. Це лікарські засоби міотропної, протиглаукомної, протинабрякової, антибактеріальної, протизапальної, судинорозширювальної та протиалергійної дії. Цього року їхній перелік поповнився такими препаратами очних крапель:

- Бримонідин-Фармекс, краплі очні 2 мг/мл;
- Офтоксацин-Фармекс, краплі очні 3 мг/мл;
- Тобрамідин-Фармекс, краплі очні 3 мг/мл;
- Гіпромелоза-Фармекс, краплі очні.

Зазначені препарати виготовляються на сучасному фармацевтичному заводі «Фармекс Груп». Наразі це єдиний в Україні виробник ліофілізованих порошків у флаконах повного циклу виробництва.

Препарати групи компаній «Здоров'я» для профілактики та терапії COVID-19

Із метою профілактики та лікування COVID-19 широко застосовуються препарати групи компаній «Здоров'я» етіотропної (протівірусні препарати й антибіотики), патогенетичної (препарати для пригнічення цитокінового шторму, антикоагулянти, інфузійна терапія, мукоактивні засоби, бронхолітики), симптоматичної (купірування лихоманки, комплексна терапія риніту/ринофарингіту, бронхіту) спрямованості дії.

- Жарознижувальні препарати
 - Ібупрофен, капсули по 400 мг, 200 мг
 - Парацетамол, капсули по 500 мг, 325 мг
 - Парацетамол Екстра Солюбл, таблетки шипучі по 500 мг
 - Ацетилка, таблетки шипучі по 500 мг № 16 (2х8) у стрипі
- Анальгетики та протизапальні засоби
 - Декса-Здоров'я, розчин для ін'єкцій 25 мг/мл по 2 мл в ампулі
 - Декса-Здоров'я, гранули для орального розчину, 25 мг/2,5 г по 2,5 г у пакеті
 - Ревмалгин, таблетки
 - Ревмалгин, розчин для ін'єкцій 10 мг/мл по 1,5 мл в ампулі
- Антисептики для ротової порожнини
 - Ангілекс-Здоров'я, спрей для ротової порожнини
 - БЕТАЙОД плюс, спрей для ротової порожнини по 50 мл
- Протівірусні засоби
 - Арбівір-Здоров'я форте, капсули по 200 мг
 - Арбівір-Здоров'я, капсули по 100 мг
 - Імуновір-Здоров'я, сироп 50 мг/мл по 100 мл у флаконі
 - Ганцикловір-Фармекс, ліофілізат для розчину для інфузій по 500 мг флаконі
- Антибіотики, що застосовуються для лікування вторинної бактеріальної інфекції та вказані в Протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»
 - Азитроміцин-Здоров'я, капсули
 - Азитроміцин-Фармекс, ліофілізат для розчину для інфузій
 - Кларитроміцин-Здоров'я таблетки 250 та 500 мг
 - Левофлоксацин-Здоров'я таблетки 250 та 500 мг
 - Моксифлоксацин-Фармекс таблетки 400 мг
 - Ванкоміцин-Фармекс ліофілізат у флаконах 500 та 1000 мг
- Препарати для лікування супутньої патології й ускладнень
 - Кардіопротектор – Кардіоаргінін-Здоров'я у формі розчину для ін'єкцій і сиропу
 - Вітаміни групи В – Нейромакс таблетки, розчин для ін'єкцій
 - Препарат магнію – Магнемакс-Здоров'я таблетки
 - Антигіпоксант – Мекс-Здоров'я у формі розчину для ін'єкцій
 - Нейромодулятор – Нейротилін у формі м'яких капсул, розчину для ін'єкцій, розчину орального

- Периферичний вазодилататор – Ніцеромакс ліофілізат у флаконах
- Гепатопротектори – Урсомакс капсули, Глутаргін у формі розчину для ін'єкцій і таблеток, Гептор-Фармекс концентрат розчину для інфузій
- Вітаміни для підтримання захисних сил організму в період зростання захворюваності на ГРВІ
 - Вітамін D₃ у формі крапель оральних
 - Вітамін С 500 мг таблетки жувальні
 - Вітамін А та Е, А + Е у формі м'яких капсул

Отримання європейського сертифікату GMP

Харківський виробник лікарських засобів отримав сертифікат GMP Європейського союзу, що суттєво розширило можливості експорту. Сертифікат був виданий Державним управлінням із контролю лікарських засобів Республіки Словаччини за результатами проведеного в лютому 2020 року інспектування. Інспектуванню підлягали: ампульний цех (асептично приготовані розчини та розчини, які піддаються фінішній стерилізації), фітохімічний цех, лінія м'яких, рідких лікарських форм, спреїв й аерозолів (рідини для внутрішнього застосування), лінія ін'єкційних лікарських засобів «Фармекс Груп» (розчини у флаконах, ліофілізовані порошки у флаконах, розчини в карпулах). З отриманням сертифіката GMP ЄС компанія має право виготовляти та реалізувати свою продукцію в межах усіх країн Євросоюзу.

Отримання сертифіката GMP ЄС ще раз доводить, що умови, в яких виготовляється продукція Групи компаній «Здоров'я», відповідають європейським вимогам. Це серйозний крок, який дозволить зміцнити позиції українського бренду на європейських ринках.

Розширення географії експортних поставок

Як активний міжнародний гравець, Група компаній «Здоров'я» активно розширює географію своєї присутності. На сьогодні компанія експортує свою продукцію вже у 21 країну. Успіху в експортному напрямі сприяє сертифікація виробничих потужностей компанії «Здоров'я» за GMP. Вагомим чинником успішності є конкурентні ціни на продукцію при її високій якості.

Цього року в МОЗ Республіки Ірак отримано сертифікат реєстрації виробника ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Фармекс Груп», що дозволило здійснювати планові поставки лікарських засобів до цієї країни та нарощувати їхні обсяги. Крім того, був виграний державний тендер на поставки антикоагулянтів.

Після успішного проходження інспекції державного органу МОЗ Республіки Ємен отримано державні тендери на поставку медикаментів протягом 2020 р. Здійснено поставки лікарських засобів, котрі використовуються в лікуванні COVID-19, до Республіки Узбекистан, Молдови, Киргизстану, Таджикистану, Монголії.

Допомога охороні здоров'я в період пандемії COVID-19

Група компаній «Здоров'я» докладла чималих зусиль для подолання пандемії COVID-19, насамперед за рахунок забезпечення якісними лікарськими засобами. Так, протівірусний препарат Арбівір-Здоров'я Форте увійшов у Локальний протокол надання медичної допомоги хворим на COVID-19. Наразі цей засіб застосовують у своїй практиці спеціалісти Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні. Арбівір-Здоров'я Форте належить до малотоксичних препаратів, не чинить негативного впливу на організм людини при застосуванні в рекомендованих дозах.

Фармацевтична компанія «Здоров'я» передала міській клінічній багатопрофільній лікарні № 17 сучасний автоматичний імунологічний аналізатор eCL8000. Крім виявлення коронавірусу в крові людини, імунологічний аналізатор eCL8000 дозволяє провести визначення 42 різних показників: маркерів запалення, метаболізму, кардіомаркерів, маркерів ракових захворювань, аналіз функцій щитовидної залози.

Від початку пандемії COVID-19 Група компаній «Здоров'я» надає підтримку медичним установам. Зокрема, допомогу від компанії отримали Вінницька міська клінічна лікарня № 1, Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, Харківська міська клінічна лікарня № 13, Київське військово-медичне управління СБУ.

З ініціативи голови наглядової ради ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» Олександра Доровського проводиться опіка дитячого хоспісу міської дитячої лікарні № 5 м. Харкова. Крім того, на постійній основі установі надаються необхідні лікарські засоби. На новорічні свята компанія забезпечила дітей фруктами та подарунками.

Соціально активна позиція

Компанія «Здоров'я» особливого значення надає допомозі соціально незахищеним людям, адже особи похилого віку, ветерани, багатодітні сім'ї зараз особливо потребують підтримки. У Київському районі м. Харкова увагою компанії «Здоров'я» оточені діти Асоціації багатодітних сімей АММА. Також допомогу надають парафіянам храмів Київського району м. Харкова.

Ветерани війни отримали до Дня Перемоги допомогу від фармацевтичної компанії «Здоров'я». Як зазначив голова наглядової ради підприємства Олександр Доровський, учасником війни та учасником бойових дій Другої світової війни допомога надається не тільки до Дня Перемоги. Це постійна щомісячна допомога протягом багатьох років. Для людей похилого віку дуже важливо, що про них пам'ятають. Також ветерани в медичному центрі компанії отримують безкоштовні ліки та медичну допомогу.

Компанія сприяє розвитку вітчизняного спорту. У січні в м. Харкові за підтримки фармкомпанії «Здоров'я» відбувся міжнародний турнір із вільної боротьби пам'яті Леоніда Дунаєва. Цього року турнір відвідали понад 450 учасників з України, Грузії, Киргизстану, Вірменії, Казахстану, Франції, Молдови, Білорусі й інших країн. Головна мета змагань – популяризація здорового способу життя серед молоді.

Складний, сповнений викликів 2020 рік добігає кінця, і Група фармацевтичних компаній «Здоров'я» з упевненістю дивиться в майбутнє, крок за кроком вибудовуючи плани на майбутній рік. Компанія планує й далі неухильно торувати обраний шлях: розробляти та виводити на ринок нові препарати, яких так потребують пацієнти, розширювати географію експорту, щоб зробити доступними якісні й ефективні українські ліки навіть у найвіддаленіших кутках планети, інвестувати у виробничі потужності та професійний розвиток персоналу, а також допомагати найбільш незахищеним верствам населення.



Світова медицина в щоденній практиці: акцент на COVID-19

3-4 грудня відбулася організована компанією «Адамед Фарма» міжнародна конференція «Світова медицина в щоденній практиці», що стосувалася актуальних науково-практичних питань.



Кандидат медичних наук, доцент Петро Іванович Потейко (ВНЗ «Харківська медична академія післядипломної освіти») детально зупинився на індукованому медикаментами пошкодженні легень (ІМПЛ) при COVID-19. Основною проблемою діагностики ІМПЛ є значна варіабельність рентгенологічної картини та відсутність патогномонічних клінічних, лабораторних і функціональних

ознак. Діагноз ІМПЛ – діагноз виключення; ставиться в тих випадках, коли легеневий фіброз не відповідає критеріям поширених захворювань. ІМПЛ є типовішими в разі довготривалого застосування медикаментів. Якщо припинити вживання причинного препарату, може відбутися покращення, а продовження його прийому здатне зумовити незворотні зміни в легенях. Під час діагностичного процесу необхідно пам'ятати про те, що в деяких випадках патологічний процес може розвинути через кілька тижнів або років після припинення вживання препарату. Факторами ризику розвитку ІМПЛ є вік пацієнта, професійні шкідливості, анамнез реакцій на призначені ліки з боку дихальної системи, генетична схильність, розлади роботи нирок. ІМПЛ можуть спричинити такі групи препаратів, як антибіотики, антиаритмічні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, цитокіни, моноклональні антитіла тощо. Початок захворювання може бути гострим або поступовим; основними клінічними симптомами є ознаки ларингофарингіту (біль у горлі, захриплість голосу, стридорозне дихання), непродуктивний кашель, біль чи відчуття стиснення грудної клітки, гарячка, втомлюваність, відчуття неповного вдиху, задишка.

ІМПЛ можна запідозрити за появі двобічних сітчастих або лінійних тіней на рентгенограмі, розміщених переважно в базальних відділах легень. У 26% ІМПЛ зміни на звичайній рентгенограмі відсутні, їх можна виявити лише при проведенні комп'ютерної томографії. У власному дослідженні було вивчено 320 історій хвороби пацієнтів із COVID-19 незначної або помірної тяжкості перебігу. 215 пацієнтів основної групи отримували антибіотики різних груп (азитроміцин, цефтріаксон, фторхінолони, лінезолід, карбапенеми), антикоагулянти, системні кортикостероїди, а 105 пацієнтів групи контролю – лише антипіретики (парацетамол або ібупрофен). ІМПЛ спостерігалася в 62% основної групи.

Для лікування ускладнень роботи органів дихання, спричинених неправильним лікуванням COVID-19, можуть використовуватися селективні швидкодіючі бронхолітики (Зафірон, «Адамед Фарма», Польща) та інгаляційні кортикостероїди в найменших терапевтично еквівалентних дозах (Флутіксон, «Адамед Фарма», Польща).



Професор, доктор медичних наук Ірина Анатоліївна Жабченко (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України») представила слухачам доповідь щодо профілактики невиношування вагітності в контексті пандемії COVID-19. Оскільки будь-яка вірусна інфекція асоціюється із передчасними пологам чи невиношуван-

ням вагітності, в час пандемії всі вагітні потребують особливої уваги та нагляду. Порівняння даних 8207 вагітних і 83 205 невагітних виявило, що у вагітних спостерігався тяжчий перебіг COVID-19 з більшою потребою в штучній вентиляції легень, хоча смертність була однаковою.

У веденні вагітних під час пандемії відбулися деякі зміни, зокрема, зросла роль телемедичних технологій та попереднього телефонного узгодження консультацій лікаря, збільшилася потреба в застосуванні біодобавок (вітаміни С і D, магній). У жінок, що перенесли COVID-19,

доцільно проводити ультразвуковий моніторинг фетоплацентарного комплексу 1 р/4 тиж. У разі показань до інвазивної діагностики перевагу слід надавати амніоцентезу.

На амбулаторному рівні лікування COVID-19 рекомендовано застосовувати немедикаментозні методи й антипіретики (парацетамол, ібупрофен). Етіотропна (протівірусна) терапія та застосування інтерлейкінів-6 і -1β, а також інгібіторів янус-кіназ не рекомендовано.

Для профілактики невиношування вагітності доцільно призначати мікронізований вагінальний або сублінгвальний прогестерон (Лютеїна, «Адамед Фарма», Польща). Лютеїна має високі показники біодоступності як у вагінальній, так і в сублінгвальній формі та забезпечує швидкий і довготривалий ефект з мінімальними побічними ефектами. Завдяки метаболічній інертності Лютеїна не чинить впливу на функцію печінки та метаболізм ліпідів; може застосовуватися з періоду прегравідарної підготовки до 36-37-го тижня вагітності.



Президент Іспанського товариства гіпертензії в нефрології Jose A. Garcia-Donaire описав міфи та реальність взаємодії факторів кардіо-васкулярного ризику та COVID-19. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються головною причиною смерті у всьому світі, артеріальна гіпертензія (АГ) – головним фактором ризику. Своєю чергою, перебіг COVID-19 залежить від низки чин-

ників з боку організму-господаря, в т.ч. наявності ССЗ та АГ. Вважається, що причиною цього є те, що для потрапляння в клітину вірус SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Розглядається також роль протизапальних цитокінів, які беруть участь як у патогенезі COVID-19, так і в патогенезі ССЗ. Окрім АГ, предиктором несприятливого прогнозу COVID-19 є ожиріння, що не лише супроводжується високим метаболічним ризиком (імовірність розвитку АГ, дисліпідемії, діабету, інсулінорезистентності) та значною коморбідністю, а й схильністю до респіраторної дисфункції (порушення газообміну, підвищення опору дихальних шляхів, зниження об'єму легень і сили дихальних м'язів).

Загалом наразі COVID-19 – головна загроза громадському здоров'ю, а ССЗ – вагомий фактор ризику тяжкого перебігу та смертності від цієї хвороби, тому необхідно підняти рівень усвідомлення важливості проблеми і дотримання необхідних захисних заходів з метою зменшення захворюваності та смертності серед осіб із ССЗ.



Психіатр лікарні святого Карлоса (м. Мадрид, Іспанія) Marta Navas Tejedor присвятила свій виступ зростанню ризику психічних захворювань під час COVID-19. На своєрідну епідемію психічних захворювань сьогодні вплинула не лише безпосередньо коронавірусна хвороба, а й соціально-економічні феномени, що її супроводжують: карантин, ізоляція й інші обмеження, погіршення фінансових

можливостей, вплив засобів масової інформації. Усе це спричинило збільшення випадків тривожності, депресії, безсоння, зловживання алкоголем і наркотиками, суїцидів, поведінкових і стресових розладів. Головними стресорами в період карантину є його значна тривалість, страх інфікування, невідомість, фрустрація та нудьга, а в післякарантинний період – фінансові проблеми, соціальні й матеріальні нерівності, стигматизація. Перебування на карантині в наш час – головний фактор ризику розвитку гострого стресового розладу.

Групами населення, особливо вразливими в цьому аспекті, є медичні працівники, пацієнти з COVID-19 і хворі

з психічними захворюваннями. Відповідно до власного досвіду доповідачки, планові психіатричні госпіталізації призупинилися, а акцент роботи психіатра закладу третинного рівня змістився на роботу зі стаціонарними пацієнтами з COVID-19 і коморбідними психопатологічними станами, підтримку членів сімей померлих від коронавірусної хвороби й інші споріднені проблеми.



Превентивну кардіологію в період COVID-19 було охарактеризовано в доповіді **голови Чеського товариства внутрішніх хвороб, професора Richard Ceska**, котрий зазначив: головними загрозами здоров'ю, що мають пандемічний характер, наразі, безумовно, є COVID-19, а також ССЗ, АГ, метаболічні та психічні розлади. У зв'язку з прозапальним і протромбогенним впливом

нового коронавірусу прогноз для поліморбідних пацієнтів із зазначеними станами є особливо несприятливим.

У час вірусної пандемії особливо важливо продовжувати в повному обсязі лікування хронічних хвороб відповідно до наявних рекомендацій з особливим акцентом на пацієнтах груп високого ризику, проте в багатьох країнах процеси виявлення та лікування гострих і хронічних форм ССЗ різко погіршилися.

Під час першої хвилі пандемії (лютий-травень) функціонування системи превентивної кардіології у Чехії майже припинилося: ≈90% планових оглядів було скасовано, значна частина лікарів не виходила на роботу. У червні-серпні робота відновилася, а кількість пацієнтів перевищила попередні показники. Наразі, під час другої хвилі пандемії, що розпочалася приблизно у вересні, медичні ресурси також характеризуються деякими обмеженнями, але меншими: скасовано 10-20% планових оглядів, більшість лікарів продовжують роботу.

Незважаючи на позитивну динаміку впродовж кількох останніх декад, провідним чинником розвитку ССЗ залишається дисліпідемія, а головною можливістю зниження кардіоваскулярного ризику – гіполіпідемічна терапія. Проте між наявними клінічними рекомендаціями та їх утіленням існує прірва, яку поглибив розвиток пандемії.



Професор Jan Skrha (Карлів університет, м. Прага, Чехія) у своєму виступі відповів на запитання: «Чи повинні ми змінити підхід до ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) у час пандемії?»

Відомо, що ЦД є предиктором несприятливих наслідків COVID-19. Однак слід зауважити, що прогноз у цьому випадку залежить від контролю глікемії: виживаність хворих із середньою глікемією <10 ммоль/л становить у межах 99%, а із середньою глікемією >10 ммоль/л – ≈11%. Вірус SARS-CoV-2 має безпосередній несприятливий вплив на перебіг ЦД, оскільки порушує секрецію інсуліну та сприяє розвитку інсулінорезистентності.

За тяжкого перебігу COVID-19 та в разі стаціонарного лікування доцільно перевести пацієнта на інсулінотерапію. Показано, що інгібітори дипептидилпептидази не мають доведених переваг при коронавірусній хворобі, а метформін, навпаки, здатен сприяти полегшенню її перебігу та запобігати проникненню вірусу в клітини. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 знижують внутрішньоклітинний рівень рН та вірусне навантаження, чинять сприятливий ефект при серцевій недостатності, а агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 зменшують вираженість запалення легень.

Що стосується інших препаратів, які часто призначаються пацієнтам із ЦД, то для статинів та інгібіторів АПФ ризиків

застосування при COVID-19 виявлено не було. Вітамін D безпосередньо перешкоджає реплікації вірусу, а також чинить імуномодулювальний та протизапальний ефекти.

Загалом в умовах пандемії пацієнтам із ЦД рекомендовано регулярно проводити самостійне моніторування рівня глікемії, не пропускати прийом призначених медикаментів і дотримуватися цільових показників глікемії 4-8 ммоль/л та глікованого гемоглобіну <7%. Важливо також упродовж якомога більше часу перебувати в межах цих показників. У веденні хворих із ЦД наразі доцільним є застосування телемедицини технологій.



Професор кафедри інфекційних хвороб та гепатології медичного університету Білостока (Польща) Robert Flisiak представив слухачам результати дослідження SARSTer, що вивчало лікування COVID-19 у реальних клінічних умовах. До випробування було залучено 2400 історій хвороби пацієнтів (53% чоловіків, 47% жінок) 31 медичного закладу, в т.ч. 10 педіатричних закладів.

Смертність становила 6% і зростала паралельно до віку (18-30 років – 0%, 30-40 років – 0,5%, 40-50 років – 2,3%, 50-60 років – 2,4%, 60-70 років – 6,8%, 70-80 років – 14,6%, >80 років – 17,6%). Як первинна кінцева точка застосовувалося покращення клінічного стану на 2 бали порівняно з вихідним рівнем відповідно до розробленої авторами шкали.

У групі ремдесивіру (РДВ) спостерігалася вища частка досягнення первинної кінцевої точки, ніж у групі лопінавіру/ритонавіру (ЛП/РТ) на 14-й день (46 проти 41%, різниця неістотна), на 21-й день (86 проти 71%; $p=0,001$) та на 28-й день (93 проти 83%; $p=0,01$). Відсутність покращення на 28-й день терапії у групі РДВ було виявлено рідше (більше ніж удвічі), ніж у групі ЛП/РТ (7,4 проти 17%; $p<0,01$). У підгрупі хворих із сатурацією крові киснем $\leq 90\%$ відзначено достовірно меншу тривалість госпіталізацій у групі РДВ порівняно із групою ЛП/РТ (17,5 $\pm$ 8,2 дня проти 25,0 $\pm$ 14,7 дня). У групі ЛП/РТ частіше спостерігалися побічні ефекти (загалом та усі окремо, крім підвищення АЛТ, яке частіше з'являлося на тлі застосування РДВ).



Професор кафедри загальної та трансплантологічної хірургії Варшавського медичного університету Piotr Malkowski привернув увагу слухачів до проблеми впливу COVID-19 на проведення хірургічних втручань і трансплантацій. Робота трансплантаційно-хірургічної галузі медицини значно сповільнилася у зв'язку зі зменшенням кількості донатій органів і відтермінуванням планових трансплантацій від живих донорів.

Так, в Іспанії середня кількість донатій зменшилася із 7,2 до 1,2 на добу, а середня кількість трансплантацій – із 16,1 до 2,1 на добу, що супроводжується зростанням смертності пацієнтів зі списків очікування трансплантації. За даними французького реєстру SOT COVID, у реципієнтів донорської нирки спостерігається висока смертність від COVID-19. Додатковими факторами ризику є вік >60 років, наявність ССЗ, задишки. Однак постає питання щодо того, який ризик є більшим: інфікуватися COVID-19 під час проведення трансплантації та надання супутньої медичної допомоги або інфікуватися чи померти від основного захворювання під час очікування пересадки необхідного органа?

Вищезазначені тенденції обумовлюють доцільність застосування ретельного скринінгу та (за потреби) ізоляції як донорів, так і реципієнтів. Окрім того, запропоновано чітко розділити амбулаторні відділення та відділення інтенсивної медичної допомоги у трансплантології, обмежити проведення втручань до найнеобхідніших та оптимізувати протоколи імуносупресивної терапії.

Виступ **голови клінічного відділення алергології, легеневих і внутрішніх хвороб Центральної клінічної лікарні Міністерства внутрішніх справ Польщі, професора Andrzej Fal** стосувався особливостей лікування COVID-19 у пацієнтів із фоновими легеневиими хворобами.

Краща медична допомога на первинній ланці й амбулаторному рівні здатна зменшити кількість госпіталізацій серед пацієнтів із ЦД, АГ, серцевою недостатністю, хронічними обструктивними захворюваннями легень, бронхіальною астмою (БА). Таке зменшення дозволить



не лише зменшити витрати на лікування, а й знизити імовірність зараження COVID-19. Загалом хронічні легеневі хвороби є вагомим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19.

Відповідно до клінічних і патоморфологічних даних, коронавірусна пневмонія асоціюється з масивною тромбоемболією легеневих судин та інфарктами легень у зв'язку з потужною протромботичною й запальною відповіддю. Дослідження свідчать, що застосування низькомолекулярних гепаринів здатне зменшувати кількість випадків гострої дихальної недостатності та госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії.

Окрема проблема – співіснування БА й COVID-19. Будь-які вірусні інфекції часто є тригерами загострень астми, а симптоми останніх схожі на симптоми коронавірусної хвороби. Хороший контроль БА запобігає розвитку загострень на тлі COVID-19, що обґрунтовує доцільність продовження раніше призначених препаратів, у т.ч. біологічних. Слід зауважити, що інгаляційні кортикостероїди, які чинять сприятливий ефект при лікуванні хронічної астми, не покращують перебіг сполучення БА – COVID-19.

Загалом усі представлені під час роботи заходу доповіді висвітлювали важливі питання впливу COVID-19 на різні галузі медицини й акцентували увагу на своєчасному виявленні груп ризику та веденні пацієнтів відповідно до останніх версій локальних настанов.



Керівник відділу гастроентерології та гепатології АТ «НДІ кардіології та внутрішніх хвороб» (Казахстан), доктор медичних наук, професор Олександр Віталійович Нерсесов присвятив свій виступ медикаментозному пошкодженню печінки (МПП) у період коронавірусної хвороби (COVID-19). МПП становить $\approx 10\%$ гострих гепатитів; є найчастішою причиною гострої печінкової недостатності у США. Етіологічними чинниками МПП можуть бути рецептурні та безрецептурні препарати, фітопрепарати, біологічні добавки, в т.ч. добавки для спортсменів і для зниження маси тіла. На здатність спричинити МПП впливають чинники з боку препарату (фізико-хімічні: структура, розчинність, ліпофільність; фармакологічні: доза, тривалість прийому, особливості метаболізму та виведення препарату; токсикологічні), а також з боку організму людини (генетичні особливості, расова й етнічна приналежність, вік, стать, особливості харчування, наявність шкідливих звичок, фонові захворювання, стан мікробіоти кишечника). Сукупність токсичних та імунологічних реакцій, що з'являються в разі несприятливого впливу цих чинників, зумовлюють апоптоз і некроз гепатоцитів. Патогенез МПП може включати як безпосереднє пошкодження клітин печінки медикаментами та їхніми метаболітами, так й індукцію запалення і автоімунної відповіді.

Під час установлення діагнозу й оцінки перебігу МПП застосовуються діагностичні шкали CIOMS/RUCAM і база даних LiverTox, яка містить відповідну інформацію щодо >600 діючих речовин; ще однією базою даних є DILI-Rank Dataset. Важливий критерій – покращення стану після відміни препарату та рецидив після повторного призначення. Для класифікації МПП слід визначити вміст аланін- та аспартатамінотрансферази (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубину. В обраних пацієнтів (наприклад, у разі атипової клінічної картини, підозри на автоімунний процес і за відсутності покращення після відміни імовірного причинного препарату) може бути доцільним проведення біопсії печінки. Під час діагностики необхідно виключити інші причини пошкодження печінки: вірусні гепатити, автоімунний гепатит, первинний біліарний цироз, неалкогольний та алкогольний стеатогепатит тощо.

Для оцінки тяжкості МПП застосовується шкала на основі АЛТ, ЛФ і міжнародного нормалізованого відношення (MNV) (табл.). Для визначення типу МПП слід оцінити співвідношення підвищення рівня АЛТ порівняно з ВМН і підвищення ЛФ порівняно з ВМН. Якщо це співвідношення складає ≥ 5 , спостерігається гепатоцелюлярний варіант, якщо воно становить ≤ 2 , маємо холестатичний варіант. Якщо співвідношення знаходиться у межах 2-5, установлюється діагноз змішаного варіанту МПП. Холестатичний тип МПП, основним механізмом якого є пригнічення експресії гепатоцелюлярних білків-транспортів, становить близько 30%

Таблиця. Оцінка тяжкості МПП			
Ступінь	АЛТ та/або ЛФ	та/або МНВ	Клінічні характеристики
0 (пошкодження відсутнє)	N	N	Хороша переносимість препарату без токсичної дії
1 (незначне пошкодження)	<2,5 ВМН (2,5 мг/дл або 42,75 мкмоль/л)	<1,5	Астенія, нудота, анорексія, біль у правому підребер'ї, жовтяниця, свербіж шкіри, висипи, схуднення
2 (помірне пошкодження)	$\geq 2,5$ -5 ВМН	$\geq 1,5$	Прогресування симптомів
3 (тяжке пошкодження)	≥ 5 ВМН (5 мг/дл або 85 мкмоль/л)	$\geq 1,5$	Прогресування симптомів, показання до госпіталізації, симптоми печінкової енцефалопатії відсутні
4 (гостра печінкова недостатність)	Загальний білірубін ≥ 10 ВМН (10 мг/дл або 171 мкмоль/л) чи підвищення на $\geq 1,0$ мг/дл (17,1 мкмоль/л)/день до 26-го тижня хвороби	$\geq 1,5$	Печінкова енцефалопатія, асцит, дисфункція органів, за наявності цирозу печінки – гостра печінкова недостатність
5 (летальний наслідок)			Смерть, потреба в трансплантації печінки

Примітка: ВМН – верхня межа норми.

усіх МПП. Холестатичний варіант типовіший для пацієнтів похилого віку; характеризується тяжчим перебігом (високий ризик хронізації та смерті).

Крім класичних варіантів, МПП може спричиняти вторинний склерозуючий холангіт, гостру форму жирової хвороби печінки, стеатоз/стеатогепатит, автоімунний гепатит (9% усіх випадків МПП), гранулематозний гепатит (2,5% усіх випадків МПП). Із МПП асоціюються також ураження судин печінки (синдром синусоїдальної обструкції, венооклюзивна хвороба, синдром Бадда-Кіарі, ідіопатична портальна гіпертензія, фокальна нодулярна гіперплазія). Причинами такого ураження можуть бути хіміотерапевтичні засоби, анаболічні гормони, контрацептиви, імуносупресанти, антиретровірусні препарати.

Загалом при формулюванні діагнозу МПП слід назвати нозологічну одиницю, причинний препарат, тип МПП, перебіг, результат оцінки за CIOMS/RUCAM і тяжкість процесу. Наприклад, «МПП, спричинене амоксициліном/клавуланатом, холестатичний тип, гострий перебіг, 7 балів за RUCAM, 2 ступінь тяжкості».



Тема «Психічне здоров'я та пандемія COVID-19 у Казахстані» була висвітлена у виступі **психіатра та психотерапевта Азамата Кайсаровича Ібраєва**. Пандемія спричинила чи поглибила низку проблем: перевантаження інфекційних лікарень і служб невідкладної медичної допомоги, обмеження роботи територіальних поліклінік, високу захворюваність на COVID-19 серед медичних працівників. Часті зміни протоколів діагностики та лікування коронавірусної хвороби додатково ускладнюють роботу лікарів.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, пандемія COVID-19 порушила чи навіть припинила належне функціонування служб психіатричної допомоги в 93% країн світу. Втрата близьких людей, ізоляція, страх, втрата джерел прибутків здатні спричинити психіатричні хвороби чи загострювати вже наявні патологічні стани. Все більше і більше людей повідомляють про безсоння, тривожність, збільшення вживання алкоголю. Крім того, сама коронавірусна хвороба здатна зумовити неврологічні та психіатричні розлади. На тлі порушення роботи служб психологічної та психіатричної допомоги зазначені зміни можуть спричинити катастрофічні наслідки.

Кількість амбулаторних психотерапевтичних пацієнтів у серпні 2020 р. зросла на 19% порівняно із серпнем 2019 р., у вересні 2020 р. – на 25% порівняно з вереснем 2019 р. Частими психічними розладами, що з'являються під впливом пандемії, є ірраціональні переконання, надмірне узагальнення, катастрофізація ситуації, тунельне мислення, схильність передбачати майбутнє з акцентом на негативних аспектах або, навпаки, ілюзорне відчуття абсолютної невразливості.

Доповідач завершив свій виступ такими висновками: ізоляція людей в умовах карантину сприяє розвитку/поглибленню психічних захворювань, що супроводжується погіршенням імунітету та зростанням ризику коронавірусної хвороби. Обмеження доступності психіатричної

Продовження на стор. 18.



Світова медицина в щоденній практиці: акцент на COVID-19

Продовження. Початок на стор. 16.

медичної допомоги зменшує шанси пацієнта на отримання належних діагностично-лікувальних процедур. Погіршення фінансово-економічного стану й інші обмеження (соціальні, професійні, обмеження навчання та відпочинку) підвищують імовірність розвитку психіатричних хвороб.



Президент Асоціації підтримки фармацевтичного бізнесу (Казахстан) Марина Іванівна Дурманова у своїй доповіді охарактеризувала вплив коронавірусної пандемії та карантину на роботу фармацевтичної служби. Пандемія COVID-19 поставила низку викликів перед фармацевтичною службою Казахстану, зокрема, обмеження поставок, унеможливлення повноцінної спів-

праці з китайськими та індійськими заводами, що постачають сировину, готові препарати чи вироби медичного призначення, ембарго на експорт певних речовин, різке зростання потреби в певних медикаментах, втрата купівельної спроможності національної валюти, зростання державного контролю за галуззю.

Пандемія також супроводжується значними фінансовими витратами в системі охорони здоров'я. Призначення таких витрат – закупівля засобів індивідуального захисту, тест-систем для діагностики коронавірусної інфекції, необхідних фармакопрепаратів; додаткові виплати медичним працівникам; евакуація громадян Казахстану з інших країн; створення ізоляційних медичних закладів.

Безумовно, керівництвом держави було вжито необхідних заходів для врегулювання ситуації. Наприклад, спрощено процедуру імпорту препаратів, необхідних для профілактики та лікування коронавірусної хвороби, а також внесено поправки до правил виписування, реєстрації та зберігання

фармакопрепаратів, які дозволяли би продаж рецептурних препаратів за електронною копією рецепта чи виписування рецептів за допомогою електронних засобів спілкування, в т.ч. додатків для смартфона.

Аптеки зіграли велику роль у роботі з населенням, оскільки не лише було облаштовано їх функціонування відповідно до міжнародних вимог щодо безпеки відвідувачів, а й організовано своєрідні брифінги, під час яких надавалася актуальна інформація щодо коронавірусної хвороби. Асоціація підтримки фармацевтичного бізнесу надавала логістичну допомогу, брала участь у внесенні змін до регулювальних документів і консультувала підприємців.

Слід зауважити, що пандемія не лише кинула виклик, а й надала низку можливостей. Так, сформувалося чітке розуміння та розроблено план розвитку фармацевтичної індустрії, розпочалося активне виробництво засобів індивідуального захисту й деяких медикаментів, ухвалено важливі рішення щодо регуляції надходження фармакопрепаратів на ринок і розпочато будівництво біофармакологічного заводу для продукції вакцини.



Професор кафедри акушерства та гінекології Інституту післядипломної освіти (Узбекистан) Нігора Мумінова у своєму виступі представила проблему невиношування вагітності під час епідемії COVID-19. За умови природного зачаття ризик невиношування вагітності становить приблизно 12%. Половина спонтанних абортів відбувається в I триместрі, по 25% – у II та III триместрах. Причинами невиношування можуть бути вади розвитку ембріона (структурні аномалії, несумісні з життям, або хромосомні аномалії: трисомія, поліплодія, моносомія X) та чинники ризику з боку матері (вік, куріння, патологічні зміни матки, анамнез невиношування,

хронічні захворювання, зокрема незадовільно контрольований діабет і целіакія, а також хвороби імунної (антифосфоліпідний синдром, автоімунний тиреоїдит) та ендокринної (дефіцит прогестерону, дисфункція щитоподібної залози) систем).

Після запліднення людський хоріонічний гонадотропін стимулює вироблення жовтим тілом прогестерону. Ефектами останнього є секреторна трансформація ендометрію, зменшення скоротливості м'язів матки, регуляція клітинного імунітету, адаптація маткового кровотоку до вагітності. Імплантація (інвазія трофобласта) також суворо регулюється прогестероном і прогестерон-індукованим блокуючим фактором. Синхронізація дозрівання ендометрію та імплантації надзвичайно важлива, оскільки в разі її порушення плідне яйце або нездатне імплантуватися (безпліддя), або імплантується неналежно (звичне невиношування).

Спостереження за вагітними з COVID-19, підтвердженим за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції, виявило схильність до гіперкоагуляції, асоційованої з тяжкою ендотеліальною дисфункцією й агрегацією тромбоцитів. Це обґрунтовує доцільність призначення антикоагулянтів (еноксапарин, надропарин). У власному дослідженні вивчався вплив прогестерону на невиношування на ранніх етапах вагітності на тлі COVID-19. Сприятливий результат призначення прогестерону в групі без COVID-19 виявлявся в середньому через 17-26 год, а в групі COVID-19 – через 36-47 год.

Загалом ведення жінок із невиношуванням вагітності та COVID-19 має проводитися під суворим контролем коагулограми, гормональних параметрів і маркерів перебігу інфекції. Під час обрання лікування перевагу слід надавати природному прогестерону, оскільки він чинить відмінні клінічні ефекти та має незначну кількість побічних явищ. Якщо в жінки, яка перенесла COVID-19, виявляються ознаки відхилення параметрів плода від норми, доцільно розширити показання до проведення медичного аборт.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



НОВИНИ МОЗ



Максим Степанов: «Пацієнт не має думати про вартість лікування, фінансуванням медицини повинна займатися держава»

У державному бюджеті на 2021 рік необхідно передбачити кошти на фінансування державою всього процесу лікування, щоб пацієнти не думали про вартість медикаментів чи медичної послуги. МОЗ заклало відповідні кошти у своєму бюджетному запиті. «МОЗ подало бюджетний запит на фінансування медицини в розмірі 296 млрд грн. У ньому ми заклали як підвищення заробітної плати медичним працівникам, так і кошти, які потрібні на повний процес лікування пацієнтів. Громадяни не повинні думати про те, чи є гроші в гаманці, йдучи в лікарню», – підкреслив міністр охорони здоров'я України Максим Степанов.

Водночас міністр зазначив, що сума видатків на медицину, передбачена урядовим проектом держбюджету, недостатня для відшкодування повної вартості надання медичної допомоги пацієнтам. «Наразі в кошторисі, закладеному в проект, поданий Кабінетом Міністрів України до Верховної Ради, сума видатків менша ніж 159 млрд грн. Саме тому я не підтримав цей документ», – повідомив М. Степанов.

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України у своєму бюджетному запиті на 2021 рік заклало видатки на медицину в розмірі 296 млрд грн, зокрема, на програму медичних гарантій передбачено 225 млрд грн. За розрахунками міністерства, ця сума дозволить встановити реальні тарифи на надання медичної допомоги та суттєво підвищити заробітну плату працівникам системи охорони здоров'я. Так, передбачалося, що заробітна плата лікарів із наступного року становитиме мінімум 23 тис. грн, середнього медичного персоналу – 17 тис. грн, молодшого медичного персоналу – 12 тис. грн.

Максим Степанов: «Тариф на лікування онкологічних захворювань має становити не менш ніж 60 тис. грн»

Для забезпечення пацієнтів з онкологічними захворюваннями необхідним лікуванням в Україні необхідно збільшити тариф на діагностику та проведення хіміотерапії до 60 тис. грн. Про це 3 грудня під час щоденного брифінгу заявив міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

«У цьому році на лікування одного пацієнта з онкологічною патологією витрачається 17 834 грн. Це те, що сплачується державою при проведенні хіміотерапії. Також держава додатково виділяє лікарські засоби. Цієї суми не вистачає. Реальна вартість, яку ми розрахували і заклали в бюджетний запит на наступний рік, становить близько 60 тис. грн», – зазначив М. Степанов.

При цьому окремо на 2021 рік МОЗ закладено тариф на лікування онкогематологічних захворювань, який дорівнює 101 тис. грн на людину.

Міністр охорони здоров'я підкреслив, що разом зі збільшенням тарифів на лікування обов'язковим є підвищення заробітних плат медикам.

Нагадаємо, що остання редакція держбюджету на 2021 рік передбачає видатки на медицину в сумі 159 млрд грн. Натомість, за розрахунками МОЗ, галузі необхідно 296 млрд грн. МОЗ наполягає на ухваленні саме такої суми та сподівається на підтримку народних депутатів під час розгляду проекту державного кошторису в другому читанні.

Максим Степанов: «Європа зацікавлена в наших медиках і втримати їх в Україні можливо лише підвищенням зарплат»

Підвищення заробітних плат медичним працівникам наразі є критично необхідним, щоб попередити масовий виїзд фахівців за кордон, вважає міністр охорони здоров'я України Максим Степанов. Тому МОЗ до останнього боротиметься за прийняття державного бюджету, в якому медицина буде профінансована згідно з поданим міністерством запитом.

«У нас 7,5 тис. реаніматологів-анестезіологів. Вони довели, що є дуже фаховими спеціалістами, і в них зацікавлені по всій Європі. Якщо їм не підвищити заробітні плати, вони просто пойдуть з країни. Саме тому я не підтримав цей бюджет на засіданні уряду, і саме тому я буду боротися за ті цифри, які ми подали у нашому запиті. Це потрібно медичній системі, щоб вижити», – наголосив М. Степанов.

За його словами, в разі прийняття бюджету з урахуванням запитів, запропонованих МОЗ, заробітна плата медичним працівникам буде суттєво підвищена. Це мотивуватиме їх залишатися працювати в Україні.

«Я був нещодавно в Житомирі, спілкувався з лікарями. Зокрема, мав розмову з Жанною Васильківською, вона лікар-невропатолог, лікує пацієнтів із гострим мозковим інсультом. Її зарплата становить близько 6 тис. гривень. Це в рази менше, ніж отримує касир у супермаркеті. Відтак, ми заклали чіткі показники. Зарплата лікаря на старті має становити 22-23 тисячі гривень», – підкреслив керівник МОЗ.

Максим Степанов вважає, що подані до бюджету запити на фінансування медичної галузі є повністю обґрунтованими.

Нагадаємо, раніше міністр охорони здоров'я зазначив, що збільшення фінансування медицини в Україні необхідне для того, щоб не допустити занепаду галузі та розпочати процес її відродження. Нинішніх 3-3,5% ВВП замало, щоб забезпечити належний рівень надання медичних послуг.

За матеріалами пресслужби МОЗ України.

<https://moz.gov.ua>

ПРЕСРЕЛІЗ

ACINO нагороджена п'ятьма престижними преміями «Панацея» 2020

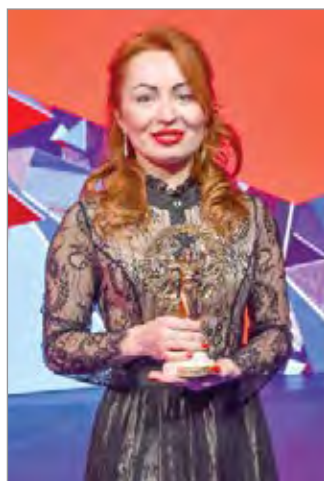


4 грудня 2020 року в режимі live stream відбулося нагородження переможців XXI конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея». Уперше за церемонією нагородження можна було спостерігати онлайн і відчутти атмосферу свята.

Під час урочистої онлайн-церемонії швейцарська фармацевтична компанія ACINO в Україні нагороджена 5 престижними відзнаками. Серед них дві «Панацеї» були отримані компанією за вклад у розвиток освітньої та соціальної сфери життя суспільства. А саме:

- за впровадження SMART-технологій у медичній освіті в Україні в рамках проекту «Аудиторія мрій» – реновація освітньої аудиторії з поглибленим вивченням нейрофармакології та лікарських засобів, що впливають на центральну нервову систему людини, у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Завдяки унікальному дизайн-проекту та інноваційним архітектурним рішенням, утіленим у життя у вересні 2020 року, сьогодні студенти мають змогу зануритись у «віртуальний» світ фармакології та значно покращити ефективність засвоєння матеріалу;

- за всеукраїнський довгостроковий соціальний проект «Твій безмежний світ», метою якого є допомога людям із розладом аутистичного спектра (РАС) в соціалізації та покращенні якості їхнього життя, а також сприяння розповсюдженню інформації про аутизм серед медичних працівників, педагогів та батьків. З моменту заснування проекту у 2018 році було успішно реалізовано вже понад 100 різноманітних активностей в регіонах України.



Під час отримання почесної відзнаки в номінації «Освітній проект» року, Крістіна Кривошеїна, керівник служби комунікацій та зв'язків з громадськістю компанії ACINO в Україні, прокоментувала: «Для ACINO – це перша «Панацея» в соціально-освітній сфері. Це висока оцінка як для всієї команди ACINO, так і для діяльності педагогічного складу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та, зокрема, ректора професора Ю.Л. Кучина

та завідувачки кафедри фармакології професора Г.В. Зайченко. Саме завдяки нашій синергії нам вдалося втілити в життя цей дійсно унікальний проект. Адже фармакологія – одна з фундаментальних дисциплін, яка формує компетенції в майбутніх лікарів і фармацевтів. І ми в компанії розуміємо важливість створення сучасних умов для професійної підготовки студентів, від яких залежить життя наших пацієнтів, а також наше життя. Адже кожен четвертий лікар і провізор в Україні – випускник Національного медичного університету. І ми сподіваємося, що цей проект стане гідним прикладом для наслідування іншими підприємствами фармацевтичної галузі України».

Соціальні проекти є дзеркалом розвитку сучасного суспільства та дають розуміння, що турбота про ближнього є найвищим ступенем еволюції будь-якої особистості або компанії. Алла Борисівна Сороколетова, директор з питань забезпечення якості, фармаконагляду, регуляторних і міжнародних медичних питань компанії ACINO в Україні, отримуючи нагороду у номінації «Соціальний проект року»,



зазначила: «Соціальний проект – це в першу чергу велика відповідальність і абсолютне виконання взятих на себе зобов'язань. Аутизм – синдром XXI сторіччя, котрий, на жаль,

активно крокує планетою. І на сьогодні все частіше як дітям, так і дорослим ставлять діагноз «різноманітні розлади аутистичного характеру». І саме цьому компанії ACINO у 2018 році ініціювала масштабний соціальний проект «Твій безмежний світ». І ми впевнені, що глобальні зміни у майбутньому залежать від маленьких кроків кожного з нас уже сьогодні. Саме тому ми дякуємо спеціалістам у сфері дитячої психіатрії та неврології за підтримку нашої ідеї та втілення її у життя, а також всім нашим партнерам, коло яких з кожним роком тільки розширюється».

«Препаратами року» визнані одразу три лікарські засоби виробництва ACINO в Україні: БІФРЕН®, ДІФОРС і ПРАМІПЕКС у відповідних номінаціях.

Другий рік поспіль одним із кращих у номінації «Безрецептурний препарат року» серед психостимулюючих і ноотропних засобів було визнано БІФРЕН®. Ця відзнака ще раз підтвердила, що втілена у препараті БІФРЕН® висока якість як фармацевтичного виробництва, так й інформаційного забезпечення медичного персоналу та кінцевого споживача продовжує допомагати мільйонам українців жити спокійно та ефективно. Віталій Осьодло, бренд-менеджер по продукту БІФРЕН® Департаменту ОТС-препаратів компанії ACINO в Україні, під час онлайн-включення зазначив: «БІФРЕН® – один із наших бестселерів. І ми раді прийняти цю почесну нагороду. Сьогодні життя відверто демонструє нам, що гармонія між внутрішнім спокоєм, з одного боку, та високою продуктивністю, з іншого, залишається для багатьох однією з найважливіших складових якості життя».



Щиру гордість за отриману нагороду в номінації «Рецептурний препарат року» серед антагоністів ангіотензину II та блокаторів кальцієвих каналів висловила Марія Васянович, бренд-менеджер антигіпертензивного препарату ДІФОРС Департаменту терапевтичних препаратів компанії ACINO в Україні: «2020 рік виявився непростим та непередбачуваним для всіх. І тим цінніше для нас в нинішніх умовах отримати цю нагороду, яка є ознакою довіри і любові лікарів та пацієнтів до препарату ДІФОРС і водночас результатом командної роботи співробітників ACINO». Зазначимо, що у 2016 році ДІФОРС вже отримував статус «Препарат року».

ПРАМІПЕКС, лідер ринку серед антипаркінсонічних засобів – антагоністів допаміну отримав статуетку богині «Панацеї» в номінації «Рецептурний препарат року». Як зазначила Оксана Геймур, бренд-менеджер ПРАМІПЕКС Департаменту психоневрологічних препаратів компанії ACINO в Україні, під час онлайн-нагородження: «ПРАМІПЕКС – один із життєво необхідних препаратів для лікування хвороби Паркінсона. ПРАМІПЕКС – це щастя руху, гарний настрій і можливість повноцінно жити для пацієнтів із цією хворобою. Найважливіша

складова успіху ПРАМІПЕКСУ – це наша команда, котра, незважаючи на поточну ситуацію, самовіддано виконує свою роботу задля покращення якості життя наших пацієнтів!».

Нагадаємо, що в різні роки в номінації «Препарат року» премії отримували наступні лікарські засоби компанії ACINO в Україні:

- 2016 – ДІОКОР, ЛЕВОКОМ;
- 2017 – ДІФОРС, ДІОКОР, ЛЕВІЦИТАМ;
- 2018 – КОРВАЛТАБ, КВЕТІРОН;
- 2019 – БІФРЕН®, КОРВАЛТАБ, ДІОКОР.

А Євгена Заїку, генерального директора ACINO в Україні, регіонального директора ACINO у країнах СНД, у 2017 році було визнано топ-менеджером року в номінації «Персона року».

Про премію

«Панацея» – один із найавторитетніших конкурсів фармацевтичного ринку України, заснований у 1999 році.

Понад 20 років організатори в рамках конкурсу «Панацея» аналізують діяльність фармацевтичного ринку, визначають кращі товари

й послуги за вибором споживачів, відзначають професіоналів галузі та їхні здобутки.

Основою конкурсу та його головною складовою є незалежні маркетингові дослідження, що надають партнери конкурсу: компанії «Business Credit», «SMD», «UMG».





I.I. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини
Харківського національного медичного університету

Нутрицевтики та рослинні екстракти: промінь надії в боротьбі з COVID-19

Інформація щодо поповнення в сімействі коронавірусів стала неприємною звісткою для населення всієї земної кулі – стрімке поширення коронавірусу важкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2), пандемія нового інфекційного захворювання стали причинами швидкого пошуку лікарських засобів, нутрицевтиків і рослинних екстрактів, здатних протистояти інфікуванню SARS-CoV-2 або прискорювати процеси одужання, відновлення після коронавірусної хвороби (COVID-19).



I.I. Князькова

Результати майже 12-місячного напруженого лабораторного та клінічного вивчення COVID-19 дозволяють стверджувати, що легені й шлунково-кишковий тракт є не єдиними локаціями, котрі зазнають патогенного впливу SARS-CoV-2. Встановлено, що контакт SARS-CoV-2 з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) є важливим, але не основним патогенетичним механізмом розвитку COVID-19; доведений вплив ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції, дисліпопротеїнемії на формування COVID-19-асоційованих ускладнень. З'явилися дані доказової медицини, що демонструють здатність деяких природних речовин і нутрієнтів (амінокислот, рослинних екстрактів, вітамінів) підвищувати захисні сили організму, зменшувати ймовірність розвитку ускладнень COVID-19 та прискорювати відновлення організму. Пропонуємо до уваги наших читачів огляд основних результатів метааналізів, систематичних оглядів, клінічних досліджень, які розкривають ці дані.

COVID-19 та ураження міокарда: далеко не виняток

Перші згадки можливого впливу SARS-CoV-2 на міокард наводяться у звіті китайських учених, котрі аналізували перебіг захворювання в пацієнтів Уханської клініки з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 (n=41): підвищення рівня серцевого тропоніну I (hs-cTnI; >28 пг/мл) констатовано в 5 (12%) хворих (Huang C. et al., 2020). В іншій оглядовій роботі (n=138), виконаній в другому Уханському стаціонарі, ураження міокарда діагностовано винятково у хворих на COVID-19, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (BPIT; n=36): середні значення hs-cTnI (11,0 пг/мл vs 5,1 пг/мл; p=0,004) і креатинінкінази-MB (18,0 vs 13,0; p<0,001) достовірно перевищували аналогічні показники в пацієнтах інших відділень (Wang D. et al., 2020). Грунтуючись на отриманих даних, С. Huang і D. Wang уперше повідомили про розвиток кардіальних ускладнень, спровокованих SARS-CoV-2, які клінічно маніфестують гострим міокардитом.

Клінічні дані, зібрані протягом 2020 р., проаналізовано в декількох метааналізах. Автори метааналізу 16 досліджень (n=4448) R. Pranata та співавт. (2020) стверджують, що наявність супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію є фактором ризику несприятливого прогнозу (відносний ризик (BP) 2,23; p<0,001), тяжкого перебігу COVID-19 (BP 2,25), смерті (BP 2,25; p<0,001). Згодом встановлено, що SARS-CoV-2 не просто ускладнює перебіг існуючих ССЗ, а й здатний самостійно спровокувати різні кардіальні порушення. Згідно з метааналізом S. Kunutsor і співавт. (2020), що базувався на результатах 17 досліджень (n=5815), поширеність нових випадків серцевої недостатності в хворих на COVID-19 становить 17,6%, ушкодження міокарда – 16,3%, аритмії – 9,3%, гострого коронарного синдрому – 6,2%, раптової зупинки серця – 5,7%, дисемінованого внутрішньосудинного згортання – 5,6%.

Точні патогенетичні механізми розвитку кардіальних проявів COVID-19 ще належить з'ясувати, але до найімовірніших патогенетичних шляхів належать прямий кардіотоксичний вплив SARS-CoV-2, системне запалення, невідповідність кількості кисню, що надходить до серця, метаболічним потребам міокарда, розрив бляшки та коронарний тромбоз, побічна дія медикаментів, сепсис, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, посилення системного тромбоутворення, електролітний дисбаланс (Kunutsor S. et al., 2020).

SARS-CoV-2 та ліпідний обмін

Якщо здатність SARS-CoV-2 спричиняти кардіологічні ускладнення вже доведена, то вплив вірусу на ліпідний обмін продовжує активно обговорюватися. З одного боку,

особливістю віріона SARS-CoV-2 є наявність ліпідного бішару, який оточує РНК. Ліпіди необхідні SARS-CoV-2 для злиття з мембраною клітини-господаря, забезпечення процесів власної реплікації, ендоситозу й екзоцитозу (Abu-Farha M. et al., 2020). Надходження SARS-CoV-2 до клітини (ендоцитоз), вихід синтезованих віріонів (екзоцитоз) відбуваються за умов взаємодії ліпідної оболонки вірусу з мембраною клітини-господаря. Існує думка, що SARS-CoV-2 «атакує» біосинтез ліпідів і сигнальні шляхи, які його регулюють, змінюючи життєдіяльність клітин людини для виробництва ліпідів, необхідних для утворення нових віріонів (рис. 1).

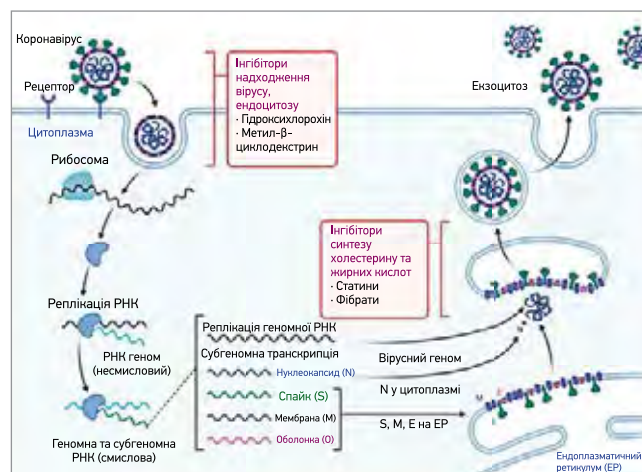


Рис. 1. Життєвий цикл SARS-CoV-2 та можливий вплив ліпомодифікуючих препаратів, які здатні протидіяти вірусу, обмежуючи надходження, ендоситоз шляхом інгібування синтезу холестерину, жирних кислот (за Abu-Farha M. et al., 2020)

З іншого боку, низка клінічних досліджень довела здатність статинів зменшувати ймовірність летальних випадків: ризик загальної смертності в когорті хворих, які отримували статини (n=1219) та не приймали ці ліки (n=12 762), склав відповідно 5,2% і 9,4% (p<0,05; Zhang X. et al., 2020). Статини на 73% зменшують ймовірність швидкого прогресування захворювання в хворих, які знаходилися у BPIT та отримували статинотерапію, порівняно з пацієнтами цих самих відділень, котрі не приймали статини (Rodriguez-Nava G. et al., 2020). С. Kow та співавт. (2020) спростували припущення щодо недоцільності використання статинів при COVID-19; вони провели метааналіз 4 досліджень (n=8990) та встановили, що статинотерапія дозволяє достовірно знизити ризик фатальних наслідків, тяжкого перебігу COVID-19 на 30% (відношення шансів (ВШ) 0,70) порівняно з відсутністю прийому статинів. Такий, безсумнівно, сприятливий ефект пояснюють гіполіпідемією, протизапальною дією статинів, наявністю в них імуномодулювальних і протизапальних властивостей, здатністю стабілізувати атеросклеротичні бляшки (Abu-Farha M. et al., 2020).

На думку R. Rossi та співавт. (2020), статини слід призначати хворим на COVID-19 з коморбідною патологією серця, адже вони дають змогу знизити рівень смертності на 13,1%. Деякі вчені наполягають на недоцільності застосування статинів у всіх інфікованих SARS-CoV-2: ці ліки потрібно рекомендувати ослабленим хворим, пацієнтам похилого віку (De Spiegeleer A. et al., 2020), особам із супутніми ССЗ (Castiglione V. et al., 2020); в інших випадках можливим є використання статиноподібних засобів.

Окислювальний стрес: один зі стовпів COVID-19

S. Derouiche та співавт. (2020), автори систематичного огляду, пояснюють ураження легень, міокарда, ендотелію, нирок, печінки на тлі інфікування SARS-CoV-2 виробленням активного інтерлейкіну (ІЛ)-1, посиленням синтезу

прозапальних ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-12, зростанням концентрації інтерферону-γ, фактора некрозу пухлини (ФНП), ІЛ-8. Установлено, що підвищення рівня прозапальних цитокінів провокує розвиток цитокінового шторму, ініціює дегрануляцію нейтрофілів / макрофагів та утворення активних форм кисню, індукує прогресування окислювального стресу. Окислювальний стрес, спровокований дисбалансом між умістом оксидантів і антиоксидантів, чинить потужний негативний вплив на процеси ремоделювання позаклітинного матриксу, мітохондріального дихання, проліферації клітин та механізми захисту легень, міокарда (Derouiche відновлення, систему імунного контролю, посилює гостре ушкодження різних органів і систем.

Однією зі стратегій, спрямованих на запобігання ініціації окислювального стресу, є застосування антиоксидантів. Нині тривають клінічні дослідження ефективності різних антиоксидантів: вітамінів А, С, D, мелатоніну, ресвератролу, відновленого глутатіону, N-ацетилцистеїну, силімарину, кверцетину, куркуміну, босвелії, лікопену, полікозанолу; продовжують вивчати антиоксидантні властивості статинів, колхіцину, аміодарону (Beltrán-García J. et al., 2020).

COVID-19 і гіперкоагуляція

Доведено, що тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з високим ризиком розвитку тромботичних ускладнень через помірну тромбоцитопенію, підвищення рівня D-димеру, продуктів деградації фібрину, подовження протромбінового часу. За даними систематичного огляду 16 досліджень, середня частота венозних тромбоемболій у хворих на COVID-19 становить 20% (Al-Ani F. et al., 2020). Метааналіз 20 досліджень (n=1988) підтвердив значну поширеність протромботичних станів у інфікованих SARS-CoV-2: A. Di Minno та співавт. (2020) констатували зростання поширеності венозних тромбоемболій (на 31,3%), тромбозу глибоких вен (19,8%), легеневої емболії (18,9%). Інший метааналіз 5 досліджень (Lu Y. et al., 2020) зафіксував тенденцію до зниження ризику смерті стаціонарних хворих на COVID-19 при призначенні антикоагулянтів (ВШ 0,86; p=0,218). Нині, до публікації результатів великого метааналізу, присвяченого вивченню ефективності антиагрегантів/антикоагулянтів у профілактиці тромбозів при COVID-19 (Li Y. et al., 2020), усім хворим рекомендується призначати антиагреганти/антикоагулянти з метою запобігання тромботичним ускладненням. Зазвичай пацієнтам з легкою формою захворювання рекомендують антиагреганти; за середнього/тяжкого/критичного перебігу використовують антикоагулянти (Marik P., 2020).

Полістат Композитум

Низка чинних протоколів ведення хворих на COVID-19 передбачає активне використання нутрицевтиків, рослинних екстрактів за легкого/середньотяжкого перебігу захворювання (у відновлювальному періоді) з профілактичною метою (Marik P., 2020). Значна увага приділяється природним речовинам, що містяться в продуктах і здатні зменшувати виразність окислювального стресу, активність запального процесу та тромбоутворення, нормалізувати імунну відповідь (Derouiche S. et al. 2020; Beltrán-García J. et al., 2020). Потенційними претендентами на внесення до переліку засобів ад'ювантної терапії COVID-19 є речовини, що чинять статиноподібну, гіполіпідемічну, антитромботичну дію.

Червоний рис широко відомий своєю здатністю м'яко та безпечно нормалізувати рівень холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, за що його називають натуральним статином. Природний антиоксидант лікопен (каротиноїд, який міститься в помідорах) здатний зменшувати активність окислювального стресу, атеросклеротичного ураження судин. Полікозанол,



який виділяють із цукрової тростини, нейтралізує вільні радикали, запобігає агрегації тромбоцитів і зменшує тромбоембологенез, не провокуючи появи кровотечі. Стандартизовані екстракти червоного рису (100 мг), лікопену (10 мг) і поліко-назолу (10 мг) є складовими компонентами дієтичної добавки **Полістат Композитум**. М'яка гіполіпідемічна, антиагрегантна, антиоксидантна дія, властива **Полістату Композитуму**, може зіграти вирішальне значення в імуномодуляції, збільшенні резистентності організму проти COVID-19. Зазначені корисні властивості **Полістату Композитуму**, ймовірно, дозволять знизити ризик інфікування SARS-CoV-2, поліпшити перебіг COVID-19, прискорити відновлення організму після перенесеної інфекції.

Ендотеліальна дисфункція: основа прогресування COVID-19

Ще одним важливим патогенетичним механізмом прогресування COVID-19 є ендотеліальна дисфункція; підкреслюючи важливість нормального функціонування судинного ендотелію, деякі вчені називають COVID-19 хворобою судин (Libby P. et al., 2020). Ендотелій, що являє собою моношар клітин, які вистилають внутрішню поверхню артерій, вен та капілярів, грає вирішальну роль у підтримці гомеостазу судин і згортання крові. В нормі ендотеліальні клітини експресують фактори, що сприяють розслабленню судин (оксид азоту, простагландини тощо), збільшенню кровотоку, пригніченню агрегації тромбоцитів.

Інфікування SARS-CoV-2 супроводжується зниженням ендотеліальної продукції вазорелаксуючих і антиагрегантних медіаторів, збільшенням синтезу вазоконстрикторів, протромботичних факторів (Nägele M. et al., 2020). Запальний процес при COVID-19 провокує активацію ренін-ангіотензинової системи (РАС) безпосередньо, збільшуючи рівень ангіотензину I (Ang I), або опосередковано – через зниження поверхневої експресії АПФ-2 (рис. 2). АПФ-2 відповідальний за трансформацію Ang I у вазодилатор Ang (1-7), дія якого протилежна властивостям Ang II, що дозволяє збалансувати активацію РАС. Активація рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1R) поряд із безпосереднім інфікуванням ендотеліальних клітин вірусом SARS-CoV-2 зумовлює зростання кількості активних форм кисню, активацію ядерного фактора κ B, який інактивує оксид азоту (NO) та зменшує продукцію ендотеліальної NO-синтази. Активація різноманітних рецепторів цитокінів (ФНО, IL-6) асоціюється з безпосереднім/опосередкованим порушенням функції ендотелію.

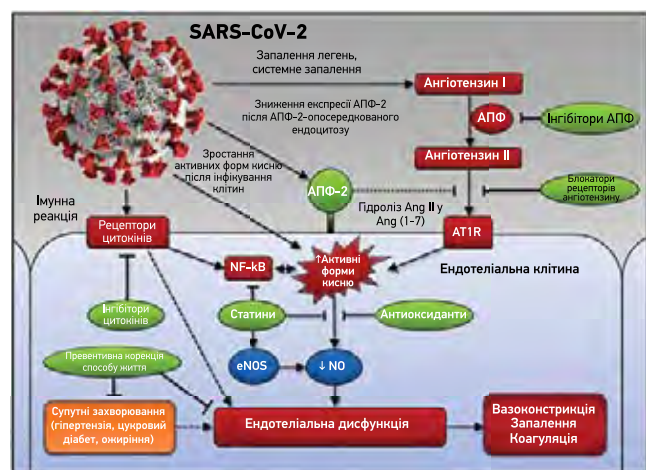


Рис. 2. Механізм ендотеліальної дисфункції при COVID-19 (за Nägele M. et al., 2020)

Примітки: Ang II – ангіотензин II; Ang (1-7) – вазодилатор; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; NF- κ B – ядерний фактор κ B.

Прогресування ендотеліальної дисфункції пов'язане з погіршенням перфузії органів, протромботичним станом і розвитком активного запалення не тільки в судинах, ендотелії, легенях, серці, нирках, а й формуванням фібринозних мікротромбів у капілярах (Zhang J. et al., 2020). Клінічні прояви ендотеліальної дисфункції при COVID-19 численні та різноманітні: емболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен, тромбоз церебральних вен і синусів, порушення мозкового кровообігу, серцево-судинні захворювання, гостра ішемія кінцівок, порушення

функціональної активності нирок, неврологічні ускладнення (Gavrilaki E. et al., 2020). Дані доказової медицини підтверджують зростання смертності в хворих на тяжку форму COVID-19 зі значною ендотеліальною дисфункцією (Gavrilaki E. et al., 2020; Amraei R. et al., 2020).

Імунонутрієнти – нова надія на перемогу над COVID-19

Розірвати це хибне коло можна за допомогою препаратів, які діють на основні патогенетичні етапи ураження ендотелію. На думку деяких учених, ефективним способом зменшення COVID-19-індукованої ендотеліальної дисфункції є використання таких засобів, як інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори цитокінів, статини, а також нутрицевтики-антиоксиданти (Nägele M. et al., 2020; Gavrilaki E. et al., 2020), донатори NO (Akaberi D. et al., 2020), імунонутрієнти (вітаміни C, B₆, L-карнітин, L-аргінін) (Gambardella J. et al., 2020).

У низці досліджень підкреслюється важливість нутрицевтиків як стратегії пом'якшення наслідків COVID-19, підтримання функціонування імунної функції за допомогою певних продуктів харчування (імунонутрієнтів). До них відносять незамінну амінокислоту аргінін, яка 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. Доведено, що підтримка оптимального тону судинної стінки неможлива без аргініну: ця амінокислота є основним субстратом для утворення ферменту NO-синтази; вона необхідна для синтезу NO ендотеліальними клітинами (рис. 3). Тривалий прийом аргініну поліпшує утилізацію азоту для утворення NO, а також зменшує вираженість ендотеліальної дисфункції (Gambardella J. et al., 2020).

Наразі триває рандомізоване контрольоване дослідження, в рамках якого вивчається ефективність L-карнітину в лікуванні COVID-19. Група вчених під керівництвом A. Cascio (2020) вважають, що антиоксидантні, антиапоптичні, імуномодулювальні властивості L-карнітину можна використовувати з метою зменшення активності прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1, ФНО), пригнічення NF- κ B, інгібування цитокінового шторму. Дослідники очікують отримати дані, які підтвердять скорочення термінів стаціонарного лікування хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію, котрі додатково до стандартної терапії отримують L-карнітин (2 г/добу).

Великі надії пов'язують також з активними речовинами, що містяться в гінкго білоба: автори описового аналітичного дослідження, в рамках якого вивчали ймовірну антикоронавірусну активність 9 різних терпеноїдів рослинного походження, стверджують, що найбільша спорідненість до протеази SARS-CoV-2, а також значна інгібувальна активність щодо неї притаманна гінкголіду A (Shaghagh N. et al., 2020). Гінкголід A є однією з основних речовин гінкго білоба. Вчені вважають, що після проведення відповідних клінічних досліджень перелік корисних властивостей гінкго білоба (антиоксидантна, протизапальна, противірусна й антибактеріальна) може поповнитися антикоронавірусною дією.

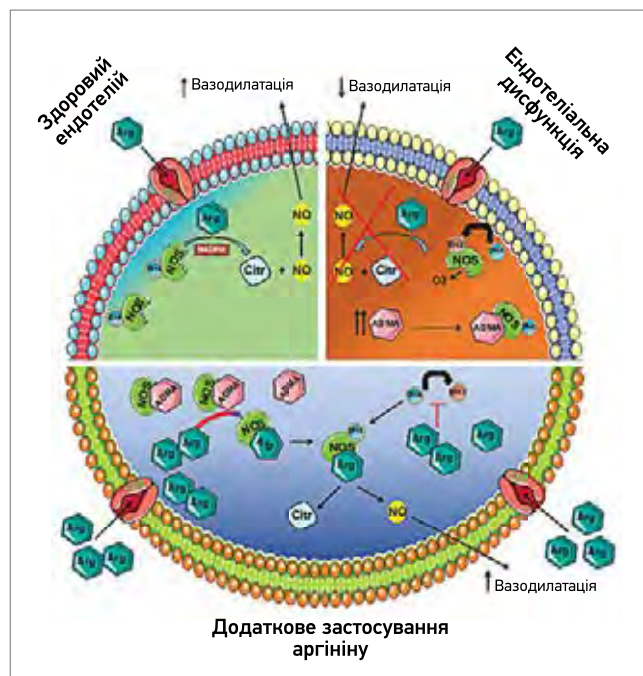


Рис. 3. Функціональна роль аргініну в нівелюванні ендотеліальної дисфункції (за Gambardella J. et al., 2020)

Примітки: ADMA – асиметричний диметиларгінін; Arg – аргінін; BH2-7,8-дигідробіоптерин; BH4 – тетрагідробіоптерин; CAT – носій катіонних амінокислот; Citr – цитрулін; NADPH – нікотинамідаденін-динуклеотидфосфат; NOS – NO-синтаза.

Існує низка наукових доказів, які підтверджують доцільність включення до схеми лікування хворих на COVID-19 таких імунонутрієнтів, як аскорбінова кислота (вітамін C) і тіамін (вітамін B₆) через наявність в них значної протизапальної та імуномодулювальної активності (Kumrungsee T. et al., 2020; Feysaerts A. et al., 2020). Відомий протокол MATH+ (Methylprednisolone, Ascorbic acid, Thiamine, Heparin), запропонований P. Marik і співавт. (2020) для лікування інфекції SARS-CoV-2, передбачає введення високих доз аскорбінової кислоти та тіаміну. «Незважаючи на те, що наразі не існує «срібної кулі» для перемоги над COVID-19, ми вважаємо, що важкі патологічні процеси, котрі зумовлюють розвиток дихальної недостатності в хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію, реагуюватимуть на комбінацію метилпреднізолону, аскорбінової кислоти, тіаміну та гепарину», – підкреслили дослідники. Вчені під керівництвом P. Marik вважають зазначені імунонутрієнти ефективними, безпечними та недорогими медикаментами, що здатні ефективно боротися з COVID-19, знижувати ризик ускладнень та смерті.

Висловлюються думки щодо здатності нікотинової кислоти (вітаміну PP, або B₃) зменшувати прояви окислювального стресу, відновлювати кишковий еубіоз у хворих, які перенесли COVID-19, і нормалізувати активність імунної системи тонкого кишечника (Doroftei B., 2020).

Бодрекс



Додавання до харчового раціону нутрицевтиків, які мають антиоксидантні, противірусні, антиагрегаційні властивості, вважається доцільним для досягнення імуномодулювального ефекту та збільшення опору організму проти інфекції SARS-CoV-2 (Швець О., Мартинчук О., 2020). Збалансована комбінація таких нутрієнтів є основою дієтичної добавки **Бодрекс**, один пакетик якої містить L-аргінін (2500 мг), L-карнітину тартрат (400 мг), вітамін C (416 мг), а також сухий екстракт гінкго білоба (40 мг), нікотинову кислоту (10 мг), піридоксину гідрохлорид (4 мг). Імуномодулювальна, вазодилатуюча, антиагрегантна, протизапальна дія, а також потенційна антикоронавірусна активність амінокислот, вітамінів, компонента рослинного походження, котрі входять до складу **Бодрексу**, дозволяють очікувати збільшення опору організму проти вірусних інфекцій, у т.ч. проти SARS-CoV-2, а також прискорення відновлення хворих на COVID-19.

Триває еволюція наукових знань щодо патогенних властивостей SARS-CoV-2, особливостей перебігу COVID-19 та пошук ефективних способів попередження і лікування захворювання. За відсутності великих тривалих досліджень впливу нутрицевтиків, окремих харчових речовин на перебіг COVID-19 значна кількість науковців, практичних лікарів, нутриціологів пропонують використовувати наявні дані щодо ролі збалансованого харчування в оптимізації імунної відповіді та використовувати вітаміни, імунонутрієнти при веденні хворих на COVID-19. Засобами додаткової підтримки пацієнтів з COVID-19 можуть бути такі нутрицевтики, як **Полістат Композитум**, **Бодрекс**; вони можуть дати надію на швидке одужання й ефективну профілактику COVID-19.

Отже, застосування нутрицевтиків, які містять природні речовини з імуномодулюючими, антиоксидантними й антиагрегаційними властивостями, може сприяти як зниженню ризику інфікування SARS-CoV-2, так і зменшенню тяжкості перебігу самої інфекції. Цими можливостями не слід нехтувати в боротьбі з таким непростим і малопрогнозованим захворюванням, як COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.



В.М. Пилипенко, к.м.н., кафедра ендокринології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Нейроендокринні порушення при COVID-19 і постковідному синдромі й перспективи застосування препаратів γ-аміномасляної кислоти



В.М. Пилипенко

Наприкінці 2019 р. людство раптово зіштовхнулося із загрозливою проблемою – новою коронавірусною хворобою (COVID-19), спричиненою тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу-2 (SARS-CoV-2). Цей вірус належить до групи РНК-вірусів і дуже швидко поширюється серед людей, що спричинило глобальну пандемію.

Репродукція вірусу SARS-CoV-2 відбувається в епітеліальних клітинах слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, тобто в місці його первинного проникнення в організм людини; супроводжується появою характерних внутрішньоплазматичних включень, що мають рибонуклеїнову кислоту. Уражені клітини здебільшого дегенерують, відбувається їх відторгнення. Водночас спостерігаються проліферація та метаплазія циліндричного епітелію.

Відомо, що патогенність вірусу SARS-CoV-2 переважно проявляється його нейро- й епітеліотропністю, а також токсичністю, що спричиняє циркуляторні розлади різних органів [6, 12, 13, 17, 20-22, 27, 53, 57]. Насамперед відбувається ураження головного мозку та легень, що супроводжується судинними стазами, мілкими тромбозами і крововиливами, дистрофічними змінами клітин, їхньою дегенерацією й апоптозом [5, 6, 9, 12, 17, 20, 21, 28]. Інтоксикація є типовою клінічною особливістю COVID-19. Основне місце токсичної дії вірусу SARS-CoV-2 в організмі – нервова система (центральна та вегетативна), а також кровоносні судини; це призводить до синдрому різних системних і респіраторних симптомів, а також до синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) (лихоманка, втома, слабкість, сухий кашель, утруднене дихання, задуха, які іноді можуть бути критичними), спричиняючи тяжку пневмонію та серцево-дихальну недостатність [6, 21, 39, 41, 54, 61].

Останні дані спостережень клініцистів і наукових досліджень свідчать, що вірус SARS-CoV-2 проявляє нейротропні властивості та зумовлює неврологічні захворювання й ускладнення [6, 20-23, 31, 34, 36, 39, 60, 61]. Дедалі частіше надходять повідомлення про пацієнтів з COVID-19, у яких розвивається енцефалопатія та з'являються симптоми, схожі на симптоми в разі синдрому Гійєна-Барре. Беручи до уваги довготривалу глобальну пандемію COVID-19 та описи неврологічних проявів при SARS-CoV-2, з'являється потреба надати додаткову й необхідну клініцистам інформацію щодо ураження нервової системи (як центральної, так і периферичної) з пропозицією доцільного лікування та профілактики ускладнень цих порушень і тяжкого перебігу коронавірусної хвороби.

Вважають, що вірус SARS-CoV-2 проникає у центральну нервову систему (ЦНС) із периферичних нервових закінчень через нервові шляхи. Існують дані про наявність генетичного матеріалу SARS-CoV-2 та білків у зразках тканин нервової системи. Це свідчить, що вірус може безпосередньо дістатися нервової системи та ушкодити нервові клітини і волокна. Вірус спричиняє перебільшену імунну відповідь, що атакує нервову систему; така ситуація спостерігається в багатьох пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, у котрих розвивається синдром цитокінового шторму, що є станом гіперзапалення і характеризується фульмінантною гіперцитокінемією, яка зумовлює поліорганну недостатність із загрозою для життя людини [5, 6, 35, 57]. Серед цих цитокінів відзначається підвищення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6); його рівень позитивно корелює з вираженістю симптомів COVID-19.

Відомо, що ІЛ-6 – важливий протизапальний медіатор, який потенційно відповідає за активацію імунних клітин мозку та травмування мозкової тканини. Також звертається увага на виправдану гіпотезу, що спайковий протеїн SARS-CoV-2 має високу спорідненість до рецептора ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Рецептори АПФ-2 експресуються в ендотелії капілярів, включаючи мозок, до яких вірус може отримати доступ через гематоенцефалічний бар'єр і завдати шкоди нервовій системі [6, 23, 35, 55].

Повідомлялося, що гліальні клітини та нейрони головного мозку також експресують рецептори АПФ-2, що робить їх потенційною мішенню для вірусу SARS-CoV-2. Оскільки АПФ-2 мають судинозвужувальні властивості та протизапальну дію, то, можливо, їх залучення в мозок при зараженні SARS-CoV-2 спричиняє порушення авторегуляції та стрибки артеріального тиску з подальшим розривом артеріальної стінки, що може бути патофізіологічними особливостями внутрішньочерепної кровотечі, яка часто спостерігається при COVID-19 [55]. Однак нерідко з'являється й ішемічний інсульт у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, який можна пояснити дисфункцією ендотелію та підвищенням згортання крові, про що свідчить збільшення концентрації D-димеру і С-реактивного білка, а також тромбоцитоз. Інша гіпотеза тлумачить, що тяжка гіпоксія, що з'являється внаслідок гострого респіраторного дистрес-синдрому та пневмонії, спричиняє набряк мозку й ішемічний інсульт на тлі згущення крові та тромбоцитозу [6, 11, 12, 15, 17].

Отже, існує декілька гіпотез щодо того, як вірус SARS-CoV-2 впливає на нервову систему. Це може бути і пряма інвазія SARS-CoV-2 у нервову систему (центральну та периферичну), що підтверджується наявністю вірусного білка в лікворі деяких пацієнтів з COVID-19 з розвитком енцефаліту. Також шлях інвазії може бути як ретроградним рухом через нюховий нерв, так і гематогенним шляхом завдяки наявності рецепторів АПФ-2 в мозку, що може полегшити інтеграцію вірусу через кровообіг мозку. Інший можливий шлях інвазії вірусу SARS-CoV-2 – через гіперактивацію імунної відповіді на ініціацію гіперзапалення з поліорганною недостатністю, що називається синдромом цитокінового шторму [55]. Однак точний патогенетичний механізм ураження нервової системи та виникнення ускладнень, що впливають на тяжкість перебігу хвороби, з подальшим розвитком постковідного синдрому (ПКС) не до кінця зрозумілий і потребує продовження спостережень та досліджень.

Клініцистами та науковцями надано багато інформації про зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 та ураженням нервової системи; ця асоціація може відбуватися незалежно від участі дихальної системи. Частіше така ситуація спостерігається в пацієнтів із супутніми захворюваннями та наявністю факторів ризику, з яких насамперед спостерігаються порушення гомеостазу енергії та глюкози [5-7, 15, 32, 41, 48, 49].

Визначено, що вірус SARS-CoV-2 має беззаперечні неврологічні ефекти. Однак досі остаточно не з'ясовано,

як насправді відбувається ураження нервової системи та якими є механізми дегенерації нервових клітин. Найімовірніше, що новий коронавірус безпосередньо атакує нервову систему; це підтверджено проведеними дослідженнями, які надають докази, що SARS-CoV-2 може проникати в нервові клітини та мозок [6, 9, 12, 15, 19, 20-23, 28, 51]. Залишається питання щодо того, чи відбувається це регулярно, або лише в найтяжчих випадках, або на тлі хронічних захворювань. Однак відомо, що як у пацієнтів молодого віку, так і у хворих старшого віку можуть проявлятися симптоми ураження нервової системи з однаковою інтенсивністю.

Експертами з COVID-19 відзначається, що в той час, як імунна система починає працювати з перевантаженням, з'являється імовірність появи негативно прогресуючих наслідків, що змушує імунні клітини діставатися мозку й зумовлювати автоімунний процес, додатковий апоптоз і загибель нейронів зі шкодою для здоров'я людини та з розвитком тяжких неврологічних ускладнень, зокрема хвороби Альцгеймера чи Паркінсона, дисемінованого енцефаломієліту або ішемічного інсульту тощо [5, 8-10, 21, 23, 29].

Багато симптомів, що характерні інфікуванню вірусом SARS-CoV-2, пов'язані з ураженням нервової системи [5, 6, 8-10, 21, 23, 29, 51, 57, 58, 59, 61]. Неврологічні прояви COVID-19 можна умовно розподілити на симптоми ураження ЦНС і периферичної нервової системи (ПНС). До проявів ураження ЦНС належать скарги на головний біль (часто дуже сильний), підвищену втомлюваність, «мозковий туман» і періодичне короткочасне запаморочення, зміни психічного стану та когнітивних функцій, порушення сну (безсоння вночі й сонливість удень), а також дезорієнтацію. Ураження ПНС проявляється аносмією і гіпогевзією, болем у горлі, м'язах і суглобах, міофасціальними болями, гіперестезією шкіри, вираженою слабкістю, а в деяких чоловіків, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, спостерігався біль у ячках і внутрішніх ділянках стегон. Сильний кашель, що частково спричиняється сенсорними нервовими клітинами в легенях, також є проявом ураження ПНС. Деякі пацієнти мають серйозні проблеми з болями, що схожі на невралгію. В тяжких випадках прояву COVID-19 іноді спостерігалися судоми, мляві парепарези, інсульти, енцефаліт, кортикоспинальна слабкість, а також кома чи тяжка депресія із суїцидальними спробами. Неврологічні симптоми можуть проявлятися від декількох тижнів до місяців після зараження [6, 9, 21, 23, 28, 41, 49, 57], причому неврологічні прояви можуть з'являтися незалежно від ураження дихальної системи [6].

Деякі неврологічні симптоми у хворих на COVID-19 є менш серйозними, але здаються більш незрозумілими; один з них – «мозковий туман». Навіть після того, як зникають основні симптоми хвороби, пацієнти з COVID-19 можуть скаржитися на втрату пам'яті, періодичну сплутаність свідомості, зниження когнітивних функцій, порушення сну [21, 23, 41, 49]. У багатьох хворих (незалежно від тяжкості перебігу хвороби) після зникнення

усіх проявів коронавірусної хвороби та підтвердження негативних результатів лабораторних досліджень на SARS-CoV-2 протягом кількох місяців зберігаються синдром «хронічної втоми» і «мозковий туман», який лікарі та науковці описали як ПКС. ПКС – це сукупність симптомів і синдромів, характерних для структурних уражень ЦНС і ПНС. Насамперед при ПКС відбувається ураження ЦНС і гіпоталамо-гіпофізарної системи з порушенням центрів терморегуляції, насичення й голоду, регуляції гомеостазу енергії та глюкози під впливом інсуліну і контрінсулярних гормонів, а також залученням системи нейропептидних нейронів (NPY) в дугоподібному ядрі гіпоталамуса. Ці ушкодження головного мозку та порушення нейроендокринної системи безпосередньо пов'язані зі структурними й функціональними ушкодженнями астроцитів з порушенням метаболізму глутаміну та нейротрансмісії γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) – основного гальмівного нейромедіатора ЦНС. Можливо, в деяких людей, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, відбувається довготривала персистенція вірусу, що не виявляється лабораторно (особливо в тих, котрі мають супутню хронічну патологію). На тлі довготривалої персистенції вірусу SARS-CoV-2 розвивається стан хронічного стресу з гіпоталамічною дисфункцією (ГД) по осям «гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози» та «гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози» із пригніченням гіпоталамічних стрес-лімітуючих систем [3]. Фактично в пацієнтів із ПКС розвиваються неврологічні форми ГД.

Клінічні прояви ПКС характеризуються синдромом «хронічної втоми» (стадія виснаження при дистресі: виснаження синтезу гормонів надниркових і статевих залоз, зниження функції щитоподібної залози, міокардит, порушення центру терморегуляції в гіпоталамусі, виснаження ГАМК-ергічної регуляції), вираженою слабкістю і втомлюваністю, головними болями, які не відповідають ознакам інтоксикації, фіброміалгії, субфебрилітету, що не коригується жарознижувальними та знеболювальними препаратами (часто – вестибулярні порушення, запаморочення, симптом «мозкового туману», погіршення пам'яті, порушення когнітивних функцій і сну, задишка, біль у ділянці серця й спини, порушення менструальної функції у жінок, іноді – передчасне переривання вагітності, еректильна дисфункція в чоловіків). ПКС також проявляється симптомами тромбоваскуліту (запалення ендотелію мілких судин, що супроводжуються їх тромбозами та крововиливами – ДВЗ): біль по ходу судин, пастозність ніг і обличчя, парестезії кінцівок, посттромбофлеботичний синдром. Загалом клінічна картина ПКС нагадує клініку антифосфоліпідного синдрому.

Виявлено, що вірусу SARS-CoV-2 не обов'язково проникати в глибину нейронів, аби спричинити вищезазначені симптоми. Здебільшого ефекти, що пов'язані з больовим синдромом, можуть з'являтися в результаті атаки на сенсорні нейрони, нерви, котрі проходять від спинного мозку по всьому тілу людини для передавання інформації із зовнішнього середовища чи із внутрішніх процесів в організмі до ЦНС. Надалі все це впливає на порушення синтезу нейромедіаторів (насамперед за рахунок накопичення глутамату) та зниження ГАМК, які регулюють роботу нейроендокринної системи та зумовлюють гормональний дисбаланс з порушенням переважно вуглеводного обміну й терморегуляції [15, 45, 59]. Своєю чергою, саме ця дисфункція нейроендокринної системи впливає на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби та її ускладнень, а також на вираженість ПКС і його специфічних проявів [31, 40, 46, 56].

Відомо, що коли сенсорні нейрони заражаються вірусом, це може мати довготривалі наслідки, навіть якщо вірус не залишається в клітинах. Необов'язково, щоб нейрони інфікувалися, оскільки в інфікованих пацієнтів виявляли велику кількість сигнальних молекул імунної системи – цитокінів, які можуть безпосередньо взаємодіяти з рецепторами нейронів і зумовлювати невропатичний біль. Вірусні частини, що взаємодіють з нейронами, можуть спричинити автоімунну атаку на нерви та нервові клітини, внаслідок чого розвивається цитокіниний шторм [23, 35].

З'ясувалося, що коронавірус може зумовити загрозову загибель нейронів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 навіть у легкій формі. На основі медичних випадків учені знайшли нові наслідки зараження

SARS-CoV-2 для мозку, причому як у пацієнтів з тяжкою формою захворювання, так і в безсимптомних хворих. Результати досліджень довели, що вірус сприяє значним змінам у структурі кори головного мозку та в ділянках, які відповідають за пам'ять, увагу й здатність розмовляти. На основі цього з'явилося припущення, що COVID-19 може спровокувати розвиток хвороби Альцгеймера чи Паркінсона [6, 9, 10, 36].

Протягом наукових і клінічних досліджень з'ясувалося, що насамперед коронавірус уражає астроцити, які саме забезпечують зв'язок між нейронами клітин. У групі обстежених пацієнтів виявилися люди, котрі вилікувалися від COVID-19 більше 2 місяців тому, однак повторно звернулися до медиків зі скаргами на сильний головний біль, сонливість, погіршення пам'яті, запаморочення, судороги, при цьому раніше ці хворі ніколи не мали схожих скарг [6]. Клініцисти та науковці підкреслили, що факт порушень головного мозку в тяжких хворих є прогнозованим, тоді як поява дегенеративних захворювань ЦНС у пацієнтів, які перенесли хворобу безсимптомно чи в легкій формі й лікувалися без госпіталізації, здається дивною.

Що саме відбувається з нервовою системою при COVID-19? Відповідь на це запитання допоможе

покращити лікування коронавірусної хвороби та запобігти її тяжкому перебігу, ускладненням й розвитку ПКС.

Понад 30% пацієнтів з COVID-19, які мають неврологічні та навіть психоневрологічні симптоми [5, 8, 10, 24, 31, 33, 37, 40, 57], зрештою демонструють прояви енцефаліту різного ступеня [50, 51, 53, 58]. Більше ніж у половини із цих пацієнтів неврологічні симптоми проявляються навіть через 3 місяці від початку захворювання, а також тоді, коли вірус більше не виявляється [5, 6, 8, 21-23]. Це свідчить про значне ураження нервової системи.

Вірус SARS-CoV-2 може інфікувати майже третину клітин головного мозку, більшість з яких є астроцитами [23]. Одна з найсерйозніших змін, яку спричиняє інфекція SARS-CoV-2 в астроцитах, – зниження концентрації пірувату та лактату, які необхідні для функціонування циклу Кребса. Припускають, що інфіковані астроцити відволікають піруват на продукцію лактату, оскільки він не змінюється в кондиціонованому середовищі астроцитів, та експортують його для збереження метаболізму нейронів. Проміжні продукти метаболізму глутаміну (глутамат і ГАМК) зменшуються в астроцитах, інфікованих SARS-CoV-2; це дає змогу припустити,

Продовження на стор. 24.

Гамалате® B₆

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

- ГАМК
- B₆
- ГАБОМ
- МГГ

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Показання.** Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. **Побічні реакції.** При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, γ-аміномасляна кислота; гостра ниркова недостатність; піридоксину гідрохлорид; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики

ferrer



В.М. Пилипенко, к.м.н., кафедра ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Нейроендокринні порушення при COVID-19 і постковідному синдромі й перспективи застосування препаратів γ -аміномасляної кислоти

Продовження. Початок на стор. 22.

що глутаміноліз використовується як альтернативне джерело вуглецю для забезпечення оксидативного метаболізму астроцитів. Важливо відзначити, що астроцит-похідний глутамін необхідний для нейронального синтезу нейротрансмітерів глутамату та ГАМК [6, 7, 16, 17, 56, 61].

Відомо, що астроцити мають життєво важливу роль в обміні («переробці») нейротрансмітерів як вирішальному процесі підтримання синаптичної передачі та збудження нейронів. Це дуже важливо для глутаматергічних синапсів, оскільки правильне поглинання глутамату астроглією запобігає ексайтотоксичності, отже, апоптозу та загибелі нейронів [5-7, 9, 11, 15, 17, 61], при цьому глутамінсинтетаза перетворює глутамат у глутамін, який згодом може бути переданий назад у нейрони; в такий спосіб глутамат-глутаміновий цикл замикається. Це властиво і для ГАМК-ергічних синапсів, у яких нейротрансмітер ГАМК поглинається астроцитами та перетворюється спочатку в глутамат, потім – у глутамін [19]. Саме астроцити відповідають за підтримку рівня глутамату в головному мозку. Отже, очікується, що зміни в метаболізмі глутаміну в астроцитах, порушують функцію нейронів (впливаючи на синаптичну функцію та пластичність), враховуючи важливість поєднання астроцитів і нейронів.

Виявлено, що SARS-CoV-2 зумовлює секреторний фенотип в астроцитах, що спричиняє посилення апоптозу нейронів. Частково загибель нейронів може пояснити зміна товщини кори головного мозку, яка була виявлена у хворих на COVID-19 (як у госпіталізованих з тяжкою формою, так і у пацієнтів з легкими респіраторними симптомами). Важливо зазначити, що деякі з цих змін товщини кортикального шару корелювали із симптомами тривоги та порушення когнітивних функцій [6, 8-11, 39, 40].

Описані зміни в астроцитах при інфікуванні SARS-CoV-2 та порушення метаболізму глутаміну в них зумовлюють порушення синтезу нейромедіаторів у ЦНС, а також їхню взаємодію з нейроендокринною системою. Насамперед відбувається зниження ГАМК – основного нейромедіатора, що впливає на гомеостаз і ендокринну регуляцію [11, 23, 24, 30, 33, 55]. Виснаження ГАМК відбувається внаслідок активації ГАМК-трансамінази, що спричиняє надмірне збудження та психоемоційний неспокій із порушенням балансу системи «збудження-гальмування».

Основна фізіологічна роль ГАМК – забезпечення стабільної рівноваги між збуджувальними та гальмувальними системами, нормалізація сну й забезпечення мозку енергією, а також його стійкість до гіпоксії, інших шкідливих впливів, у т.ч. і до дії вірусів та інших стресорів. За зниження рівня ГАМК порушується рівновага збуджуваних і гальмівних нейронів, що зумовлює дисонанс нейротрансмісії, порушення балансу нейроендокринної регуляції, отже, ГД. Обмежувати активність стрес-системи та цитокіновий шторм, а також надмірну збудливу реакцію на центральному й периферичному рівнях регуляції здатні стрес-лімітуючі системи. До основних центральних стрес-лімітуючих систем належать:

1) ГАМК-ергічна (система нейронів, які продукують ГАМК; має гальмівну дію на нейрони головного та спинного мозку);

2) опіоїд-ергічна (об'єднує нейрони в гіпоталамусі та секреторні клітини в гіпофізі, які продукують опіоїдні пептиди й мають гальмівну дію).

При інтеграції вірусу SARS-CoV-2 в ЦНС відбуваються збій стрес-лімітуючих систем (насамперед ГАМК-ергічної системи), а також розвиток дистресу, що проявляється у вигляді вегетативного пароксизму з порушенням центру симпатичної та парасимпатичної нервових систем й з подальшим порушенням когнітивного

і психоемоційного стану, терморегуляції, емоційного контролю, тону судин, отже, спостерігається гормональний дисбаланс з порушенням зворотного зв'язку між центральними й периферичними ендокринними залозами та клітинами-мішенями. Все це обумовлює маніфестацію ГД з порушенням переважно вуглеводного, електролітного й енергетичного обмінів, що зумовлює нейросудинні порушення та ковідний тромбоваскуліт. Як наслідок хронічного виснаження ГАМК і тромбоваскуліту розвивається ПКС, який проявляється здебільшого неврологічними симптомами ураження ЦНС і ПНС, а також клінікою синдрому хронічної втоми з ендокринопатіями [33, 41, 53]. Ендокринопатія має ознаки порушення вуглеводного обміну, а також розвитку цукрового діабету, дисфункції щитоподібної залози та репродуктивної системи, адже відомо, що ГАМК опосередковано впливає на транспорт і утилізацію глюкози, дихальну активність тканин і окисне фосфорилування [6, 7, 9-11, 61].

Також при зниженні синтезу ГАМК накопичується глутамат, який сприяє апоптозу клітин з подальшим розвитком аутоімунних процесів, зокрема в щитоподібній, підшлунковій і статевих залозах (рис.) [24, 27, 34, 39, 45].

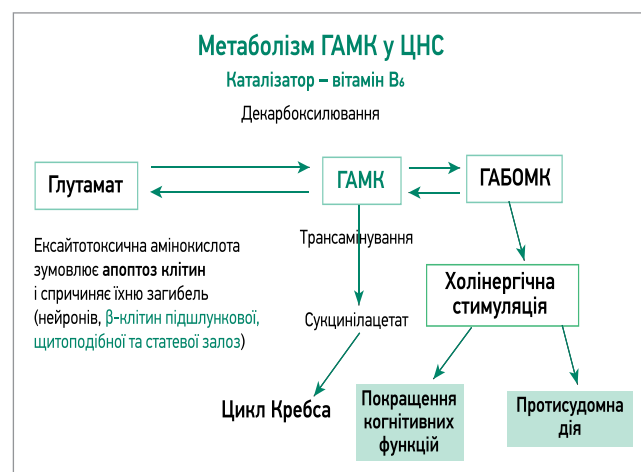


Рис. Метаболізм ГАМК у ЦНС

За допомогою рандомізованих досліджень у різних країнах світу було встановлено, що:

- ГАМК у ЦНС: урівноважує процеси збудження і гальмування в головному мозку;
- ГАМК у гіпоталамусі: нормалізує добовий ритм гормонів і секрецію пролактину, кортиколіберину, ЛГ, ФСГ, отже, нормалізує синтез андрогенів у надниркових залозах, а також підвищує синтез мелатоніну;
- ГАМК у підшлунковій залозі:
 - у β -клітинах індукує деполяризацію мембрани та посилює секрецію інсуліну;
 - у α -клітинах індукує мембранну гіперполяризацію та інгібує секрецію глюкагону;
 - позитивно впливає на виживання і регенерацію β -клітин, що зумовлює збільшення їхньої маси в підшлунковій залозі;
 - пригнічує інсуліт;
- ГАМК запобігає апоптозу клітин ендокринних залоз: β -клітин у підшлунковій залозі, тироцитів щитоподібної залози, репродуктивних клітин статевих залоз;
- ГАМК пригнічує продукцію системних запальних цитокінів (дуже важливо при інвазії вірусу SARS-CoV-2).

Із блокуванням синтезу ГАМК тісно пов'язані показники рівня мелатоніну, що супроводжуються певними клінічними проявами ГД, особливо порушеннями вуглеводного обміну, сну та когнітивних і емоційних реакцій у молодих людей [1, 3-6, 18, 19, 22, 44], а також дисфункцією статевих залоз.

Отже, на тлі низького рівня ГАМК у ЦНС знижуються синтез і секреція мелатоніну та його метаболітів; це зумовлює депресію та «синдром низького рівня мелатоніну»: посилюються негативні наслідки окисних процесів і накопичення вільних радикалів (утворюються

за окислення ліпідів), що спричиняє передчасне старіння; знижується гормональний вплив на тимус і щитоподібну залозу, отже, й на імунну систему; це зумовлює зниження активності Т-лімфоцитів і фагоцитів (маніфестує інтервенція вірусу SARS-CoV-2); не забезпечується антистресовий ефект у відповідь на дію стресорів – підвищується тривожний стан, з'являються негативні емоції; порушуються сон і циркадний ритм гормонів; спостерігається функціональна диспепсія.

Збалансоване регулювання гомеостазу енергії та глюкози за допомогою інсуліну та контрінсулярних гормонів із залученням системи NPY в дугоподібному ядрі гіпоталамуса є головним фактором багатьох важливих фізіологічних процесів і нормальної функції мозку. Однією з головних цілей інсуліну в головному мозку є саме NPY, які пригнічуються його дією та впливом на них ГАМК. Зокрема, нейрони NPY – критичні контролери центральної дії інсуліну й апетиту задля відстеження енергетичного гомеостазу та регуляції обміну глюкози [32].

Порушення вуглеводного обміну при COVID-19 характеризується низьким рівнем поглинання глюкози периферичними тканинами та клітинами під дією інсуліну, оскільки на тлі гормонального дисбалансу й порушення «зворотного зв'язку» гормональної регуляції часто розвивається інсулінорезистентність (ІР); саме так з'являється гіперглікемія. Під ІР розуміють зниження чутливості чи реактивності до метаболічної дії інсуліну [3, 4]. Встановлено, що глікемія ≥ 7 ммоль/л є предиктором негативного прогнозу тяжкого перебігу COVID-19 [15, 32].

Високі концентрації глюкози зменшують розширення судин і збільшують їхню проникність при первинних реакціях запалення на тлі COVID-19 (можливо, завдяки активації протеїнкінази C, що сприяє судинній дистонії мозку, тромбоваскуліту та розвитку енцефаліту й інсульту).

Гіперглікемія може пригнічувати протівірусну імунну відповідь, збільшуючи тяжкість перебігу вірусної інфекції. Підвищення концентрації глюкози в крові зменшує дегрануляцію нейтрофілів, хемотаксис і фагоцитарну активність, погіршує активацію комплементу та пригнічує проліферативну реакцію лімфоцитів [5, 23, 38, 40, 41]. Гіперглікемія значно знижує активність як нейтрофілів, так і макрофагів, що сприяє інфікуванню людини. Пацієнти з високою концентрацією глюкози, інфіковані SARS-CoV-2, мають низький уміст периферичних CD4-, CD8 T-клітин і високий рівень прозапальних Th17, CD4 T-клітин, а також підвищений рівень цитокінів. Припускається, що тяжкий перебіг захворювання в осіб з інвазією SARS-CoV-2 та супутньою гіперглікемією найімовірніше зумовлений порушенням регульованої імунної відповіді, яке спричиняє тяжку патологію і критичні ускладнення. Однак можливим є пригнічення ГАМК; зниження синтезу мелатоніну (корелятивно) теж зменшує активність Т-лімфоцитів і фагоцитів, тобто відбувається зниження активності Т-клітинного імунітету та стійкості до інвазії вірусу SARS-CoV-2 і його ускладнень, а також зменшує протипухлинний захист і стимулює канцерогенез (описані випадки маніфестації онкологічних процесів у інфікованих SARS-CoV-2).

Отже, гіперглікемія – важливий предиктор розвитку ускладнень і негативного кінцевого результату перебігу коронавірусної хвороби.

Фактично вірус SARS-CoV-2 є стресором для організму; у відповідь на його проникнення розвивається стан дистресу [1, 3].

Розрізняють послідовні 3 стадії розвитку дистресу при маніфестації ГД:

- стадія тривоги (шок – протишок);
- стадія резистентності;
- стадія виснаження (кататоксичний стан).

Згідно з нашими спостереженнями при COVID-19 3-стадійна послідовність розвитку ГД змінюється; стадія резистентності практично відсутня. У пацієнтів ми

спостерігаємо стадію тривоги (шок – протишок), яка часто відбувається з гіпертензією, гіпертермією, підвищеним тонусом м'язів, підвищенням внутрішньочерепного тиску та сильним головним болем, вестибулярними порушеннями й запамороченням, ознаками цитокінового шторму та тромбоваскуліту, посилюється ліполіз і глюконеогенез, що спричиняє гіперглікемію і гіперінсулінемію.

Після першої стадії дистресу та дуже нетривалої стадії резистентності (або за її відсутності) проявляється стадія виснаження, яка характеризується катаболічними процесами і гіподинамією; температура тіла знижується до гіпотермії, розвивається імунодепресія, з'являються болі в суглобах (артрити), часто наявні ознаки автоімунного тироїдиту з дисфункцією щитоподібної залози; прогресують астенія й депресія, спостерігаються патологія шлунково-кишкового тракту, порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет інсулінонезалежний (2 типу), дисменорея в жінок та еректильна дисфункція в чоловіків (тобто це є ознаками, що властиві ПКС). Оскільки все це відбувається як наслідок зниження синтезу ГАМК, отже, й мелатоніну на тлі імунодепресії зі зниженням активності Т-клітинного імунітету, то прогнозовано можна очікувати в таких пацієнтів у подальшому порушення репродуктивної функції та появу онкологічних процесів.

На всіх стадіях розвитку дистресу за ГД спостерігається пригнічення синтезу ГАМК, що зумовлює дисбаланс нейромедіаторної регуляції синтезу гормонів у гіпоталамусі та порушення системи «зворотного зв'язку» між гіпоталамо-гіпофізарною системою і периферичними ендокринними залозами, а також клітинами-мішенями з порушенням рецепторної чутливості до гормонів [1, 3, 44]. Насамперед порушується регуляція в системі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози.

ГД з порушенням секреції та добового ритму гормонів спричиняє також дисбаланс центрів терморегуляції, сну, насичення й голоду, а також прогресування ендокринопатії загалом, що обтяжує перебіг коронавірусної хвороби з розвитком критичних ускладнень [22, 34, 36, 61].

З огляду на зазначене можна дійти висновку, що клінічні прояви та тяжкість перебігу хвороби на тлі інфікування вірусом SARS-CoV-2 обумовлені виснаженням ГАМК у ЦНС з порушенням метаболізму глутаміну в астроцитах, зниженням синтезу мелатоніну та порушенням регулювання гомеостазу енергії і глюкози за допомогою інсуліну, а також системи нейронів NPY гіпоталамуса. Це надає патогенетичні підстави для доцільності застосування препаратів ГАМК у комплексній терапії COVID-19 та запобігання його тяжкому перебігу з розвитком критичних неврологічних ускладнень і летальності.

Отже, факти специфічності ускладнень й наслідків коронавірусної хвороби потребують пошуку нових додаткових методів лікування та запобігання розвитку ускладнень нервової, дихальної та серцево-судинної систем, а також критичного стану при COVID-19 із подальшим розвитком ПКС. Зокрема, розглядається можливість використовувати ліки, що запобігатимуть негативному впливу вірусу SARS-CoV-2 на астроцити та порушення метаболізму глутаміну, а також на синтез мелатоніну й порушення регулювання гомеостазу енергії та глюкози [2, 6, 11, 32, 49].

Одним із перспективних векторів метаболічного захисту мозку та загалом нервової системи від ішемії й окислювального стресу на тлі інвазії вірусу SARS-CoV-2 є вплив на системи нейротрансмітерів і нейромоделюючих речовин, а також забезпечення нормалізації співвідношення процесів збудження й гальмування нейротрансмісії. Як один з основних нейромедіаторів регулювання функцій мозку та гіпоталамо-гіпофізарної системи ГАМК має важливу роль у захисті мозку й нейроендокринної системи при COVID-19. У звіті Всесвітньої організації охорони здоров'я з наукових досліджень за 2019 р. було зазначено, що ГАМК – новий перспективний терапевтичний засіб для регуляції функції острівцевих β-клітин, гомеостазу глюкози й автоімунітету.

На сьогодні є багато фармакологічних препаратів, що містять ГАМК; їх часто називають ноотропами. Однак, урахувавши особливості ушкодження центральної та вегетативної нервових систем із залученням до патологічного процесу гіпоталамо-гіпофізарної системи при

інфікуванні SARS-CoV-2, одним з найперспективніших фармакологічних препаратів у лікуванні нейроендокринних порушень можна вважати Гамалате В₆.

Гамалате В₆ – стрес-лімітуючий комплекс з унікальною комбінацією компонентів, які регулюють процеси збудження та знімають стрес, відновлюють структуру і функцію астроцитів, а також урівноважують процеси збудження-гальмування в ЦНС і (безпосередньо чи опосередковано) впливають на відновлення дії нейротрансмісії, гіпоталамо-гіпофізарну систему та гомеостаз енергії й глюкози.

Активні компоненти Гамалате В₆: ГАМК, γ-аміно-β-оксимасляна кислота (ГАБОМК), магнію глутамату гідробромід (МГБ) і піридоксин (вітамін В₆).

● ГАМК поповнює дефіцит ендогенної ГАМК, завдяки чому може зменшувати тривожність і напругу, покращувати когнітивні функції, концентрацію уваги та пам'ять, сприяти позитивній реакції на стресори, пригнічувати продукцію системних запальних цитокінів, попереджати апоптоз клітин ендокринних залоз (тиреоцитів, β-клітин підшлункової залози, статевих залоз), нормалізувати синтез пролактину, кортиколіберину й адренокортикотропного гормону (КРГ-АКТГ), мелатоніну, ЛГ і ФСГ, глюкокортикоїдів та андрогенів надниркових залоз, а також відновлювати циркадний ритм гормонів.

● МГБ у своїй структурі містить глутамінову кислоту та з'єднання магнію з бромом у формі хелату. Завдяки останньому МГГ діє як частковий (парціальний) агоніст L-глутамату і спричиняє зменшення стимуляції та м'який седативний ефект. Це відрізняє його від транквілізаторів (бензодіазепіни, барбітурати), які мають пряму інгібуючу дію, що пов'язана з високим рівнем побічних ефектів, які не властиві для МГГ. Проведені дослідження показали антиконвульсантну активність МГГ, позитивний ефект при розладах сну, нейровегетативних змінах та поведінкових розладах у дітей.

● Вітамін В₆ (піридоксин гідрохлорид) є кофактором синтезу ГАМК і нейромедіаторів дофаміну й серотоніну, бере участь у синтезі ГАМК із глутамінової кислоти, підвищує енергетичний потенціал нервових клітин, покращує енергообмін нейронів.

● ГАБОМК – природний метаболіт мозку (активніший за ГАМК у 5-19 раз); має виражену протисудомну дію, може покращувати когнітивні функції, нормалізувати сон і зменшувати недостатність ендогенної ГАМК.

Терапевтична дія компонентів Гамалате В₆ пов'язана зі здатністю стимулювати окисно-відновлювальні реакції, що активують метаболічні процеси та підвищують стійкість мозку до гіпоксії [3, 9, 15, 18, 24, 26, 30, 42, 56]. Крім того, компоненти препарату мають мембраностабілізуючі властивості, завдяки чому можуть регулювати синтез фосфоліпідів і білків, а також чинить антиоксидантну й антигіпоксичну дію на тканини та клітини організму людини.

Препарат Гамалате В₆ у різних клінічних дослідженнях продемонстрував свою ефективність щодо лікування головного болю напруги та фіброміалгій (часто спостерігаються в пацієнтів з COVID-19), незважаючи на наявність чи відсутність тривожного стану або депресії [1, 3, 9]. Крім того, Гамалате В₆ може нормалізувати метаболізм глутаміну, отже, й структуру і функцію астроцитів, усувати нейровегетативні та нейроендокринні порушення, нормалізувати сон, зменшувати симптоми тривожності й депресії, а також сприяти послабленню або зникненню головного болю.

На нашу думку, комплексний препарат Гамалате В₆ має обґрунтовану доцільність для призначення пацієнтам з COVID-19, оскільки в них (майже в усіх)

спостерігаються сильні головні болі. Лікуючи хворих, інфікованих SARS-CoV-2 (незважаючи на наявність або відсутність ендокринної патології), ми призначали Гамалате В₆. Препарат у дозі 4-6 таблеток/добу приймали 23 пацієнти з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 (віком від 16 до 74 років), з яких 5 мали гіпотиреоз, 7 – цукровий діабет 2 типу, 2 – цукровий діабет 1 типу; дисфункцію гіпоталамуса мали 8 хворих, у 2 пацієнтів ендокринної патології не виявлено. Безумовно, за такої незначної вибірки зарано (а також непрофесійно) робити висновки, але в усіх пролікованих нами пацієнтів через 22-38 год зникав головний біль, а фіброміалгії значно послаблялися через 52-70 год і остаточно зникали через 90-134 год від початку застосування Гамалате В₆ (незалежно від нозологічної форми ендокринної патології). Крім того, всі пацієнти на тлі прийому Гамалате В₆ перехворіли коронавірусною хворобою в легкій формі без тяжких ускладнень з відносно швидким одужанням. Отже, це спостереження свідчить про доцільність подальшого вивчення застосування препарату Гамалате В₆ в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, особливо на тлі ендокринної патології.

Теоретична при інфікуванні SARS-CoV-2 виснажується синтез ГАМК і відбуваються порушення метаболізму глутаміну, що може зумовлює структурні й функціональні деградації астроцитів. Надалі розвивається ГД з порушенням транспорту й утилізації глюкози та появою IP, що спричиняє гіперглікемію та цереброваскулярні порушення, а також лікворно-венозну дисциркуляцію. Отже, з'являється порушення тонусу судин з їх звуженням і підвищенням проникності навіть уже в разі первинних реакцій запалення й активації протеїнази С.

Крім нейротропної дії, імовірним патогенетичним аспектом дії препарату Гамалате В₆ є покращення мікроциркуляції в головному мозку за рахунок оптимізації пасажу еритроцитів через судини мікроциркуляторного русла та пригнічення агрегації тромбоцитів. На тлі курсового прийому Гамалате В₆ може підвищуватися швидкість кровотоку та знижуватися периферичний опір в екстракраніальних судинах каротидного басейну.

Гострі вірусні інфекції (зокрема COVID-19), цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ГД, гіпотиреоз є предикторами зниження реологічних показників крові. В таких пацієнтів знижена здатність еритроцитів до деформації та підвищена їх в'язкість, що зумовлює порушення кровообігу в капілярах і зниження тонусу судинної стінки (особливо за наявності цитокінового шторму). За таких патологічних станів аномальні еритроцити мають тригерну роль у розвитку ангіопатії. Загалом це спричиняє зниження коефіцієнта дифузійної доставки кисню до тканин і клітин.

Клініцисти відзначили посилення позитивного впливу на відновлення гемодинаміки та мікроциркуляції зі зменшенням ризику розвитку тромбоваскуліту, цереброваскулярних порушень і лікворно-венозної дисциркуляції та ПКС за одночасного застосування препарату Гамалате В₆ і препаратів біофлавоноїду гідроксину. Гідроксин має високу біодоступність, посилює деформованість еритроцитів, отже, змінює розподіл регіонарного кровотоку та покращує мікроциркуляцію, що зумовлює достатню оксигенацію тканин, а тому знижує їх гіпоксію, покращує веномоторний тонус і лімфатичний відтік; це спричиняє зменшення набряку периферичних тканин.

Гамалате В₆ має низьку токсичність, тому ймовірність інтоксикації не передбачена. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози; не виключена поява алергічних реакцій.

Висновки

На нашу думку, клінічні прояви та тяжкість перебігу коронавірусної хвороби на тлі інфікування вірусом SARS-CoV-2 зумовлені виснаженням ГАМК у ЦНС із порушенням метаболізму глутаміну в астроцитах та їхньою структурною й функціональною деградацією, зниженням синтезу мелатоніну, порушенням регулювання гомеостазу енергії та глюкози за допомогою інсуліну, а також системи нейронів NPY гіпоталамуса, що спричиняє нейроендокринну патологію й розвиток ПКС. Це надає підстави для застосування препаратів ГАМК, зокрема Гамалате В₆, у комплексній терапії COVID-19. Потенційні позитивні ефекти цього препарату відкривають додаткові можливості ведення пацієнтів із COVID-19, особливо хворих з ендокринопатією.



Еноксапарин проти вірусу COVID-19 і покращує виживаність госпіталізованих пацієнтів: огляд наявних доказів

У цьому огляді підсумовані надзвичайно важливі для практики результати останніх досліджень щодо ролі антикоагулянтної терапії в лікуванні пацієнтів із COVID-19. Установлено, що гепарини перешкоджають адгезії та проникненню вірусу SARS-CoV-2 в клітини та вгамовують цитокінетичний шторм. Найбільш вражаючим з отриманих результатів стало зниження показників смерті серед госпіталізованих пацієнтів, яким із метою профілактики тромбоемболічних ускладнень призначали еноксапарин.

Дослідники та клініцисти в усьому світі продовжують пошуки ефективних підходів до профілактики та лікування інфекції COVID-19. Чотири патогенетичні ланки визначають тяжкість перебігу та клінічні наслідки захворювання:

- 1) проникнення вірусу в клітини;
- 2) т. зв. цитокінетичний шторм – бурхлива імунна відповідь організму з надмірним вивільненням прозапальних факторів;
- 3) інфільтрація легеневої тканини, що може зумовити критичне зниження насичення крові киснем;
- 4) гіперкоагуляція та тромбоемболічні ускладнення, що здатні спричинити різке погіршення стану пацієнта та смерть.

Механічна вентиляція легень залишається основою підтримувального лікування для хворих з виразним респіраторним дистресом. Окреслено три основні напрями специфічної терапії, які в тому чи іншому вигляді вже застосовуються на практиці та вивчаються в нових дослідженнях:

- ✓ перешкоджання проникненню вірусу та/або його реплікації шляхом застосування проти-вірусних засобів;
- ✓ модуляція цитокінетичного шторму за допомогою різних протизапальних препаратів;
- ✓ профілактика тромбоемболій.

Розпочнемо з розгляду останнього напрямку лікування, що здатний запобігти фатальним наслідкам інфекції.

Тромбопрофілактика в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Стан гіперкоагуляції, асоційований із гострим запаленням і змінами лабораторних показників, часто супроводжує інфекцію COVID-19 [1, 2]. Імовірно, гіперкоагуляція спричиняється ушкодженням ендотелію судин через пряму інвазію вірусу та/або вивільненням критичної маси прозапальних цитокінів [1-4]. Запальна реакція зумовлює ушкодження мікросудин та аномальну активацію каскаду коагуляції, що, своєю чергою, спричиняє генералізований васкуліт і поширені мікротромбози [5]. Клінічні прояви можуть включати венозний тромбоемболізм (ВТЕ), тромбоемболію легеневих артерій (ТЕЛА), інсульти, інфаркти міокарда, мікрovasкулярний тромбоз і гострий артеріальний тромбоз [1, 4, 6]. Тромбоемболічні ускладнення суттєво погіршують прогноз [7]. Порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення в легенях може частково пояснювати глибоку гіпоксію, що властива для перебігу COVID-19 [8].

У квітні 2020 року Міжнародне товариство з вивчення тромбозу та гемостазу розробило

настанову із тромбопрофілактики еноксапарином у пацієнтів із COVID-19 [9]. Всесвітня організація охорони здоров'я також включила до настанови з лікування COVID-19 спеціальний розділ, присвячений тромбопрофілактиці, в якому рекомендує застосовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) [10].

Наразі не запропоновано спеціальних шкал для оцінювання ризику тромбоемболій у пацієнтів із COVID. Корисним інструментом є шкала Падуа для оцінки ризику ВТЕ, розроблена для госпіталізованих пацієнтів терапевтичного профілю, що враховує такі фактори ризику, як похилий вік, імобілізація (починаючи із трьох днів постільного режиму!), анамнестичні дані про перенесені ВТЕ, наявність онкологічної патології тощо. Гостра інфекція, а також дихальна недостатність за шкалою Падуа теж є чинниками, що сприяють розвитку ВТЕ, тобто до групи ризику за цією шкалою потрапляє більшість пацієнтів із COVID. Хворі з тяжким і критичним перебігом COVID, які тривалий час знаходяться в нерухомому стані в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ), особливо схильні до розвитку ВТЕ та ТЕЛА. Нещодавно отримано дані про те, що тромбоемболічні ускладнення розвиваються майже в кожного третього пацієнта з COVID (31%) під час перебування у ВІТ [11]. Окрім того, в усіх випадках різкого погіршення гіпоксії та нестабільної гемодинаміки слід запідозрити ТЕЛА.

У разі підвищеного ризику ВТЕ рекомендована фармакологічна тромбопрофілактика. Оптимальний режим антикоагулянтної терапії для пацієнтів із COVID не встановлений, адже бракує специфічної доказової бази. Наразі триває щонайменше 14 рандомізованих клінічних досліджень стандартних профілактичних доз НМГ або НФГ у пацієнтів з COVID, які отримують допомогу в загальних палатах чи у ВІТ [12]. Доки ми очікуємо на результати, з'являються дані обсерваційних досліджень, що демонструють переваги антикоагулянтної терапії в повсякденній практиці.

Застосування еноксапарину пов'язане з нижчою госпітальною смертністю пацієнтів

Обсерваційне дослідження, проведене на базі великої третинної багатопрофільної клініки в Італії, мало на меті оцінити вплив тромбопрофілактики еноксапарином на госпітальну смертність пацієнтів з інфекцією COVID-19 [13]. Також оцінювали вторинні наслідки антикоагулянтної терапії – частоту переведень до ВІТ і тривалість перебування в стаціонарі. До аналізу включили дані хворих, котрих госпіталізували під час

першої хвилі пандемії з 20 лютого по 10 травня і щодо яких була доступною інформація про позитивний результат полімеразної ланцюгової реакції на вірус SARS-CoV-2. Пацієнтів розподілили на дві когорти – тих, кому призначали чи не призначали еноксапарин з метою тромбопрофілактики. Рішення щодо призначень приймали лікарі, керуючись оцінкою ризику за шкалою Падуа. Для лікування інфекції COVID-19 хворі отримували кортикостероїди, азитроміцин та/або гідроксихлорохін, що враховували при аналізі результатів терапії. Історію пацієнтів відслідковували до настання смерті чи до виписки зі стаціонару.

Всього до відділення невідкладної терапії за зазначений період потрапила 11 671 особа, серед яких 2075 хворих мали позитивний результат тесту на SARS-CoV-2, 1403 пацієнти були госпіталізовані. 799 хворих (57%) отримали призначення еноксапарину щонайменше одноразово під час госпіталізації (когорта еноксапарину), 604 (43%) пацієнтів не отримували антикоагулянту (когорта без еноксапарину).

Еноксапарин призначали дозою 40-80 мг/добу; тривалість терапії становила в середньому 6 днів (від 3 до 9). Першу дозу частіше вводили в перший день госпіталізації, але в частині випадків – із затримкою до 3 днів. Хворі з когорти еноксапарину були старшими (переважно – чоловіки); за цими характеристиками мали статистично значимі відмінності від когорти без еноксапарину. Також лікарі були більш схильними призначати еноксапарин пацієнтам з вищим індексом маси тіла. За поширеністю супутніх захворювань когорти не мали статистично значимих відмінностей. Приблизно третина хворих з когорт вживання еноксапарину та без його застосування мали гіпертензію, 21,8 і 19% відповідно – цукровий діабет. 53 пацієнта з когорти без еноксапарину (8,8%) та 13 хворих (1,6%) з когорти еноксапарину приймали пероральні антикоагулянти до надходження до стаціонару.

Що стосується лабораторних показників, то пацієнти, які не отримували еноксапарин, мали суттєво меншу кількість тромбоцитів ($p < 0,001$). Із 290 хворих, котрим виконували тест на D-димер, у когорті еноксапарину його рівні були нижчими в перший день госпіталізації – 1534 (603-2437 нг/мл), ніж у когорті без його застосування – 1559 (801-3863 нг/мл), хоча різниця була статистично незначимою ($p = 0,28$). Проте пацієнти, які вижили, мали статистично значимі відмінності рівня D-димеру – 1362 (634-2627 нг/мл) проти 4676 (1499-20000 нг/мл) серед тих, хто помер ($p < 0,001$). Отже, підвищений рівень D-димеру може слугувати маркером гіршого прогнозу.

У когорті еноксапарину частіше траплялися тромботичні події, зокрема легенева емболія, венозні тромбози, гострий інфаркт міокарда та мозковий інсульт ($p < 0,001$); водночас частота геморагічних подій не відрізнялася між когортами. Такий результат є очікуваним, оскільки еноксапарин призначали саме для лікування тромботичних

ускладнень. За результатами основного аналізу, застосування еноксапарину було пов'язане зі зниженням показників смерті хворих. Відносний ризик (ВР) госпітальної смерті в когорті еноксапарину становив 0,53 відносно когорти без його застосування (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,40-0,70). Результат не втратив статистичної значимості після поправок на інші впливові чинники, зокрема тяжкість перебігу COVID-19 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, С-реактивний білок), та інші лікарські засоби (азитроміцин, гідроксихлорохін, кортикостероїди).

Із когорти еноксапарину 487 пацієнтів отримували профілактичну дозу препарату 40 мг/добу, ще 312 хворих – терапевтичні дози, які перевищували 40 мг/добу. Серед пацієнтів, які отримували профілактичну дозу, ВР госпітальної смерті зменшувався на 50% (95% ДІ 0,36-0,69), а при застосуванні терапевтичних доз ВР становив 0,54 (95% ДІ 0,38-0,76). 194 хворих отримували ін'єкції еноксапарину протягом 1-2 днів (ВР смерті 1,41); 153 пацієнти – протягом 2-4 днів (ВР 0,52), 452 – понад 4 дні (ВР 0,34). Отже, захисний ефект еноксапарину проявляється в хворих, котрі отримують його понад 2 дні, а тривалість терапії понад 4 дні ще більше зміцнює зв'язок з покращенням виживання. Результати підтримують гіпотезу, що довша терапія є ефективнішою за рахунок суттєвого зниження ризику тромботичних ускладнень.

Окрім того, застосування еноксапарину асоціювалося зі зниженою частотою переведення пацієнтів до ВІТ (ВР 0,48; 95% ДІ 0,32-0,69). Терміни перебування в стаціонарі були довшими серед хворих з когорти еноксапарину (ВР 1,45; 95% ДІ 1,36-1,54), що є логічним, адже пацієнти із тромботичними ускладненнями потребували більше медичної допомоги.

Обговорення результатів і досвід інших клінічних центрів

У цьому дослідженні вперше встановлено зв'язок між призначеннями еноксапарину з метою лікування / профілактики тромбоемболій і зменшенням показників смерті серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Результати були отримані в ранню кризову фазу пандемії, коли ще не було сформульовано чітких рекомендацій із тромбопрофілактики у хворих на COVID-19. Ще під час першого спалаху епідемії в м. Ухань (Китай) лікарі звернули увагу на те, що суттєві зрушення параметрів згортання крові погіршували прогноз у пацієнтів із тяжкою пневмонією, спричиненою вірусом SARS-CoV-2 [2]. Клінічні спостереження та результати розтинів свідчать, що легенева емболія є поширеним ускладненням COVID-19 [4, 8]. Раціональне застосування НМГ у тяжких випадках COVID-19 виправдане потребою профілактики тромбоемболічних подій, які можуть бути наслідками стану гіперзапалення, особливо ТЕЛА [4, 14], що може поглиблювати вентиляційно-перфузійний дисбаланс і спричиняти тяжчу гіпоксію. Запальна реакція з вивільненням маси прозапальних цитокінів (цитокіновий шторм) спричиняє ушкодження мікроvasкулярної системи й аномальну активацію системи згортання крові, що зумовлює генералізований васкуліт дрібних судин і поширений мікротромбоз. Цей стан отримав назву «тромбозапалення» (або COVID-19-асоційованої коагулопатії) і також може пояснювати підвищений ризик ішемічного інсульту в пацієнтів із цією інфекцією [14, 15].

За даними ретроспективного дослідження Tang і співавт. [7] із лікарні Тонгдзі в м. Ухань, уведення гепарину знижувало показники смерті

серед хворих із тяжким COVID-19, у яких розвинулася індукована сепсисом коагулопатія. Крім того, в пацієнтів, котрі не отримували гепарин, показники смерті зростали разом зі зростанням рівня D-димеру. Зниження показників смерті не відбувалося в групі еноксапарину в тих хворих, у яких не розвивався стан гіперкоагуляції, спричинений інфекцією.

Ayerbe та співавт. [16] зібрали дані пацієнтів із COVID-19, котрі перебували в 17 лікарнях в Іспанії; вони підтвердили, що введення гепарину було пов'язане з нижчою смертністю, хоча отримані дані дали можливість врахувати вплив лише двох чинників, тому не можна виключити вплив інших факторів на результат.

Інше дослідження проводилося серед хворих з лабораторно підтвердженим COVID-19, яких госпіталізували в мережі Маунт-Сінай (Нью-Йорк, США) [17] та котрі отримували системні антикоагулянти (в оральних, підшкірних або внутрішньовенних формах) під час перебування в клініці. Факт призначення та тривалість терапії антикоагулянтами асоціювалися зі зниженням показників смерті.

Тож у дослідженні Albani та співавт. [13], детально наведеному в цьому огляді, підтвердився позитивний вплив еноксапарину на прогноз госпіталізованих пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19. Крім того, це перше випробування, що встановило зв'язок еноксапарину зі зниженням ризику переведення до ВІТ. Основний недолік – ретроспективний обсерваційний тип дослідження. Відсутність рандомізації унеможливило виключення упередженості під час аналізу даних та інших неврахованих чинників, які могли вплинути на результати. Рандомізовані контрольовані випробування є золотим стандартом вивчення ефективності та безпеки терапії, проте обсерваційні дослідження, які зазвичай мають вищу зовнішню валідність, можуть надати важливу інформацію про застосування лікарських засобів в умовах повсякденної практики.

Отже, ретроспективне дослідження Albani та співавт. виявило, що лікування еноксапарином під час госпіталізації було асоційоване з нижчими показниками смерті хворих; саме тому підтримується застосування еноксапарину в усіх пацієнтів, котрі потрапляють до стаціонару з діагнозом COVID-19. Крім того, якщо еноксапарин застосовувати в терапевтичних палатах, це знижує ризик переведення до ВІТ. Узагальнення отриманих результатів на весь клас НМГ стане можливим лише після отримання даних нових обсерваційних або рандомізованих досліджень.

Інші ефекти гепаринів, які протидіють інфекції SARS-CoV-2

Один із перспективних напрямів досліджень спрямований на розробку інгібіторів потрапляння вірусу всередину клітин. Тропність вірусів залежить не лише від взаємодії з поверхневими рецепторами входження, якими для SARS-CoV-2 є рецептори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-2), а й від інших факторів, зокрема рецепторів прикріплення, доступності протеаз, активності транспортних шляхів, які відповідають за інтерналізацію та поширення вірусних частинок [18, 19]. Більшість патогенів використовують для адгезії та доступу в клітини поверхневий глікозаміноглікановий комплекс – гепарансульфат. Наявні докази свідчать про те, що гепарансульфат має центральну роль і в адгезії вірусу SARS-CoV-2 до поверхні клітин. Гепарансульфат і гепарин мають схожу структуру, обидва

є полісахаридами. Нещодавно С. Mycroft-West і співавт. виявили взаємодію спайкового протеїну S1 вірусу SARS-CoV-2 з гепарином [20]. Гепарин здатний спричиняти конформаційні зміни поверхневого протеїну SARS-CoV-2, обмежуючи здатність вірусу до взаємодії з рецепторами АПФ-2. Саме тому інгібування вірусної адгезії шляхом введення екзогенного гепарину може стати новою опцією терапії.

Еноксапарин як модулятор цитокінового шторму

Інфекція SARS-CoV-2 спричиняє цитокіновий шторм, що може зумовлювати некроз епітеліальних клітин, підвищену проникність судинного ендотелію, порушення клітинного та гуморального імунітету; врешті-решт розвиваються гостре ураження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром і настає смерть [3, 13, 21]. За результатами досліджень у китайській популяції інтерлейкін-6 (IL-6) визнаний основним тригером цитокінового шторму [22]. В деяких ранніх дослідженнях задокументована роль гепарину в модуляції вивільнення IL-6 [23]. Кілька років тому були отримані перші клінічні дані про ефекти еноксапарину на рівень IL-6 [24]. Нещодавно в ретроспективному когортному випробуванні підтвердилася здатність НМГ знижувати рівень запалення в пацієнтів із COVID-19. Застосування НМГ було пов'язане з вищим відсотковим умістом лімфоцитів; найважливішим результатом стало суттєве зниження рівня IL-6, що демонструє потенціал НМГ як модулятора запальної відповіді на інфекцію [25].

ВИСНОВКИ

Експериментальні та клінічні докази, зібрані в цьому огляді, обґрунтовують доцільність застосування еноксапарину в хворих з інфекцією COVID-19. Показанням до застосування є профілактика тромбоемболічних подій, яка показана практично всім госпіталізованим пацієнтам, оскільки в них вже наявні фактори ризику тромбозів – гостре інфекційне захворювання, дихальна/серцева недостатність, постільний режим.

Drago та співавт. [21] узагальнили потенційні корисні ефекти, які можна отримати від застосування еноксапарину при COVID-19:

- запобігання поширенню інфекції завдяки перешкодженню проникненню вірусу в клітини та зменшення вірусного навантаження;
- зниження рівня IL-6, що пов'язаний із розвитком цитокінового шторму;
- запобігання гіперактивації каскаду згортання крові;
- профілактика ВТЕ;
- попередження та лікування тромбозів у судинах дрібного та середнього калібрів, що спричиняє легенеvu недостатність.

Обсерваційне дослідження Albani та співавт. уперше показало, що в умовах реальної практики ці ефекти транслюються в зниження показників смерті госпіталізованих пацієнтів і запобігання їх переведенню до ВІТ. Очікується, що клінічні переваги застосування еноксапарину підтвердяться в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Л.А. Міщенко, д.м.н., О.В. Гулкевич, к.м.н., Б.В. Деркач,
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Незважаючи на досягнутий значний прогрес у діагностиці й лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), це захворювання залишається одним із головних чинників інвалідизації та смертності не тільки в Україні, а й у всьому світі [1], що пов'язано насамперед із зумовленим АГ ураженням органів-мішеней: головного мозку, серця та нирок.



Л.А. Міщенко

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ЕТГ) і Європейського товариства кардіологів (ЕТК) 2018 р., ураження органів, спричинене гіпертензією, визначається як структурні чи функціональні зміни артерій або органів, які вони кровопостачають (серця, судин, головного мозку, очей та нирок), що обумовлені підвищеним артеріальним тиском (АТ) [2]. Ураження органів, обумовлене АГ, частіше зустрічається в разі тяжкої або тривало існуючої АГ, однак може виявлятися і за менш тяжкого перебігу захворювання, збільшуючи серцево-судинний ризик; при цьому за ураження декількох органів ризик зростає більшою мірою [3-5]. З іншого боку, зниження АТ на тлі антигіпертензивної терапії дозволяє досягти регресу чи уповільнити прогресування ураження органів-мішеней, знизити ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), покращуючи прогноз пацієнта [6-8].

Запобігти виникненню та розвитку ураження органів-мішеней може раннє їх виявлення та призначення ефективної антигіпертензивної терапії, причому інтенсивність антигіпертензивної терапії пов'язана не тільки з наявністю ураження органів-мішеней, а й додаткових факторів серцево-судинного ризику (цукрового діабету – ЦД, ожиріння, куріння) [9]. Крім того, існує багато доказів стосовно позитивних наслідків жорсткішого контролю АТ (сistolічний АТ – САТ <130 проти 130-139 мм рт. ст.) щодо зниження ризику ССЗ і смерті від них (принаймні в пацієнтів віком <65 років) [10].

Окрім ступеня зниження АТ, важливим фактором органопroteкції при АГ є швидкість його зниження. В останніх рекомендаціях ЕТГ/ЕТК зазначено, що 3 місяці – оптимальний строк для досягнення цільового АТ у пацієнтів з АГ [2].

Ще однією важливою умовою ефективного захисту органів-мішеней при АГ є використання лікарських засобів з доведеною органопroteкторною дією, до яких належать антигіпертензивні препарати першої лінії: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидоподібні / тіазидні діуретики, β-адреноблокатори. Водночас, згідно з рекомендаціями ЕТГ/ЕТК 2018 р., ініціація антигіпертензивної терапії має ґрунтуватися на подвійній комбінації в складі блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (ІАПФ чи БРА) та БКК або тіазидного / тіазидоподібного діуретика, що вважається оптимальною терапією для всіх проявів ураження органів, пов'язаних з АГ, не виокремлюючи переваг певного класу антигіпертензивних препаратів у органопroteкції [2].

Проте, зважаючи на високий ризик серцево-судинних ускладнень АГ, триває пошук додаткових шляхів захисту органів-мішеней. Відомо, що одним із провідних патофізіологічних механізмів розвитку ураження органів-мішеней за АГ є дисфункція ендотелію та зниження біодоступності оксиду азоту (NO) [11, 12]. Дослідження демонструють, що втрата ендотеліального гомеостазу за АГ має ключову роль у формуванні міокардіальних, церебральних і ниркових ускладнень. У випробуванні G. Modena та співавт., які досліджували потік-залежну дилатацію плечової артерії в 400 жінок у постменопаузальний період із легкою та помірною АГ, показано, що відновлення ендотеліального гомеостазу може бути важливим фактором серцево-судинного захисту [13]. У цьому проспективному дослідженні продемонстровано, що неможливість покращити функцію ендотелію протягом 6-місячного періоду фармакологічної терапії передбачала гірший серцево-судинний результат (незалежно від методу лікування або величини зниження АТ). Загалом це дозволяє припустити, що усунення дисфункції ендотелію може бути важливою терапевтичною мішенню при захворюваннях, спричинених АГ.

Оскільки втрата біодоступності NO – основна особливість ендотеліальної дисфункції за АГ, введення додаткового субстрату для посилення продукції NO може дати додаткові переваги в органопroteкції за АГ.

Амінокислота L-аргінін є основним субстратом для синтезу судинного NO. Численні дослідження (хоча й різною мірою) демонструють сприятливий вплив L-аргініну на продукцію NO та функцію ендотелію як при короткостроковому, так і при тривалому застосуванні. У низці клінічних досліджень введення L-аргініну покращувало ендотеліальну вазодилатацію (ЕЗВД) при гіперхолестеринемії й атеросклерозі [14, 15].

Метою дослідження було вивчення впливу препарату L-аргініну (Тівортін®, ТОВ «Юрія-Фарм») на показники церебральної гемодинаміки та структурно-функціонального стану нирок задля з'ясування можливостей додаткового органопroteкторного впливу в пацієнтів з АГ.

Матеріали та методи

До випробування залучили 60 пацієнтів з неконтрольованою АГ, середній вік яких становив 59,6±1,6 року (18,5% – чоловіки, 81,5% – жінки).

Критерії залучення до дослідження:

- неконтрольована АГ I-II стадій, 1-3 ступенів;
- вік від 18 до 80 років;
- згода пацієнта на участь у випробуванні.

До дослідження не залучали пацієнтів у разі відомої підвищеної чутливості до препарату L-аргінін або його компонентів; за наявності вторинної АГ, міокардиту, вад серця, тяжкої серцевої недостатності, ЦД у фазі декомпенсації та/або з епізодами гіпоглікемії в анамнезі, інфекційних захворювань; у разі вагітності та грудного вигодовування, печінкової і ниркової недостатності, злоякісних новоутворень, супутньої терапії з використанням лікарських засобів зі схожими із досліджуванним препаратом фармакологічними ефектами чи механізмом дії.

На етапі скринінгу щодо всіх пацієнтів були проведені реєстрація скарг, збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, яке включало вимірювання офісного АТ і добове моніторування АТ за загальноприйнятими методиками, фізикальне та неврологічне обстеження, біохімічне дослідження крові та визначення альбумінурії в добовій сечі.

Стан церебрального кровотоку оцінювали за допомогою дуплексного сканування екстра- й інтракраніальних артерій, яке проводили на апараті Sonoline Omnia (Siemens, Німеччина) за стандартною методикою на початку та наприкінці дослідження [16].

Визначали діаметри загальної (ЗСА), внутрішньої (ВСА) і зовнішньої (ЗоСА) сонних артерій та товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) в ділянці біфуркації ЗСА та бляшки, а також показники кровотоку за ЗСА, ВСА, ЗоСА, середньої (СМА), передньої, задньої (ЗМА) мозкових і основної (ОА) артерій, які включали максимальну систолічну (ЛСШК), мінімальну діастолічну (ЛДШК) швидкості кровотоку, а також розраховували індекс їхньої резистивності (ІР).

Для оцінки стану цереброваскулярної реактивності проводили тест із затримкою дихання; при цьому використовували усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку в СМА із двох боків і обчислювали середній із двох боків показник до та після проведення проби (з подальшим розрахунком індексу реактивності).

Усім пацієнтам проведено доплерографію ниркових артерій із вимірюванням швидкісних параметрів кровотоку та розрахунком ниркового індексу резистивності (НІР). Доплерівський сигнал отримували від міжчасткових артерій із верхньої, середньої та нижньої третини обох нирок

і розраховували середнє значення із шести вимірювань (по три виміри з кожної нирки).

Для оцінки ендотеліального механізму регуляції судинного тону використовували пробу з компресією плечової артерії, яку проводили за загальноприйнятою методикою, дотримуючись необхідних умов [17].

Усі пацієнти, залучені до випробування, отримували лікування відповідно до протоколу надання допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р., яке включало антигіпертензивну терапію, статини, антитромбоцитарні та цукрознижувальні препарати за наявності показань.

Пацієнти методом сліпих конвертів були розподілені на дві групи: основну – 30 хворих (з них 83,3% – жінки) та контрольну – 30 учасників (77,8% – жінки). Додатково до стандартної терапії АГ пацієнтам основної групи був призначений аргініну гідрохлорид (Тівортін® – розчин для інфузій, ТОВ «Юрія-Фарм») по 42 мг/мл 100 мл: внутрішньовенно крапельно (повільно) по 100 мл 1 р/добу – 10 днів із подальшим застосуванням внутрішньо під час прийому їжі L-аргініну аспартат (Тівортін® Аспартат – розчин орального 200 мг/мл (флакон 200 мл), ТОВ «Юрія-Фарм») по 10 мл (2 мірні ложки) 2 р/добу впродовж 20 днів.

Пацієнти основної групи та групи контролю були зіставні за віком, статтю, рівнем АТ і тривалістю АГ, індексом маси тіла (ІМТ), частотою ЦД та рівнем глікемії (табл. 1).

Параметр	Основна група, n=30	Контрольна група, n=30	p
Чоловіки, %	16,7	22,2	>0,05
Жінки, %	83,3	77,8	>0,05
Вік, роки	61,3±1,9	58,6±1,5	>0,05
ІМТ, кг/м ²	32,4±1,1	31,5±1,2	>0,05
ЦД, % (n)	53,3 (16)	46,7 (14)	>0,05
Тривалість АГ, роки	13,7±1,5	12,6±1,4	>0,05
Тривалість ЦД, роки	10,3±1,1	11,4±1,2	>0,05
Глюкоза натще в пацієнтів із ЦД, ммоль/л	7,8±0,2	8,1±0,4	>0,05

Усі учасники приймали антигіпертензивну терапію, що включала 4 (43% пацієнтів), 3 (37% хворих) і 2 препарати (20% осіб). В основній і контрольній групах розподіл частоти кількості застосованих препаратів був зіставним. В основній і контрольній групах більшість пацієнтів приймали статини (в основній – 82,1% хворих, у контрольній – 81,5% учасників).

Отримані дані обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 10.0. Для кількісних змінних висновки про наявність неоднорідності зроблені на основі порівняння за допомогою критерію Стюдента (з поправкою Уелча) для нормально розподілених даних або критерію Манна-Уїтні, якщо дані хоча би в одній групі не підлягали нормальному розподілу. Кількісні показники наведено у вигляді середньої величини (М) з відповідним стандартним відхиленням від середньої величини (СВ).

Результати й обговорення

Пацієнти обох груп мали зіставний вихідний рівень офісного АТ (табл. 2). Аналіз динаміки показників САТ і діастолічного АТ (ДАТ) показав достовірне зниження АТ наприкінці періоду спостереження в обох групах, що свідчить про ефективність підібраної антигіпертензивної терапії; при цьому величина зниження АТ була зіставною між групами: зниження середньодобового САТ становило 13,1% в основній групі й 11,4% – у контрольній (p=0,18), середньодобового

ДАТ – 10,8 та 12,8% відповідно (p=0,08). Такі самі тенденції спостерігалися й для ступеня зниження САТ і ДАТ у денний та нічний періоди доби. Достовірних змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) за період спостереження не відбулося.

Таблиця 2. Показники АТ у пацієнтів основної та контрольної груп до та після лікування (М±СВ)				
Показник	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ офісний, мм рт. ст.	161,2±4,6	136,8±3,9*	159,2±3,5	136,2±4,7*
ДАТ офісний, мм рт. ст.	98,5±3,9	83,4±4,3*	97,7±2,8	82,6±4,3*
ЧСС офісна, уд./хв	75,7±3,1	74,4±2,8	77,3±1,9	76,3±2,5
САТ доба, мм рт. ст.	149,3±6,3	129,7±6,1*	147,7±6,3	130,8±4,1*
ДАТ доба, мм рт. ст.	82,7±3,9	73,8±4,9*	83,1±4,1	72,5±5,4*
САТ день, мм рт. ст.	154,1±5,4	135,6±5,9*	151,9±5,4	136,3±7,2*
ДАТ день, мм рт. ст.	86,5±3,7	80,9±5,1*	87,8±4,7	79,6±4,7*
САТ ніч, мм рт. ст.	136,4±5,6	120,7±4,9*	134,8±5,7	118,7±2,4*
ДАТ ніч, мм рт. ст.	72,8±2,9	65,9±3,8*	74,6±2,8	66,1±3,2*

Примітка: * p<0,001, достовірність відмінності показника до та після лікування.

Відомо, що величина нічного зниження АТ пов'язана зі ступенем ураження органів-мішеней. У нашому дослідженні величина добового індексу САТ і ДАТ достовірно не змінилася. В основній групі довірчий інтервал (ДІ) САТ до лікування становив 11,5±1,8%, після – 10,9±1,7%, а в групі контролю – 11,3±1,8% та 12,9±1,8% відповідно.

Отже, в обох групах на тлі проведеної антигіпертензивної терапії спостерігалось достовірне зіставне зниження показників АТ як офісних, так і середніх за добу (денний і нічний періоди).

Відомо, що з підвищенням АТ пов'язані структурні зміни як великих, так і мілких судин. На макросудинному рівні це проявляється потовщенням комплексу інтима-медіа, збільшенням просвіту судин і жорсткості судинної стінки, на мікрорівні – вазоконстрикцією, еутрофічним ремоделюванням (збільшення співвідношення стінки до просвіту), порушенням здатності до розтягнення, зниженням вазодилататорного резерву. Такі зміни судин спричиняють пов'язані з гіпертензією зміни органів-мішеней [18]. Головними механізмами регуляції судинного тонуусу й забезпечення сталого органного кровотоку (насамперед у таких органах, як мозок і нирки) є ендотеліальний, метаболічний і міогенний [11].

Із метою вивчення впливу L-аргініну на функцію ендотелію пацієнтам обох груп до та після лікування було проведено пробу ЕЗВД. На початку періоду спостереження індекс ЕЗВД в основній групі становив 6,65±0,73%, що не відрізнялося від показника групи контролю 6,20±0,92% і засвідчувало порушення ендотеліальної функції (в нормі цей показник має бути >10%) у обстежених. Наприкінці періоду спостереження показник ЕЗВД зріс у пацієнтів обох груп, проте під впливом L-аргініну він збільшився удвічі та становив 13,59±0,61% (p=0,004); натомість у пацієнтів групи контролю його зростання було достовірним, проте менш виразним – до 9,51±0,89% (p=0,03) (рис. 1).

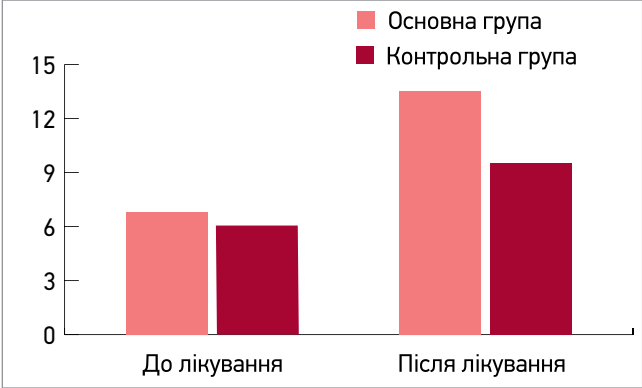


Рис. 1. Динаміка індексу ЕЗВД в обстежених хворих до та після періоду спостереження
Примітка: * достовірність динаміки індексу ЕЗВД до та після лікування, p<0,05.

Аналіз показників ЕЗВД у пацієнтів із ЦД виявив, що додавання до антигіпертензивної терапії L-аргініну зумовлює не тільки значне покращення функції ендотелію, що проявлялося збільшенням індексу ЕЗВД з 5,00±0,5 до 11,3±0,6% (p=0,02), а й достовірне збільшення діаметра плечової артерії з 4,45±0,47 мм до лікування до 4,83±0,41 мм після нього (p=0,02).

Із метою оцінки структурних параметрів і показників кровотоку пацієнтам з АГ було проведено дуплексне сканування магістральних екстра- й інтракраніальних артерій. За його результатами виявлено, що 58,8% учасників основної групи та 53,7% пацієнтів контрольної мали гемодинамічно незначимі атеросклеротичні бляшки.

У нашому дослідженні за період спостереження не було виявлено достовірних змін структурно-морфологічних показників сонних артерій (табл. 3), однак в основній групі спостерігалася тенденція до збільшення діаметра ЗСА.

Таблиця 3. Структурно-морфологічні показники сонних артерій в обстежених пацієнтів до та наприкінці періоду спостереження (М±СВ)

Параметр	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Діаметр ЗСА, мм	7,63±0,21	7,86±0,21	7,31±0,20	7,47±0,22
Діаметр ВСА, мм	5,52±0,19	5,65±0,21	5,65±0,24	5,74±0,23
ТКІМ, мм	1,01±0,04	0,99±0,04	0,99±0,04	0,98±0,04

Аналіз показників швидкості кровотоку екстра- й інтракраніальними артеріями в обох групах не виявив їх достовірних змін наприкінці періоду спостереження порівняно з такими на початку дослідження (табл. 4).

Таблиця 4. Динаміка показників швидкості кровотоку екстра- й інтракраніальними артеріями в обстежених осіб основної та контрольної групи (М±СВ)

Показник		Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗСА	ЛСШК, см/с	55,27±4,63	54,55±4,73	58,25±4,23	59,42±4,42
	ЛДШК, см/с	16,47±1,93	16,53±1,80	17,50±2,09	17,42±1,98
	ІР	0,71±0,02	0,70±0,02	0,70±0,02	0,71±0,02
ВСА	ЛСШК, см/с	68,27±3,20	69,26±3,77	69,25±3,12	71,17±3,97
	ЛДШК, см/с	24,77±1,56	25,67±1,80	25,17±1,64	25,78±1,82
	ІР	0,64±0,02	0,63±0,01	0,64±0,02	0,64±0,02
СМА	ЛСШК, см/с	121,80±7,14	123,03±7,49	122,50±8,04	123,83±7,49
	ЛДШК, см/с	52,10±3,02	55,65±4,46	52,88±4,34	54,94±3,96
	ІР	0,57±0,01	0,54±0,01*	0,57±0,01	0,56±0,01
ЗМА	ЛСШК, см/с	83,28±3,29	80,66±4,05	81,28±4,29	83,84±4,14
	ЛДШК, см/с	35,41±1,75	37,43±2,67	34,35±1,85	35,76±2,79
	ІР	0,57±0,01	0,54±0,01*	0,58±0,01	0,57±0,01
ОА	ЛСШК, см/с	83,27±2,30	83,00±2,73	82,54±3,30	83,11±3,02
	ЛДШК, см/с	35,33±1,52	37,80±1,79	35,26±1,73	36,98±1,53
	ІР	0,58±0,01	0,54±0,01*	0,57±0,01	0,56±0,01

Примітка: * p<0,05, достовірність відмінностей показника до та після лікування.

Однак на тлі додавання до стандартної терапії АГ L-аргініну спостерігалось достовірне зниження індексів периферичного судинного опору інтракраніальних артерій в основній групі, що свідчить про зменшення судинного опору дистальніше від місця локації (рис. 2).

Продовження на стор. 30.

ТІВОРТІН®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЛІВООБЕРТАЮЧИЙ АРГІНІН ДЛЯ ЗАХИСТУ СУДИН

РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100/200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флєбіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватись підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокісії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпокісії та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.uf.ua

www.tivortin.com

Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів
з артеріальною гіпертензією

Продовження. Початок на стор. 28.

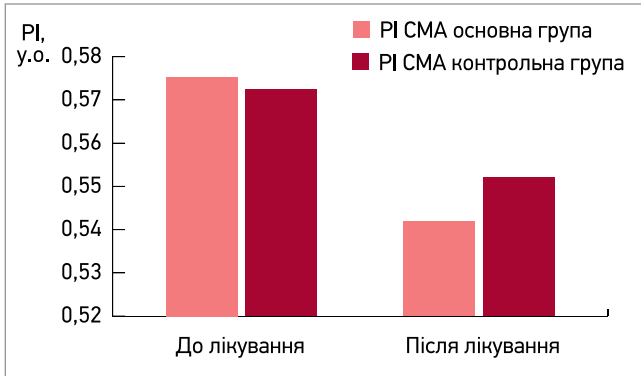


Рис. 2. Динаміка індексу резистивності середньої мозкової артерії в пацієнтів обох груп до та після періоду спостереження

Із метою дослідження механізмів регуляції мозкового кровотоку була проведена метаболічна вазодилаторна проба із затримкою дихання. Для забезпечення сталого органного кровотоку (насамперед мозкового та ниркового) існує компенсаторна система, яку називають системою авторегуляції. Відомо, що низькі показники цереброваскулярної реактивності асоціюються з підвищеним ризиком розвитку порушень мозкового кровообігу. [19]. На початку дослідження реакція кровотоку на стимуляцію була негативною в пацієнтів обох груп, а індекс реактивності становив $0,90 \pm 0,01$ у.о. в основній групі та $0,92 \pm 0,01$ у.о. в групі контролю, що свідчить про напруження механізмів регуляції церебрального гомеостазу в пацієнтів з неконтрольованою АГ. Додавання L-аргініну до антигіпертензивної терапії сприяло покращенню реакції кровотоку на вазодилаторну метаболічну пробу в пацієнтів основної групи, що проявлялося достовірним збільшенням індексу реактивності та свідчить про відновлення резерву вазодилатації артерійол на гіперкапнію. Так, індекс реактивності в основній групі збільшився майже на $\frac{1}{3}$ (29%) до $1,16 \pm 0,01$ у.о. ($p=0,02$); натомість у контрольній – лише на 13% до $1,04 \pm 0,01$ у.о. ($p=0,03$), а реакція стала позитивною найімовірніше за рахунок відновлення здатності артерійол до вазодилатації.

Отже, додавання L-аргініну до стандартної терапії АГ сприяло зниженню судинного тону, відновленню вазодилаторних механізмів авторегуляції мозкового кровотоку, покращенню функціонування церебрального ендотелію.

Із метою оцінки динаміки функціонального стану нирок досліджено динаміку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), альбумінурії та ІР ниркових артерій на етапах випробування. Було проведено дослідження показників ниркового кровотоку до та після додавання L-аргініну до стандартної терапії АГ. Аналіз динаміки ШКФ показав, що в групі L-аргініну на тлі зниження АТ відбулося незначне (але достовірне) зростання ШКФ, тоді як у групі порівняння ШКФ залишалася практично незмінною (табл. 5). Аналіз у хворих із ЦД виявив ще значнішу різницю між групами: приріст ШКФ під впливом L-аргініну становив $4,1$ мл/хв/ $1,73$ м² (із $68,8 \pm 2,9$ до $72,9 \pm 2,3$ мл/хв/ $1,73$ м²; $p=0,03$), а в групі порівняння спостерігали незначне зниження ШКФ із $71,2 \pm 3,2$ до $67,7 \pm 3,7$ мл/хв/ $1,73$ м². У пацієнтів із ЦД також значнішою була динаміка альбумінурії, яка зменшилася в групі втручання на 32,0% (із 34,7 до 23,6 мг/дл; $p=0,02$); натомість у групі порівняння – на 24,4% (із 38,3 до 28,4 мг/дл; $p=0,02$). Альбумінурія, з одного боку, – ознака ураження нирок, з іншого, це є непрямим маркером ендотеліальної дисфункції. У нашому дослідженні паралельно з регресом альбумінурії спостерігали зростання індексу ЕЗВД, що підтверджує позитивний вплив L-аргініну на ендотеліальну функцію та функцію нирок зокрема. Регрес альбумінурії – важливий фактор, асоційований зі зменшенням серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ [20]. У нашому випробуванні наприкінці періоду спостереження в пацієнтів з АГ відзначалося достовірне

зменшення показника добової альбумінурії, значніше – під впливом L-аргініну. Виразніша позитивна динаміка функції нирок у групі втручання супроводжувалася зниженням ІР ниркових артерій з $0,68 \pm 0,1$ до $0,64 \pm 0,1$ у.о. ($p=0,04$); водночас у групі стандартної терапії ІР залишився незмінним (табл. 5).

Таблиця 5. Динаміка показників функції нирок у пацієнтів основної та контрольної груп упродовж періоду спостереження				
Параметр	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІР, у.о.	0,68±0,1	0,64±0,1*	0,68±0,2	0,66±0,2
Альбумінурія, мг/дл	23,3±0,4	14,8±0,3**	22,9±0,3	17,2±0,3*
ШКФ, мл/хв/ $1,73$ м ²	76,9±3,7	82,7±2,8*	78,4±4,1	76,5±3,9

Примітка: * $p<0,05$; ** $p<0,02$, достовірність відмінностей показника до та після лікування.

За даними літератури, ІР ниркових артерій асоціюється з гіршим прогнозом і корелює з артеріосклерозом. Судини нирок є однією з основних мішеней АГ; вони дуже чутливі до змін функції ендотелію. В роботі, проведений Y. Higashi та співавт., було показано, що зміни функції ендотелію нирок можуть бути причиною, а не наслідком гіпертензії [21].

Отже, нефропротекторний ефект L-аргініну в нашому дослідженні проявлявся відсутністю зниження ШКФ на тлі зниження АГ, регресом альбумінурії та зменшенням ІР, що свідчить про можливе покращення ниркової мікроциркуляції.

За даними літератури, L-аргінін збільшує швидкість кровотоку церебральними артеріями, тому деякі автори пропонують використовувати гострий тест із введенням L-аргініну для оцінки функції церебрального ендотелію [22]. У нашому дослідженні ми не виявили достовірного збільшення швидкості кровотоку такими магістральними інтракраніальними артеріями, як середня, передня, задня мозкова та основна. Це пов'язано насамперед з тим, що ми оцінювали тривалий (упродовж 30 днів) вплив L-аргініну на параметри кровотоку, не вдаючись до гострого тесту. С. Zimmerman і співавт. спостерігали збільшення середньої швидкості кровотоку по СМА, визначеній методом транскраніальної доплерографії, на тлі інфузії L-аргініну в здорових добровольців на 22%; таке середнє збільшення швидкості потоку підтримувалося протягом 30 хв інфузії L-аргініну [23]. Наші дані свідчать про те, що застосування L-аргініну впродовж 30 днів чинить позитивний вплив на параметри мозкового кровотоку. Це проявлялося зниженням індексів периферичного судинного опору внаслідок зменшення судинного тону дистальніше від місця локації та покращення кровотоку.

У нашому випробуванні ми не виявили додаткового впливу додавання L-аргініну на рівень АТ, що може бути пов'язане з оптимальною антигіпертензивною терапією та зниженням АТ до цільових рівнів. У нечисленних дослідженнях вивчався вплив L-аргініну на рівень АТ за АГ; їх результати неоднозначні. В одних показано, що додавання L-аргініну знижує САТ у межах 2,2-5,4 мм рт. ст., ДАТ – у межах 2,7-3,1 мм рт. ст. у пацієнтів з АГ, що супроводжується покращенням ЕЗВД [24]; в інших – зростання потік-залежної вазодилатації плечової артерії в пацієнтів з АГ не було пов'язане зі зниженням АТ. У пацієнтів зі щойно діагностованою легкою та помірною гіпертензією додавання L-аргініну знижувало АТ на 8% і зменшувало реноваскулярну резистивність [25]. З іншого боку, L-аргінін не сприяв зниженню АТ у пацієнтів зі злоякісною гіпертензією. Тривалість АГ, її тяжкість та ступінь ендотеліальної дисфункції можуть бути важливими факторами відповіді на L-аргінін [26]. Проте гемодинамічні ефекти показані в осіб з нормальним АТ, у яких виявлено дозозалежне зниження АТ під впливом L-аргініну.

Література

- Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA 2017 – Vol. 317 – p. 165-182.
- Williams B., Mancia G. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension: 2018 – Vol. 36 – Issue 10 – p. 1953-2041.
- Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M. et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. J Hypertens, 2017 – Vol. 35 – p. 1727-1741.
- Greve S.V., Blicher M.K., Sehested T. et al. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. J Hypertens, 2015 – Vol. 33 – p. 1563-1570.
- Volpe M., Battistoni A., Tocci G. et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens, 2012 – Vol. 30 – p. 1056-1064.
- Chowdhury E.K., Langham R.G., Ademi Z. et al. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2015 – Vol. 10 – p. 1154-1161.
- Bang C.N., Devereux R.B., Okin P.M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction – A LIFE review. J Electrocardiol, 2014 – Vol. 47 – p. 630-635.
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2016 – Vol. 387 (10022) – p. 957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Banegas J.R., Lopez-Garcia E., Dallongeville J. et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. Eur Heart J, 2011 – Vol. 32 – p. 2143-2152.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens, 2016 – Vol. 34 (4) – p. 613-622. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
- Peterson E.C., Wang Z., Britz G. Regulation of cerebral blood flow. International J of Vascular Medicine, 2011. article ID823525. 8P. doi: 10.1155/2011/823525.
- Versari D., Daghini E., Virdis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. Diabetes Care, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Diabetes+Care%22%5bTitle+Abbreviation%5dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875572/2009 – Vol. 32 (Suppl 2) – p. 314-321. doi: 10.2337/dc09-S330.
- Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J. Am. Coll. Cardiol, 2002 – Vol. 40 – p. 505-510.
- Quyyumi A.A., Dakak N., Diodati J.G. et al. Effect of L-arginine on human coronary endothelium-dependent and physiologic vasodilation. J. Am. Coll. Cardiol., 1997 – Vol. 30 – p. 1220-1227.
- Lerman A., Burnett J.C.J., Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. Circulation, 1998 – Vol. 97 – p. 2123-2128.
- Valduez J.M., Schreiber S.J., Roehl J.-E., Klingebiel R. Neurosonology and Neuroimaging of stroke. Thieme Second edition, 2016-768 P.
- Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. J Am Coll Cardiol, 2002 – Vol. 39 – p. 257-265.
- Rizzoni D., Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. Intern Emerg Med, 2012 – Vol. 7 – p. 205-12. doi: 10.1007/s11759-011-0548-0.
- Vernieri F., Pasqualetti P., Passarelli F. et al. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity // Stroke, 1999, Vol. 30 (3) – p. 593-598.
- Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension, 2005 – Vol. 45 – p. 198-202.
- Higashi Y., Chayama K. Renal endothelial dysfunction and hypertension. J Diabetes Complications, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22J+Diabetes+Complications%22%5bTitle+Abbreviation%5dhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872376/2002 – Vol. 16 (1) – p.103-107.
- Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-Arginine. BioMed Reserch International, 2014, Article SD601515, 8 p. dx.doi.org/10.1155/2014/ 601515.
- Zimmermann C., Wimmer M., Haberl R.L. L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. Cerebrovascular Diseases, 2004 – Vol. 17, no. 2-3, p. 128-133.
- Borghi C., Tsioufis K., Agabiti-Rosei E. et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document / J. Hypertens, 2020 – Vol. 38 – p. 799-812.
- Higashi Y., Oshima T., Ozono R. et al. Effects of L-arginine infusion on renal hemodynamics in patients with mild essential hypertension // Hypertension, 1995 – Vol. 25 – p. 898-902.
- Sato K., Kinoshita M., Kojima M. et al. Failure of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated-malignant hypertension. // J Hum Hypertens, 2000 – Vol. 14 – p. 485-488.

Висновки

- Пацієнтам із неконтрольованою АГ притаманні ознаки гіпертензивної макро- та мікроангіопатії у вигляді зміни геометрії сонних артерій, їхнього атеросклеротичного ураження та підвищення судинного опору.
- Ураження органів-мішеней у пацієнтів із неконтрольованою АГ проявляється порушенням ендотеліальної функції, цереброваскулярної реактивності, підвищенням судинного тону та мікроальбумінурією.
- Додавання L-аргініну пацієнтам з АГ на етапі обрання антигіпертензивної терапії може сприяти покращенню функції ендотелію, мозкового та ниркового кровотоку, відновленню цереброваскулярної реактивності, зменшенню судинного тону та мікроальбумінурії.
- У пацієнтів із супутнім ЦД додавання L-аргініну на етапі обрання антигіпертензивної терапії на тлі покращення функції ендотелію може сприяти зменшенню ІР ниркових артерій, регресу мікроальбумінурії та зростанню ШКФ.

Новини неврології: за матеріалами віртуальної наукової конференції ESO-WSO 2020

Поширеність інсульту у світі неухильно зростає, а його профілактика та лікування – складні завдання в умовах сьогодення. Саме ці проблеми обговорювалися на віртуальній конференції Європейської організації інсульту – Всесвітньої організації інсульту (European Stroke Organization – World Stroke Organization), яка відбулася 7-9 листопада.



У молодих людей збільшується захворюваність на інсульт

Доктор М. Leppert (кафедра неврології Університету Колорадо, США) представила результати ретроспективного аналізу випадкової вибірки (3 млн учасників віком 15-44 років), серед яких 1729 були госпіталізовані з ішемічним інсультом і 1848 – з гострим інфарктом міокарда (ІМ) у період із 2001 по 2014 рік. За 10 років частота інсульту в осіб віком 25-34 роки зросла на 48%, а у віковій групі 35-44 роки – на 28%; суттєве збільшення спостерігалось в чоловіків віком 35-44 роки (на 34%; $p=0,03$) та в жінок віком 25-34 роки (на 59%; $p=0,02$). Статистично значимого збільшення частоти ІМ не відзначалося.

Дослідники пояснюють це насамперед збільшенням частоти виявлення інсульту через доступність МРТ, а також значною обізнаністю населення з його симптомами. Порівняно з ІМ, який переважно зумовлений коронарним атеросклерозом, інсульт може спричинятися артеріальною гіпертензією навіть за відсутності атеросклерозу мозкових судин. Отже, недоречно робити висновок про відсутність впливу спільних факторів ризику на збільшення частоти інсульту. Навпаки, це заклик до ранньої діагностики та лікування таких факторів ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія та куріння. Відволікання на інші рідкісні причини інсульту в молодих людей, як-от гіперкоагуляція, ВІЛ-інфекція, розшарування аневризми тощо, може погіршити профілактику. Неврологи повинні чітко визначати причини інсульту, активно виявляти фактори ризику в пацієнтів молодого віку та підкреслювати суворі цілі їх контролю, активно співпрацюючи з лікарями первинної ланки, – підсумував J. Gutierrez з кафедри неврології Колумбійського університету (Нью-Йорк, США), який також брав участь у дослідженні.

Вищі рівні систолічного артеріального тиску (АТ) в перші 6 год після ендovasкулярного втручання (ЕВВ) щодо гострого ішемічного інсульту погіршують прогноз

N. Samuels (кафедра радіології та неврології Університету Еразма, Роттердам, Нідерланди) та його колеги проаналізували дані з реєстру MR CLEAN, який включав пацієнтів, яким проведено ЕВВ щодо ішемічного інсульту в Нідерландах за період 2014-2017 рр. ($n=1161$, вік >18 років). Первинною кінцевою точкою була модифікована шкала Ренкіна за 90 днів, вторинними – ранній неврологічний дефіцит за шкалою інсульту NIH у період 24-48 год і симптоматичний внутрішньочерепний крововилив (сВЧК) через ≥ 6 год після ЕВВ. Пацієнти із систолічним АТ (САТ) >150 мм рт. ст. були старшими за віком, частіше мали артеріальну гіпертензію, цукровий діабет і гірший колатеральний кровообіг. Вищий максимальний САТ пов'язаний з гіршим функціональним результатом через 90 днів, вищим ризиком сВЧК і серйознішим раннім неврологічним дефіцитом. Мінімальний САТ < 124 мм рт. ст. також асоціювався з гіршими наслідками, але не був пов'язаний із сВЧК.

Систематичний моніторинг ЕКГ у стаціонарі підвищує виявлення фібриляції передсердь (ФП) після інсульту, але не сприяє збільшенню призначення антикоагулянтів упродовж 12 міс

Директор кафедри неврології Медичного університету Шаріте (Берлін, Німеччина) М. Endres представив результати проспективного дослідження MonDAFIS, яке з'ясувало, чи покращує тривалий моніторинг ЕКГ виявлення ФП і чи сприяє це призначенню оральних антикоагулянтів (ОАК), а також зменшенню серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, які перенесли інсульт. 3465 хворих рандомізували до систематичного моніторингу ЕКГ у лікарні упродовж 7 днів або до стандартної діагностики, яка проводиться в німецьких сертифікованих відділах інсульту. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які отримували ОАК через 12 місяців після інсульту. Вторинні кінцеві точки включали частку хворих з виявленою ФП і кількість пацієнтів із серцево-судинними подіями (ССП),

як-от повторний інсульт, ІМ, великі кровотечі та смерть від усіх причин, через 6, 12 та 24 місяці після інсульту. Частота виявлення ФП становила 4% у групі контролю та 5,8% у групі втручання ($p<0,05$). Кількість пацієнтів, які отримували ПІАК через 12 місяців, – 11,8 і 13,7% відповідно ($p>0,05$). У групі контролю зафіксовано 249 ССП порівняно із 232 у групі втручання ($p>0,05$), але у групі втручання було менше випадків смерті від усіх причин ($p<0,05$). Оскільки кількість інсультів не відрізнялася між групами, незрозуміло, як втручання могло знизити рівень смертності, – зазначив М. Endres.

Контроль АТ знижує ризик кровотечі при геморагічному інсульті (ГІ)

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень з Кокранівського реєстру та баз даних EMBASE і MEDLINE, проведений групою дослідників з Австралії на чолі з професором С. Anderson (Університет Нового Південного Уельсу, Сідней, Австралія), продемонстрував, що в пацієнтів із ГІ зниження АТ не покращує функціонального відновлення, але зменшує ризик гематоми. Встановлено, що лікування, яке базується на досягненні цільового тиску, краще впливає на функціональний статус, ніж лікування з використанням фіксованих доз препаратів. Виявлено тенденцію до несприятливих наслідків серед хворих, які отримували блокатори ренін-ангіотензину, а також тенденцію до переваг у тих, котрі отримували антагоністи α - чи β -рецепторів або блокатори кальцієвих каналів. До факторів, які впливають на прогноз після ГІ, належать ризик гематоми, стан пацієнта до ГІ (фактори ризику, вік, гіпертензивне ураження мозку, нирок і серця), локалізація ГІ та внутрішньолікарняні ускладнення (інфекція, кровотеча).

Стимуляція блукаючого нерва (СБН) покращує відновлення верхніх кінцівок після інсульту

Майже 50% людей після інсульту відчувають сильну слабкість рук, що значно знижує якість життя. Професор J. Dawson (Університет Глазго, Велика Британія) представив результати рандомізованого дослідження III фази, яке включало 108 пацієнтів (віком 22-80 років) із тривалою слабкістю рук після ішемічного інсульту. Усім учасникам імплантовано стимулятор і рандомізовано до СБН або фіктивної стимуляції у поєднанні з інтенсивною реабілітацією, яка тривала 6 тижнів (по 3 сеанси упродовж 2 год у клініці щотижня). Подальші 90 днів тривала домашня програма реабілітації. Хворих оцінювали через 1, 30 та 90 днів після завершення сеансів у клініці. Первинною точкою була зміна за шкалою FMA-UE після завершення терапії у клініці порівняно з початковим рівнем. Вторинні точки включали кількість пацієнтів з позитивною відповіддю (покращення на ≥ 6 балів за шкалою FMA-UE через 90 днів) і зміни оцінок за шкалами WMFT і FMA-UE через 90 днів. Після 6-тижневого курсу терапії середній бал FMA-UE зріс на 5,0 бала у групі СБН і на 2,4 бала у групі контролю ($p=0,001$); 47% хворих у групі СБН досягли позитивної відповіді за шкалою FMA-UE на 90-й день порівняно із 24% у групі контролю ($p=0,01$). Після 90-го дня показник WMFT зріс на 0,46 бала у групі СБН і на 0,16 бала у групі контролю ($p<0,0001$), а показник FMA-UE – на 5,8 і 2,8 бала відповідно ($p=0,008$). За час дослідження у групі СБН виявлено 5 серйозних небажаних явищ, у групі контролю – 3 (усі не пов'язані з пристроєм). Отже, СБН є перспективним методом реабілітації. Кандидатами можуть бути пацієнти з помірним і тяжким порушенням рухової функції рук через ≥ 9 місяців після інсульту за відсутності значної спастичності, втрати чутливості чи протипоказань до загальної анестезії.

Вплив COVID-19 на допомогу пацієнтам з інсультом

Професор неврології Медичної школи Університету Еморі (Атланта, штат Джорджія, США) R. Nogueira відзначив, що пандемія COVID-19 суттєво погіршила якість медичної допомоги. Він представив результати дослідження, яке порівнювало період березень-травень 2020 р. з аналогічним періодом 2019 р. у 97 лікарнях 20 штатів

США й загалом включало $>23\,000$ пацієнтів. Виконання нейровізуалізації зменшилося на 23%, виявлення оклюзій великих судин – на 17%, кількість госпіталізацій – на 39%, кількість тромболізу – на 30%, кількість процедур тромбектомії – на 23%. У госпіталізованих хворих із гострим ішемічним інсультом внутрішньолікарняна смертність зросла на 41%. Це стосується не тільки цереброваскулярних розладів. Кількість госпіталізацій щодо гострого ІМ зменшилася на 39%, кількість черезшкірних коронарних втручань – на 35%.

Така сама тенденція спостерігається у світі. За даними 187 центрів інсульту в 40 країнах на 6 континентах, у період із березня по травень 2020 р. кількість госпіталізацій щодо інсульту зменшилася на 19% порівняно із груднем 2019 – лютим 2020 р., частота проведення тромбектомії та тромболізу – на 13%, кількість емболізованих аневризм – на 11,5%.

Серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 1,5% мали інсульт. У 3,3% госпіталізованих хворих з інсультом діагностовано COVID-19, причому ця цифра значно коливалася на різних континентах, досягаючи максимуму (9%) в Південній Америці. Професор R. Nogueira зазначив, що в таких ситуаціях COVID-19 швидше є супутньою патологією, а не безпосередньою причиною інсульту.

Доктор D. Hargroves (Велика Британія) оприлюднив результати опитування >2000 осіб, які перенесли інсульт під час пандемії, а також їх сімей, проведеного Британською асоціацією інсультів. Близько 29% хворих зволікали з викликом медичних служб через страх перед COVID у разі госпіталізації. Хоча 70% пацієнтів були задоволені наданою в лікарні допомогою, в половині була скасована чи відтермінована запланована терапія або відвідування медичним персоналом удома, а 55% боялися йти на призначені зустрічі. Близько третини хворих вважають, що їм надано недостатній об'єм допомоги після виписки зі стаціонару. Серед тих, хто мав інсульт у 2019 р. (до пандемії), 34% визнають погіршення допомоги під час пандемії, 70% відчували значне занепокоєння під час пандемії. Родичі, які доглядали пацієнтів з інсультом, скаржилися на перевантаження (77%) та пригнічення (60%) під час пандемії. Отже, пацієнти почуваються покинутими та мають значні проблеми із психічним здоров'ям.

Оптимізація віртуальної роботи може замінити очний контакт і підтримати хворих. D. Hargroves запропонував, щоб у перші 48 год після виписки зі стаціонару пацієнтам телефонували немедичні працівники, аби дізнатися про їх самопочуття, а також поставити конкретні запитання для визначення потреби в скеруванні до вторинної медичної допомоги чи інших відповідних служб. Опитування, проведене його командою, встановило, що принаймні 25% пацієнтів мають потребу контакту з медиками здебільшого через проблеми з ліками, відсутність розуміння діагнозу чи зміну симптомів. Саме ці проблеми й провокують тривогу. Більшість хворих вважають, що телефонний дзвінок зменшує тривогу. Однією з головних перешкод адекватної допомоги є «хаос у спілкуванні, що з'явився під час пандемії», – підсумував D. Hargroves.

Доктор B. Fuentes з Університетської лікарні Ла-Пас (Мадрид, Іспанія) зазначила, що лікарні перевантажені хворими на COVID і що всі ресурси спрямовані на цих пацієнтів. У Мадридському регіоні проведено реорганізацію служби інсульту, яка включала засоби захисту для персоналу, перевірку пацієнтів на наявність симптомів COVID і проведення ПЛР-тестів, різні входи для інфікованих COVID і неінфікованих пацієнтів, транспортування тяжких хворих безпосередньо до комплексних центрів, обмеження додаткових нейровізуалізаційних обстежень, амбулаторне ведення пацієнтів з ТІА чи легким інсультом, ранню виписку з лікарні та застосування телемедицини для подальшого спостереження й реабілітації. Незважаючи на зменшення кількості інсультних ліжок, у регіоні Мадриду вдалося забезпечити своєчасну реперфузію 43% пацієнтів з ішемічним інсультом. Але проведення комп'ютерної томографії у відділленні невідкладної допомоги в умовах пандемії значно затримується.

Підготувала Ольга Королюк

Тромболітична терапія ішемічного інсульту: невикористані можливості

Щороку 29 жовтня Всесвітня організація інсульту (World Stroke Organization) ініціює проведення Всесвітнього дня боротьби з інсультом. Метою цих заходів є заклик до активних дій, спрямованих на зниження частоти цієї судинної катастрофи (підвищення обізнаності суспільства щодо проблеми інсульту, важливості профілактичних заходів, необхідності правильного та своєчасного надання медичної допомоги тощо). Всесвітньому дню боротьби з інсультом був присвячений науково-практичний захід за участю неврологів, анестезіологів, лікарів медицини невідкладних станів, який відбувся в м. Одеса за сприяння компанії «Берінгер Інгельхайм». Здебільшого в заході брали участь молоді фахівці, що вже сьогодні активно застосовують новітні європейські рекомендації з лікування інсульту в своїй практичній діяльності й намагаються наблизити якість надання медичної допомоги таким хворим до світових стандартів.



Директор південного міжрегіонального департаменту Національної служби здоров'я України (НСЗУ) Дмитро Олександрович Самофалов окреслив перелік проблемних питань надання допомоги хворим на інсульт і розповів про можливості їх вирішення на національному рівні.

Доповідач зазначив, що за рівнем смертності від інсульту наша країна залишається одним з європейських лідерів. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, інсульт щороку діагностують приблизно в 140 тис. наших співвітчизників (>1/3 з них становлять особи працездатного віку); 30-40% пацієнтів помирають за перші 30 днів і до 50% – упродовж року від початку хвороби; 20-40% осіб, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності). Водночас у країнах Європейського Союзу 80% осіб, котрі перенесли інсульт, повертаються до роботи та нормального життя.

Показники захворюваності та смертності, значний відсоток інвалідизації від інсульту в Україні обумовлюють високу медичну й соціальну значимість цього захворювання. Стани та захворювання, які суттєво впливають на якість життя людей, її тривалість, а також мають вагомий частку в структурі смертності, НСЗУ виокремлює до категорії пріоритетних. Лікування таких захворювань сплачується закладами охорони здоров'я за підвищеним тарифом. НСЗУ вже другий рік поспіль відносить медичну допомогу за гострого мозкового інсульту до пріоритетних медичних послуг. Такий підхід стимулює заклади охорони здоров'я розвивати цей напрям надання медичної допомоги відповідно до світових стандартів.

Для розроблення та покращення вимог програми медичних гарантій НСЗУ залучає найкращих експертів з лав практикуючих лікарів. Група експертів з інсульту включає кращих українських фахівців щодо цього питання. Дмитро Олександрович зазначив, що згодом не всі заклади охорони здоров'я зможуть надавати допомогу пацієнтам з інсультом. Добре відомо, що для визначення типу інсульту та планування подальшої лікувальної тактики необхідно обов'язково провести комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ). Саме тому лікувальні установи, що не мають зазначених діагностичних потужностей, не зможуть надавати медичну допомогу хворим на інсульт. Відповідно до програми медичних гарантій лікувальна установа має змогу укласти договір підряду на проведення КТ приватним закладом, який знаходиться за місцем надання послуг.

Якість надання допомоги при інсульті має постійно вдосконалюватися. Завдання НСЗУ полягає у тому, щоб поступово привести українські реалії до світових стандартів. Уже відбулася зустріч робочої групи з інсульту, на якій були розглянуті й узгоджені важливі питання щодо вимог і специфікацій до надання послуги «Медична допомога при гострому мозковому інсульті» на 2021 рік. Основні зміни, що будуть внесені 2021 року, стосуються стимуляції закладів до надання високотехнологічної допомоги у вигляді тромболітизму та тромбекстракції, а також питання виділення окремих ліжок у закладі винятково для інсультних хворих. Важливим питанням було включити до вимог до закладу проведення обов'язкових тренувань для персоналу, щоб скоротити час перебування хворого в приймальні відділенні (т. зв. час від порогу до голки) до півгодини. Що швидше буде надано допомогу хворому

з інсультом, то більше шансів він матиме на одужання та повернення до нормального життя. Обов'язково слід удосконалювати й програми відновлення після інсульту. Так, НСЗУ впроваджує пакет медичної реабілітації дорослих і дітей віком від 3 років з ураженням нервової системи, в межах якого проводяться відновлення пацієнта та максимальне повернення до нормального життя. Також НСЗУ адмініструє урядову програму «Доступні ліки», метою якої є забезпечення кожного громадянина України необхідними лікарськими засобами, які здатні покращити якість життя, запобігти появі ускладнень та передчасної смерті. Програма «Доступні ліки» надає змогу кожному українцю отримати безкоштовно чи з незначною доплатою також ліки від серцево-судинних захворювань і підвищеного тиску, що вкрай необхідно для вторинної профілактики інсульту. Такі програми дають свої результати. За даними сімейних лікарів, за 2 роки в пацієнтів знизився відсоток захворюваності на інфаркти – на 10%, смертності від інфарктів – майже на 30%, захворюваності на інсульти – на 12%, смертності від інсультів – на 40%.

Однак, навіть якщо пацієнт вчасно звернувся по медичну допомогу, немає ніяких гарантій, що її нададуть правильно. Бригада швидкої допомоги має доставити пацієнта саме в той лікувальний заклад, який займається лікуванням інсультів. Транспортувати хворого до медичного закладу, що не займається лікуванням інсульту, немає сенсу. Це лише зумовить втрату дорогоцінного часу, а також погіршення прогнозу цього захворювання. Наразі в нашій країні немає чітко вибудованої структури надання допомоги хворим інсультом, але ситуація починає змінюватися на краще.

Як тільки пацієнт із підозрою на інсульт надходить до стаціонару, йому насамперед необхідно провести нейровізуалізацію – дослідження, спрямоване на уточнення характеру інсульту. Дуже важливо визначити, який саме інсульт (ішемічний чи геморагічний) спостерігається в тому чи іншому випадку,

кровопостачання частини головного мозку чи крововиливу в його речовину або під оболонки, що спричиняє стискання тканини мозку. Наслідки інсульту – порушення функціонування та загибель нервових клітин ураженої ділянки, що, своєю чергою, зумовлює порушення чи втрату функцій тих частин тіла.

Симптоми інсульту досить різноманітні та залежать від локалізації ураження. Це можуть бути порушення мови, порушення розуміння мови, слабкість або відчуття оніміння в руці чи нозі, запаморочення, хиткість, нудота, блювання, порушення зору, двоїння в очах. Іноді інсульт може проявитися лише інтенсивним головним болем. Якщо постраждалий або його родичі помітили хоча б один із цих проявів (особливо після епізоду підвищеного артеріального тиску), необхідно негайно викликати екстрену допомогу. Що швидше пацієнту нададуть фахову допомогу, то більшими будуть його шанси уникнути тяжких ускладнень.

Однак, навіть якщо пацієнт вчасно звернувся по медичну допомогу, немає ніяких гарантій, що її нададуть правильно. Бригада швидкої допомоги має доставити пацієнта саме в той лікувальний заклад, який займається лікуванням інсультів. Транспортувати хворого до медичного закладу, що не займається лікуванням інсульту, немає сенсу. Це лише зумовить втрату дорогоцінного часу, а також погіршення прогнозу цього захворювання. Наразі в нашій країні немає чітко вибудованої структури надання допомоги хворим інсультом, але ситуація починає змінюватися на краще.

Як тільки пацієнт із підозрою на інсульт надходить до стаціонару, йому насамперед необхідно провести нейровізуалізацію – дослідження, спрямоване на уточнення характеру інсульту. Дуже важливо визначити, який саме інсульт (ішемічний чи геморагічний) спостерігається в тому чи іншому випадку,



Лікар-невролог клініки Into-Sana Тарас Олександрович Степанов озвучив сучасні вимоги, спрямовані на оптимізацію маршруту та поліпшення якості медичної

допомоги пацієнтам з інсультом.

Доповідач нагадав, що інсульт є гострим порушенням мозкового кровообігу; це зумовлює ушкодження певної частини головного мозку. Захворювання розвивається внаслідок раптового припинення

оскільки від цього залежить вибір подальшої лікувальної тактики.

Нейровізуалізацію можна проводити за допомогою КТ або МРТ. Перший метод має певні переваги, оскільки дає змогу швидше діагностувати тип інсульту. Якщо інсульт є ішемічним, наступний діагностичний етап – визначення локалізації тромбу. Із цією метою виконують ангіографію; дослідження дає змогу точно визначити розташування артеріальної оклюзії.

Якщо пацієнт знаходиться в терапевтичному вікні (4,5 год від часу появи перших симптомів), необхідно провести системний тромболізис. Лізис тромбу дає змогу відновити кровоток у закупореній артерії, а також усунути неврологічні порушення.

Введення тромболітичного препарату в перші 4,5 год після появи перших симптомів вважається найефективнішою і найбезпечнішою стратегією лікування ішемічного інсульту. Тромболізис слід проводити в блоці інтенсивної терапії неврологічного відділення, що має досвід проведення цієї процедури. Після ін'єкції тромболітика необхідно протягом подальших 24 год регулярно моніторити показники артеріального тиску, визначати неврологічний та загальносоматичний статуси. Згодом слід провести повторну КТ або МРТ для оцінки ефективності тромболізису.

Якщо часовий інтервал 4,5 год після розвитку перших симптомів інсульту вичерпано, від проведення тромболітичної терапії слід відмовитися. У випадку застосування тромболітика поза межами терапевтичного вікна ризик серйозних геморагічних ускладнень істотно зростає, а ефективність тромболізису є незначною. Таким хворим показана хірургічна тромбектомія, але її можна виконувати не всім пацієнтам. Видаленню піддаються тромби досить великого розміру, які добре візуалізуються на КТ або МРТ. Це ендоваскулярна процедура, що проводиться в спеціально обладнаній рентген-операційній і вимагає досить високої кваліфікації лікаря. Провести екстракцію тромбу невеликих розмірів неможливо технічно.

Уже на наступний день після закінчення тромболізису пацієнту слід призначити антитромботичну терапію, оскільки ризик повторних інсультів залишається досить високим. Із цією метою можуть застосовуватися антиагреганти чи антикоагулянти, що діють на різні ланки тромбоутворення. Антиагреганти запобігають агрегації тромбоцитів, тоді як антикоагулянти діють на різні ланки на системі згортання крові.

Антиагреганти призначають при лакунарному чи атеротромботичному інсульті, антикоагулянти – за кардіо-емболічного інсульту. Антитромботична терапія має тримати довічно, тому пацієнту обов'язково необхідно пояснити її значення. Без чіткого розуміння мети лікування пацієнт через деякий час просто перестане застосовувати антикоагулянти.

Окремою проблемою є пізнє звернення по медичну допомогу при інсульті. На жаль, особливо за незначної вираженості симптомів інсульту, пацієнти починають вичікувати, коли їх стан покращиться самостійно. Тривале вичікування зумовлює загибель мозкової тканини в басейні кровопостачання оклюзованої артерії. Якось допомогти пацієнту в такому випадку стає неможливо.

Завершуючи свою доповідь, Тарас Олександрович зазначив, що допомога при інсульті – це злагоджена послідовність лікувальних заходів (аж до максимального відновлення чи повного одужання). Команда фахівців повинна надавати допомогу якісно та вчасно протягом

усього маршруту пацієнта; кожний етап цієї допомоги має бути узгодженим і задокументованим. Доступ до належного лікування інсульту не має залежати

від місця проживання, часу доби, віку чи статків хворого. Саме на такому підході сьогодні наголошують Європейська та Світова організації інсульту.

Побудова національної системи інсультної допомоги наразі залишається пріоритетним питанням; держава починає докладати чималих зусиль у цьому напрямі. Розуміючи важливість надання своєчасної та якісної допомоги хворим на інсульт, прогресивні лікарі України активно займаються обговоренням і вирішенням нагальних проблем, які стають на заваді втілення найкращих досягнень світової медицини в клінічну практику. Захід, що відбувся за підтримки компанії «Берінгер Інгельхайм» і зібрав фахівців південного регіону України, став «першою ластівкою» на шляху до подальших змін. Схожі заходи планується провести й в інших регіонах. Саме прогресивні лікарі, які прагнуть змін, здатні вивести якість лікування інсультів на принципово новий рівень і врятувати тисячі людських життів.



Єдина затверджена тромболітична терапія, яка може врятувати життя при гострому ішемічному інсульті^{1,2,3,5}

ЧАС – ЦЕ МОЗОК!

Вікно терапевтичних можливостей збільшено до 4,5 годин від початку симптомів інсульту⁴



1. Alteplase for treating acute ischaemic stroke. NICE Technology Appraisal 264, September 2012. www.nice.org.uk/ta264 [link is external]
2. Budd AG et al on behalf of the Intercollegiate Working Party for Stroke. Stroke Thrombolysis in England, Wales and Northern Ireland: how much do we do and how much do we need? Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2011; 82: 14-19
3. Benbenisty J et al. How many patients might receive intravenous therapy in the light of the ECASS-3 and IST-3 data? International Journal of Stroke 2010; 5: 430
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Актилізе®
5. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна [спеціалізована] медична допомога, медична реабілітація)
Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТИЛІЗЕ® (ACTILYSE®)
Склад. Діюча речовина: альтеплаза; 1 флакон ліофілізату для розчину для інфузій містить альтеплази 50 мг; 1 флакон розчинника містить стерильної води для ін'єкцій 50 мл; допоміжні речовини: L-аргінін, кислота фосфорна, полісорбат 80.
Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.
Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A D02.
Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні альтеплаза залишається відносно неактивною речовиною у кровоносній системі. Після за'язування з фібрином альтеплаза активується, викликаючи перетворення плазміногену в плазмин, що призводить до розчинення фібринового згустку.
Фармакокінетика. Швидко виводиться із кровоносного русла і метаболізується головним чином печінкою (кліренс плазми 550–680 мл/хв).
Показання. Тромболітичне лікування при гострому інфаркті міокарда; тромболітичне лікування при гострій поширеній тромбоемболії легеневої артерії з гемодинамічною нестабільністю; тромболітичне лікування гострого ішемічного інсульту.
Протипоказання. не призначати хворим, які мають гіперчутливість до діючої речовини. При гострому інфаркті міокарда, гострій масивній легеневій емболії та гострому ішемічному інсульті; значні порушення згортання крові на даний момент або протягом останніх п'яти років; відомий геморагічний діатез; наявність в анамнезі будь-якого захворювання центральної нервової системи. При гострому інфаркті міокарда та гострій масивній легеневій емболії; геморагічний інсульт або інсульт невідомого походження в анамнезі; ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) протягом останніх 6 місяців, за винятком гострого ішемічного інсульту, що стався протягом останніх 4,5 годин. При гострому ішемічному інсульті: симптоми гострої ішемії почалися більше, ніж за 4,5 години до початку інфузії, або час виникнення симптомів невідомий або міг бути більше, ніж 4,5 години (див. розділ «Фармакокінетика»).
Застосування дітям. протипоказаний для лікування гострого ішемічного інсульту у дітей віком до 16 років. За іншими показаннями застосування препарату дітям протипоказано (віком до 18 років).
Побічні реакції. Окрім внутрішньочерепного крововиливу як побічної реакції при інсульті та реперфузійної аритмії як побічної реакції при інфаркті міокарда, немає клінічних підстав передбачати якісні і кількісні відмінності в спектрі побічних реакцій препарату АКТИЛІЗЕ в разі його застосування при легеневій емболії і гострому ішемічному інсульті або при інфаркті міокарда. Побічні реакції у разі застосування АКТИЛІЗЕ при гострому інфаркті міокарда, гострій тромбоемболії легеневої артерії та гострому ішемічному інсульті: внутрішньомозковий крововилив є важливою побічною реакцією при лікуванні гострого ішемічного інсульту; всі види кровотеч, внутрішньочерепна кровотеча на фоні лікування гострого інфаркту міокарда та гострої масивної тромбоемболії легеневої артерії; потовча кровотеча; шлунково-кишкові кровотечі; підшкірна кровотеча; ургентальні кровотечі; кровотеча в місці введення; легенева кровотеча; носова кровотеча; кровотеча з носа; кровотеча з очей; темперікард; заочеревинні крововиливи. Порушення з боку шлункової системи: реакції гіперчутливості; серйозні анафілактичні реакції. Порушення з боку нервової системи: захворювання, пов'язані з нервовою системою, наявністю на фоні судинних ішемічних або геморагічних цереброваскулярних захворювань. Порушення з боку серця: рецидивуюча ішемія/стеноскардія, гіпертензія та серцева недостатність; набряк легень; зупинка серця; кардіогенний шок та постритий інфаркт; реперфузійна аритмія; інтрапіна регургітація; легенева емболія, інші форми системної емболії/ церебральної емболії; дефект міжшлункової перегородки. Порушення з боку судин: емболія, яка може призвести до відповідних наслідків в уражених органах. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: нудота; блювання. Лабораторні аналізи: зниження артеріального тиску; підвищення температури тіла. Трави, отруєння та процедури ускладнення: жирові емболії, яка може призвести до відповідних наслідків в уражених органах. Хірургічні та медичні процедури: необхідність у переливанні крові.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Рл. МОЗ України: NPUA/2944/01/01
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Підприємство медичної інформації, будь ласка, надіслати на електронну адресу: MEDU@MedicalInformation.KB@boehringer-ingelheim.com
При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою: PV_Jaco_Ukraine@boehringer-ingelheim.com
PC-UA-100625 Cardiovascular ACTILYSE-11.2020



АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує⁴ ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС^{1,3}

Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран¹

Покращує пам'ять та пізнавальні здібності¹

Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки¹



Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне!²

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакодинаміка.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв'язку з відсутністю даних). Виразне психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є мимовільними і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:** 1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакодинаміка.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потрапінні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева піквельна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін'єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слогом. Мається на увазі описаний в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін'єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам'яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні.

Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ДАРНИЦЯ

Когнітивні порушення, пов'язані з віком: «тиха» епідемія, що загрожує людству

На початку листопада 2020 року в онлайн-форматі відбувся II Науковий конгрес із міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи». Особливостям вікових когнітивних порушень і перспективам роботи з такими пацієнтами присвятив доповідь завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, президент Всеукраїнської асоціації психосоматичної медицини, доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан.

На початку виступу О.С. Чабан зазначив, що на тлі світової тенденції щодо збільшення тривалості життя кількість когнітивних порушень, асоційованих із віком, зростає з фантастичною швидкістю. І якщо наразі говорять про пандемію COVID-19, то незабаром ітиметься про пандемію когнітивних порушень.

Вікові когнітивні зміни як глобальна проблема внаслідок старіння населення

Когнітивні функції (від англ. cognition – пізнання) являють собою не просто «кількість та якість розуму», оскільки включають такі сфери пізнавальної діяльності, як пам'ять, увага, гнозис (здатність розрізняти предмети за чуттєвим сприйняттям), мова, праксис (здатність набувати, зберігати та використовувати різноманітні рухові навички) й інтелект.

За статистикою, когнітивні порушення є настільки поширеними, що торкаються усіх верств населення незалежно від соціального статусу та роду діяльності. Водночас у світі б'ють на сполох через постаріння населення, що є однією з домінуючих тенденцій XXI ст. З одного боку, добре, що ми живемо довше. Але варто враховувати важливі та далекосяжні наслідки цього для всіх сторін суспільного життя. Недаремно принципи Організації об'єднаних націй щодо осіб похилого віку, прийняті та рекомендовані для включення в національні, регіональні та місцеві програми, декларують незалежність, участь, догляд, реалізацію особистісного потенціалу та гідність.

Тягар різноманітних вікових змін важко переоцінити, оскільки сьогодні у світі налічується приблизно 962 млн людей віком від 60 років, 62% яких проживають у країнах, що розвиваються. Прогнозують, що до 2050 р. їхня кількість зросте до 80%. Також зараз у світі налічується 44,4 млн осіб із деменцією, дві третини з яких проживають у країнах із низьким та середнім рівнем доходу.

Ситуація в Україні цілком відповідає світовим тенденціям. Так, за даними Державної служби статистики, станом на квітень 2020 р. загальна чисельність українців становила близько 41 млн; 82% – це доросла популяція (з яких майже 10 млн – люди віком від 60 років), а 18% (7,5 млн) – діти. Відповідно, Україна є класичним прикладом країни зі старіючим населенням. Але ми не просто старішаємо, а ще й втрачаємо розуміння самих себе через когнітивне зниження.

Класифікація когнітивних порушень

Когнітивні розлади можуть бути класифіковані за етіологічними факторами, клінічним перебігом, характером нейропсихологічних порушень та ступенем виразності. Натепер розрізняють первинні когнітивні порушення, зумовлені первинним нейродегенеративним процесом, як-от хвороба Альцгеймера (ХА), Паркінсона, деменція тощо. Погіршення когнітивних функцій, пов'язаних із віком, також може розглядатися як тип первинного когнітивного дефіциту, оскільки є наслідком нейродегенеративних вікових змін у мозку. Під нейродегенеративним мається на увазі процес прогресивної втрати структури і функції нейронів, включно з їхньою загибеллю. Натомість у розвитку вторинних когнітивних порушень основне значення надають іншим етіологічним факторам (наприклад, судинним, метаболічним, токсичним, травматичним тощо).

Також у сучасній класифікації передбачені легкі, помірні та тяжкі когнітивні порушення.

Легкі когнітивні порушення являють собою динамічне незначне погіршення окремих когнітивних функцій (пам'яті, уваги, мислення), що не призводять до побутової, соціальної дезадаптації та не впливають значним чином на професійну діяльність.

Помірний когнітивний дефіцит є чітким клінічним синдромом і підтверджується, окрім скарг пацієнта та його родичів на зниження пам'яті й розумової працездатності від вихідного рівня, даними нейропсихологічного тестування. Він може призводити до порушень складних видів побутової та професійної діяльності.

Найтяжчі розлади когнітивних функцій називають деменцією. Вона являє собою синдром (сукупність синдромів), характерний для низки захворювань, найпоширенішими серед яких є ХА, судинна деменція, а також деменція з тільцями Леві та при хворобі Паркінсона.

Деменція зазвичай має хронічний прогресуючий характер і супроводжується множинними (не менш ніж двома)

порушеннями вищих кіркових функцій (як-от мнестичний дефіцит, апраксія, афазія, агнозія, зниження здатності до синтезу, абстрагування, дії), що призводить до значних ускладнень у соціальній і професійній адаптації, а також можливості до самообслуговування. У разі деменції когнітивна дисфункція повинна спостерігатися упродовж ≥6 місяців і визначатися на тлі ясної свідомості (Одинак, Литвиненко, 2020). Порушення пам'яті, когнітивний дефіцит та деменція поступово знижують потенціал соціального, особистого та, кінець кінцем, біологічного життя.

Таким чином, окрім процесу зниження когніції в умовах нормального старіння, можуть відбуватися патологічні процеси погіршення когнітивних функцій. Кожен із них може як прогресувати до виразнішого рівня, так і залишитися на тому, якого досяг, впливаючи на окремі сторони життя пацієнта (Takeda et al., 2006).

Вікові зміни структур мозку

За даними досліджень, вплив нормального старіння на когнітивні функції та, зокрема, пам'ять, може бути наслідком змін структур мозку. Так, об'єм мозку сягає максимального на початку 20-го року життя, а надалі поступово зменшується до його кінця. Попередні дані свідчать, що когнітивна швидкість знижується приблизно на 20% у 40-річному віці та на 40-60% у 80 років.

Було продемонстровано, що не всі когнітивні функції погіршуються однаково або тією ж мірою. Наприклад, можливість кодування нових спогадів та здатність обробляти інформацію швидкими темпами стабільно зменшуються з часом.

Загалом починаючи з 40-річного віку кора півкуль головного мозку поступово стоншується, і людина починає помічати незначні зміни у здатності запам'ятовувати або виконувати більш ніж одне завдання за один раз. Інші структури мозку, такі як нейрони, зменшуються або зазнають атрофії. Також відзначається значне зниження протяжності зв'язків між нейронами, пов'язане зі втратою дендритів.

Під час нормального старіння кровоток у мозку знижується та стає менш ефективним при залученні різних його ділянок в оперативні процеси. Група змін, які відбуваються у мозку при старінні, призводить до зниження ефективності міжнейронної взаємодії, що негативно діє на здатність до навчання та відтворення інформації. Це також впливає на інтелект, особливо так званий рухомий (fluid intelligence) – здатність до розв'язання нових абстрактних завдань, що потребує складних взаємодій. Вважається, що певне, ледь помітне зниження когнітивної здатності «рухомого» інтелекту починається у 50-річному віці та включає незначне погіршення таких функцій, як пам'ять, швидкість мовлення, візуально-просторова й конструктивна здатність, увага, швидкість обробки інформації, зосередженість.

До того ж неухильно знижується робоча (операційна) пам'ять, тобто навик короткочасної пам'яті обирати та використовувати відповідну інформацію (Hedden, Gabriel, 2004). Також із віком погіршуються перцептивні моторні навички.

Олег Созонтович зазначив, що когнітивна дисфункція супроводжує суб'єктивну оцінку швидкоплинності життя та зниження оперативного опрацювання мозком навколишніх подій. Час із віком суб'єктивно пришвидшується, а можливість людини реально зменшується.

Наш мозок опрацьовує вкрай малу кількість сигналів, про що свідчать такі розхожі фрази, як «тиждень минув», «місяць пролетів», «знову Новий рік». Натомість життя дітей та юнаків переповнене подіями, але навіть не через те, що воно є таким насправді, а тому, що мозок опрацьовує багато сигналів.

Величезна проблема, зумовлена падінням когнітивних функцій, – зменшення комунікації. При цьому чим більше ми асоціалізовані, тим вищою є ймовірність нейродегенеративних розладів, тобто самотність «підштовхує» до розвитку ХА. Одне з можливих пояснень зводиться до того, що соціальна активність якимось чином допомагає захистити мозок від початку захворювання, хоча існує також гіпотеза, що бажання бути на самоті якраз і є першим проявом симптомів.

Холінергічна теорія та роль ацетилхоліну

Спікер підкреслив, що важливо вивчати механізми, які зумовлюють зниження когніції. Один із них описує холінергічна теорія, що має дуже багато аспектів.



О.С. Чабан

Нейромедіатор ацетилхолін значно поширений у нервовій системі та відіграє провідну роль у розвитку кори головного мозку, кортикальній активності, контролі мозкового кровотоку, функціонуванні циклу сну й неспання, а також модулюванні когнітивних здібностей, процесів навчання та пам'яті. Висока представленість холінергічних нейронів у структурах мозку, що мають вирішальне значення для формування когнітивних функцій, зумовлює критичну важливість холінергічної передачі для тимчасової та декларативної пам'яті, навчання й уваги. З урахуванням біохімії головного мозку, до якої ацетилхолін широко залучений, є також підстави вважати, що цей медіатор забезпечує складні рухові функції, а саме ініціацію руху та рухові стереотипи.

Відомо, що основна психофізіологічна роль ацетилхоліну пов'язана із запам'ятовуванням нової інформації. Натомість за дефіциту ацетилхоліну порушується процес переходу короткочасної пам'яті в довготривалу (Schiebs, Arendt, 2011).

Лікування вікових когнітивних змін

До вікового погіршення когніції призводять певні медичні стани, серед яких:

- підвищення вмісту гомоцистеїну;
- артеріальна гіпертензія;
- серцево-судинні захворювання;
- порушення толерантності до глюкози;
- цукровий діабет 2 типу;
- ожиріння.

Також це можуть бути особливості способу життя: дегідратація, хронічна алкогольна залежність, високий рівень стресу та підвищені рівні кортизолу, відсутність сніданків, раціон із високим вмістом жирів, дефіцит вітамінів та мінералів тощо. Вочевидь певною мірою людина може контролювати деякі клінічні стани (наприклад, артеріальний тиск) і впливати на фактори способу життя.

На жаль, специфічної рекомендованої терапії вікових когнітивних змін із затвердженими відповідними показаннями до застосування немає. Як профілактику рекомендовано модифікацію способу життя та залучення до різних видів активності, наприклад, головоломки, читання, настільних ігор, вправ, що поліпшують серцево-судинне здоров'я, садиництва, танців, подорожей, культурних заходів, спілкування із друзями та родиною тощо.

Залежно від виразності симптомів та їх впливу на життя пацієнта, можуть бути застосовані засоби симптоматичної терапії. Зважаючи на ацетилхоліновий механізм, доцільно використовувати відповідні препарати, що можуть впливати на когніцію, зменшуючи когнітивний дефіцит.

Альфахолін® – препарат холіну альфосцерату, ефективність якого доведено у численних клінічних дослідженнях (Moreno, 2003; Krasnoperova et al., 2004; Lee et al., 2017). Альфахолін застосовують для лікування ментальних розладів при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях центральної нервової системи.

До складу препарату входить 40,5% метаболічно захищеного холіну, що забезпечує вивільнення холіну в головному мозку. При потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат:

- холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну;
- гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани.

Таким чином, **Альфахолін®** сприяє поліпшенню передачі нервових імпульсів у холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Препарат активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран, поліпшує пам'ять і пізнавальні здібності, а також зменшує прояви меланхолії й емоційної нестабільності.

Альфахолін® застосовують у вигляді розчину для ін'єкцій (1 ампула з 4 мл розчину містить 1000 мг холіну альфосцерату), що вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів, а також у вигляді розчину для перорального застосування (7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг) із апельсиновим смаком, який приймають по 1 флакону двічі на добу. Тривалість лікування визначають індивідуально.

Підготувала **Олександра Демечьна**

AES 2020: актуальні проблеми та новітні досягнення в лікуванні епілепсії

За матеріалами 74-ї наукової зустрічі Американського товариства з вивчення епілепсії, 4-8 грудня

В арсеналі неврологів сьогодні є чимало сучасних протиепілептичних препаратів, але, на жаль, це захворювання все ще залишається серйозною медико-соціальною проблемою. Перепон на шляху до контролю епілепсії чимало: достатньо висока вартість лікування, незадовільний комплаєнс через незручні лікарські форми чи погану переносимість, клінічна інертність лікарів і насамперед фармакорезистентні форми захворювання. Саме тому наукова робота з пошуку шляхів їх подолання невпинно продовжується. Найактуальніші проблеми та новітні досягнення в лікуванні епілепсії нещодавно було всебічно розглянуто на 74-й віртуальній науковій зустрічі Американського товариства з вивчення епілепсії (American Epilepsy Society, AES).



Вплив пандемії COVID-19 на пацієнтів з епілепсією

Останнім часом тема COVID-19 порушується на всіх наукових медичних конференціях; не стала винятком і зустріч AES 2020. Так, Arjune Sen із колегами представили результати дослідження, в якому вивчали вплив пандемії COVID-19 на пацієнтів з епілепсією.

Для випробування вчені розробили 3 онлайн-анкети на 11 мовах. Опитування проводили серед пацієнтів з епілепсією, їх опікунів і медичних працівників. Станом на середину листопада було заповнено 1929 анкет із 63 країн, в т. ч. 55% від пацієнтів з епілепсією, 15% – від медичних працівників, 29% – від осіб, які доглядають хворих на епілепсію.

Майже 30% респондентів повідомили про зростання психічного напруження після початку пандемії, а також появу інших психологічних проблем, включаючи тривогу, депресію, порушення сну та збільшення вживання алкоголю. Закономірно це спричинило погіршення перебігу епілепсії, зокрема, чимало опитаних зазначили про підвищення частоти та тривалості судом.

Що стосується результатів опитування лікарів, то не стало несподіванкою більш широке, ніж раніше, використання телемедицини. Так, 30% лікарів наразі застосовують телефон та Інтернет для 75% консультацій. До пандемії цей показник був набагато меншим – лише 10% лікарів використовували телемедицину для більше ніж 25% консультацій.

Водночас близько ¼ пацієнтів повідомили, що до онлайн-консультування в них немає довіри. На жаль, 20% хворих взагалі не мали консультації з лікарем за останній рік. Дослідники зазначають, що це дуже небезпечно, адже втрата контролю над епілепсією (аж до фатального наслідку) може відбутися дуже швидко (буквально за декілька місяців).

Наголошуйте пацієнтам з епілепсією про необхідність регулярних візитів до лікаря, а також рекомендуйте їм у цей непростий час приділяти більше уваги своєму психічному здоров'ю (нормалізувати сон, добре відпочивати, не зловживати алкоголем тощо).

Раптова смерть при епілепсії у дітей може бути більш поширеною, ніж вважалося раніше

До раптової несподіваної смерті при епілепсії (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) належать ті випадки раптової смерті, що сталися у хворих з уже встановленим діагнозом епілепсії, з наявністю або відсутністю судом під час смерті (за винятком епілептичного статусу). Донедавна вважалося, що SUDEP у дітей трапляється дуже рідко, тому проблема не заслуговує такої уваги, як у дорослих. Чи так це насправді?

Vicky Whittemore з колегами поставили собі за мету з'ясувати частоту SUDEP у загальній дитячій популяції. Для цього вони проаналізували дані американського реєстру раптової смерті в дітей (NIH/CDC Sudden Death in the Young Case Registry). Автори встановили, що частота SUDEP у загальній дитячій популяції в США складає 0,26 випадку на 100 тис. Загалом приблизно 3% випадків раптової смерті в дітей можуть бути віднесені до SUDEP. Це набагато більше за ті дані, що повідомлялися раніше в когортних дослідженнях.

Смертність була найвищою серед немовлят віком до 1 року та підлітків віком від 14 до 17 років (0,53 та 0,31 випадку на 100 тис. відповідно). Ймовірно,

причиною вищого показника в немовлят є нещодавній початок захворювання, а отже, його гірший контроль через брак часу для обрання найефективнішого лікування. Що стосується підлітків, то результати попередніх досліджень демонструють, що статеве дозрівання може спричинити погіршення контролю епілепсії.

Також виявилось, що частота SUDEP є вищою в темношкірих дітей. Автори припускають, що причиною цього можуть бути більш низький соціально-економічний статус, гірший доступ до якісної медичної допомоги, отже, гірший контроль епілепсії.

Проведений аналіз продемонстрував, що більшість випадків SUDEP (71%) сталися під час сну.

Отже, результати цього дослідження свідчать, що проблема SUDEP у дітей є недооціненою. Лікарі часто не обговорюють можливість SUDEP з батьками, оскільки вважають його рідкісним явищем і не хочуть їх лякати. Як вважає Vicky Whittemore, про такий ризик варто знати батькам дітей, хворих на епілепсію. Вони можуть вжити запобіжних заходів, аби зменшити ймовірність SUDEP (наприклад, використовувати спеціальні нічні монітори).

Підлітки з епілепсією часто мають думки про самогубство

Ще одна проблема, котрій приділяється недостатньо уваги, – психологічні проблеми в дітей і підлітків з епілепсією. Одноцентрове дослідження Anjali Dagar і співавт. довело, що у групі дітей та підлітків з епілепсією віком від 10 років розповсюдженість симптомів депресії складає 41,2%, ознак тривоги – 33,3%, суїцидальних думок – 10,9%.

Як зазначають дослідники, підлітки не збираються повідомляти про свої думки, якщо з ними спеціально не розпочати розмову щодо цієї теми. Отже, підвищену настороженість повинні мати лікарі, адже скринінг на суїцидальні думки у хворих на епілепсію може рятувати життя. Крім того, супутні психічні захворювання можуть перешкоджати належному лікуванню епілепсії.

Обнадійливі дані щодо ценобамату – нового препарату для лікування епілепсії

Ценобамат – інноваційний препарат для лікування епілепсії, що являє собою похідне тетразолалкілкарбамату та діє як блокатор потенціалзалежних натрієвих каналів. Також припускають, що фармакотерапевтична дія препарату може бути пов'язана з підвищенням пресинаптичного вивільнення γ-аміномасляної кислоти, що знижує повторюване збудження нейронів. Із 2019 року ценобамат схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA) для лікування неконтрольованої фокальної епілепсії у дорослих.

На конференції AES 2020 були представлені результати кількох post hoc аналізів відкритого дослідження ефективності та безпеки ценобамату, проведених William E. Rosenfeld і співавт. Згідно з отриманими даними лікарський засіб суттєво зменшував частоту судом і потребу в інших протиепілептичних препаратах. Приблизно ¼ пацієнтів взагалі не мали нападів протягом року після початку лікування; так само ¼ хворих змогли припинити прийом будь-яких інших протисудомних засобів без погіршення контролю захворювання, при цьому ценобамат добре

переносився. Найпоширенішими побічними явищами були запаморочення, диплопія та сонливість, що не потребували припинення лікування. Частота утримання на терапії протягом понад 30-місячного періоду спостереження склала 73,8%.

Як вважають автори дослідження, це є новим кроком у подоланні проблеми фармакорезистентної епілепсії.

Інноваційна лазерна терапія – ще один перспективний метод лікування фармакорезистентної епілепсії в дітей

Канадсько-американська команда вчених (Widjaja E. et al.) провели дослідження з вивчення ефективності та безпеки MPT-керованої лазерної інтерстиціальної теплової терапії (MRgLITT) у 150 дітей із фармакорезистентною фокальною епілепсією. Наймолодший пацієнт мав вік 14 місяців, найстарший – 21 рік (деякі дитячі лікарні приймають пацієнтів віком до 21 року). Середня кількість протиепілептичних препаратів, які приймали пацієнти до лазерного лікування, – 2,3.

З'ясувалося, що більше половини з тих хворих, кому було проведено MRgLITT, не мали судом за рік спостереження. Крім того, таке лікування продемонструвало хороший профіль безпеки, за яким перевершує відкриту хірургію.

Як підкреслюють автори дослідження, лазерна терапія дещо поступається за ефективністю традиційному хірургічному лікуванню епілепсії, але вона є менш інвазивною і вимагає менш тривалого перебування в лікарні. Це, на їх думку, робить процедуру економічно вигідною. Також лазерна терапія особливо підходить для випадків, коли вогнище епілептичної активності знаходиться глибоко в мозку, що дозволяє мінімізувати ушкодження навколишніх тканин.

Назальний спрей діазепаму є зручним, ефективним і безпечним у лікуванні нападів епілепсії

Бензодіазепіни широко й успішно використовують для лікування епілептичних нападів, але пошук оптимальної лікарської форми триває. При пероральному чи сублінгвальному застосуванні ефект розвивається недостатньо швидко, а ректальні супозиторії здаються незручними для багатьох дорослих пацієнтів і дітей старшого віку. Саме тому було розроблено назальний спрей бензодіазепінів. На початку цього року FDA вже було затверджено спрей мідазоламу як перший інтраназальний препарат для лікування нападів епілепсії. Також створено спрей діазепаму, результати оцінки біодоступності, клінічної ефективності та безпеки якого представлено на конференції AES 2020.

До свого дослідження R. Edward Hogan і співавт. залучили 57 пацієнтів з епілепсією віком від 6 до 59 років, які отримали одну чи кілька доз препарату. Результати випробування продемонстрували ефективність назального спрею діазепаму, схожу до такої у ректальних супозиторіях. Препарат має високу біодоступність (з меншою варіабельністю, ніж у ректальній формі), а також добре переноситься пацієнтами. Найчастішими побічними ефектами були дисгевзія (5,3%), дискомфорт у носі (3,5%), назофарингіт (3,5%) і судими (3,5%).

Сьогодні заявка на реєстрацію інтраназального спрею діазепаму знаходиться у FDA.

Підготувала **Наталія Александрук**

Можливості сучасної фармакоterapiї когнітивних порушень і розладів сну

За матеріалами конгресу «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»

Триває активне проведення онлайн-конференцій. Нещодавно під егідою Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця відбувся II Науковий конгрес із міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи». Протягом 5-7 листопада неврологи, психіатри, наркологи та лікарі сімейної медицини мали можливість прослухати доповіді провідних спеціалістів, які пролунали під час онлайн-трансляції цього заходу. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями доповідей, автори яких отримали велику кількість запитань від інтернет-аудиторії.



Значний інтерес мала доповідь «Цереброваскулярні захворювання: у фокусі – когнітивна дисфункція», котру представила головний науковий співробітник ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН

України», завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету ім. В.М. Каразіна, доктор медичних наук, професор Тетяна Сергіївна Міщенко. На початку лекції доповідачка підкреслила значну поширеність деменції у світі. Згідно зі статистичними даними, нині у світі 47,5 млн хворих страждають на деменцію, при цьому щороку діагностують 7,7 млн нових випадків захворювання. Не минула деменція й населення нашої країни – у 2017 р. показник захворюваності в Україні складав 14,1 на 100 000 населення. Зазначена патологія

супроводжується значними економічними збитками: за даними В. Winblad і співавторів (2016), вартість лікування деменції у 2015 р. становила 818 млрд доларів.

Основною причиною такого стрімкого зростання кількості хворих на деменцію є постаріння населення земної кулі, адже нині вік кожного десятого жителя планети перевищує 60 років. Когнітивні порушення (КП) – ознака великої кількості неврологічних захворювань. Мнестичне зниження спостерігають при мозковому інсульті, транзиторних ішемічних атаках (ТІА), хронічній ішемії мозку, хворобі Альцгеймера. КП притаманні в разі нейродегенеративних захворювань (розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, фронто-темпоральна деменція, хорея Гантінгтона, хвороба Коновалова-Вільсона, мульти-системна дегенерація), епілепсії, черепно-мозкової травми, алкогольної енцефалопатії, різноманітної соматичної патології (ендокринні захворювання, хронічна ниркова недостатність, тривалі больові синдроми), тривожних і депресивних

розладів, дезадаптації, перевтоми, перебування в некомфортному середовищі.

Згідно із сучасною дефініцією, до пост-інсультних КП (ПКП) належать будь-які когнітивні розлади, що мають тимчасовий зв'язок з інсультом. Розрізняють ранні (які розвиваються протягом перших 3 місяців після перенесеного інсульту) та пізні (не пізніше року після його виникнення) ПКП. Відомо, що легкі нейрокогнітивні розлади діагностують у ⅓ хворих, великі нейрокогнітивні – в ⅓ випадків. Причинами ПКП є перенесений ішемічний інсульт, а також внутрішньомозкові та підболонокві геморагії. Доведено, що перенесений мозковий інсульт збільшує ризик розвитку деменції у 4-12 разів (Ivan C. et al., 2004). Навіть малий інсульт / ТІА провокують появу ПКП: достовірність виникнення деменції через 1 рік після клінічної маніфестації захворювання складає 5%, через 3 роки – 11-23%. Факторами ризику розвитку ПКП вважають похилий вік, расові/етнічні характеристики, чоловічу стать, повторний інсульт, низький рівень освіти, наявність ознак КП до інсульту, проживання на самоті, а також інформаційну, комунікативну й сенсорну депривацію. Виникненню судинних ПКП сприяють артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, інфаркт міокарда в анамнезі, цукровий діабет (ЦД), гіперхолестеринемія, фібриляція передсердь, кардіальна патологія, ожиріння, апное уві сні, постуральна гіпотензія.

КП розвиваються за ураження стратегічних зон головного мозку (ГМ) – базейнів передньої та задньої мозкових артерій (префронтальна кора, медіальні відділи скроневих часток, таламус), базальних гангліїв (хвостате тіло, бліда куля), прилеглої білої речовини, а також ділянки стику потиличної, скроневої та тім'яної кори. ПКП супроводжуються значною церебральною атрофією, появою дифузних змін білої речовини півкуль ГМ, наявністю «німих» інфарктів мозку, атрофії гіпокампу. Розвиток ПКП обумовлюють загинелі нейронів у зоні ураження, вторинна нейродегенерація, атрофія ГМ, ушкодження аксональних трактів, порушення кіркових зв'язків. КП асоціюються із зонами гіперперфузії, які входять за межами інсультного вогнища, а також обумовлені ушкодженням провідних шляхів білої речовини мозку. До інших механізмів розвитку ПКП відносять гіперперфузію ГМ, ендотеліальну дисфункцію, хронічне запалення, церебральну атрофію.

Відомим фактором ризику деменції є АГ. Широкомасштабні епідеміологічні дослідження довели, що КП розвиваються в 73% пацієнтів середнього, літнього віку з тривалістю АГ >5 років. Перелік відомих факторів ризику КП доповнюють генетична схильність, розвиток АГ у середньому віці, ожиріння, надмірна маса тіла, гіперхолестеринемія, ЦД, метаболічний синдром.

Діагностика КП здійснюється на підставі оцінки результатів клінічних досліджень, даних лабораторно-інструментального обстеження, нейровізуалізації. З метою діагностики ПКП клініцисти активно використовують різноманітні шкали: MMSE, Mini-Cog,

МоСА, тест малювання годинника. Згідно з Уніфікованим протоколом надання допомоги хворим на деменцію (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 736 від 19.07.2016 р.), сімейний лікар бере активну участь у діагностиці деменції: збирає скарги, аналізує анамнез хвороби зі слів пацієнта/родичів, здійснює скринінг КП за шкалою Mini-Cog і виключає наявність інших захворювань (депресії, психозу, соматичної патології). Невропатолог і психіатр проводять розширене нейропсихологічне дослідження; ургентне звернення до високоспеціалізованих стаціонарів показано за умов раннього початку, швидкого прогресування захворювання, наявності ускладнень / коморбідної патології, низької прихильності до терапії, нестійкої соціальної адаптації із соціально-небезпечними діями.

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2019), стратегія вторинної профілактики інсульту залежить від підтипу першого інсульту / ТІА та передбачає корекцію факторів ризику, застосування антитромботичних препаратів, антикоагулянтів у хворих із кардіоемболічним інсультом, призначення статинів, проведення каротидної ендартеректомії. Авторі зазначеної практичної настанови наполягають на обов'язковій спробі нівелювати фактори ризику великих ішемічних подій за допомогою адекватного медикаментозного лікування АГ, кардіальної патології, гіперліпідемії та призначення антиагрегантів. Серед немедикаментозних методів лікування КП значну поширеність отримали когнітивні тренінги, аромо-, музична й арт-терапія, масаж, фізичні вправи, психотерапія. Встановлені чинники, що запобігають розвитку деменції; серед них значну роль відводять психосоціальним факторам (високий рівень освіти та соціально-економічний статус, значна складність роботи, насичена соціальна активність й діяльність, що стимулює мислення) і застосуванню лікарських препаратів (антигіпертензивні засоби, статини, нестероїдні протизапальні препарати, нейропротектори). Попередити появу КП можна за умов зниження рівня емоційного стресу, нормалізації сну, підвищення фізичної активності, стабілізації функції легень, розширення соціальної взаємодії. Неврологи радять активно відпочивати, дотримуватися середземноморської дієти, вживати жирну рибу, що живе в холодних водах, а також зелені листові овочі, мультивітаміни, омега-3 жирні кислоти. Бажаними профілактичними діями є нормалізація артеріального тиску, лікування гіпотиреозу та депресії, печінкової недостатності, корекція дефіциту вітаміну B₁₂ – усі зазначені дії здатні суттєво зменшити ймовірність розвитку КП.

Настанови AHA/ASA допускають застосування препаратів, що впливають на різноманітні нейротрансмітерні системи (дофамінергічну, ацетилхолінергічну, глутаматергічну), а також використання нейропротекторів (антиоксидантів, нейротрофічних факторів). Останніми роками велика увага приділяється такій відомій біологічно активній речовині, як фактор росту нейронів (NGF), що був відкритий у 1950-х рр. XX століття італійським нейробиологом Ритом Леві-Монтальчіні, яка довела здатність NGF відновлювати зв'язки між нейронами після ішемічного ушкодження мозку. Згідно з останніми науковими даними, базидіоміцети продукують велику кількість речовин, які здатні збільшувати вміст нейротрофінів NGF, мозкового нейротрофічного фактора (BDNF). Представниками базидіоміцетів є гриби робу

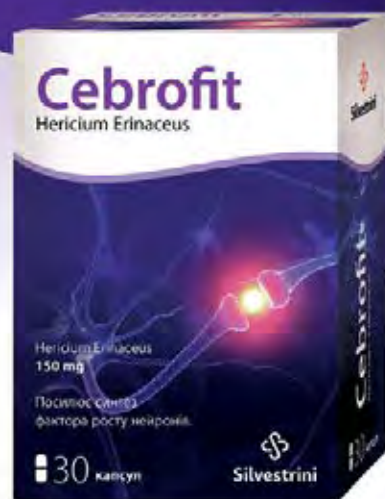
Cebrofit

Hericium erinaceus 150mg

ПОСИЛЮЄ СИНТЕЗ ФАКТОРА РОСТУ НЕЙРОНІВ NGF

Створений для сприяння:

- спраутингу та відновлення зв'язків нейронів^{1,2,3}
- покращення пам'яті та мислення⁴
- зменшення наслідків ішемії мозку⁵



Одна капсула Цebroфіта містить: активні інгредієнти: 150mg екстракта (10:1) геріції грєбінчастого (Hericium erinaceus); допоміжні речовини: крохмаль картопляний; склад капсули: желатин. Без ГМО. Харчова (поживна) цінність на 100 г продукту: білки – 22,5 г; жири – 0,2 г; вуглеводи – 70 г. Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту: 1556 кДж / 372 ккал. Рекомендації щодо застосування: Цebroфіт може бути рекомендований лікарем в раціональній дозі харчування як додаткове джерело біологічно активних речовин природного походження: полісахаридів, ароматичних речовин і терпеноїдів (ерінацію, геріцену, бета-D-глюкану, ергостеролу, похідних цитану та інших) на фоні медикаментозного лікування гострого та/або хронічного порушення кровообігу мозку, станів гіпоксії та/або ішемії мозку, а також їх наслідків. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Hericium erinaceus – істинний лікарський гриб – базидіоміцети, має широкий спектр позитивного впливу на діяльність органів і систем людини, включно імунну, травну і нервову. 2 капсули Цebroфіту містять кількість екстракту Hericium Erinaceus що еквівалентна 3 г сухого порошку геріції грєбінчастого. Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 1 капсулі 2 рази на день до прийому їжі протягом 1-3 місяців. Капсулу проковтнути цілою та запити водою або висипати вміст капсули в їжу або воду. Підходить для тривалого використання. Посилуює синтез фактора росту нейронів. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не слід перевищувати рекомендовану добову дозу. Застереження при застосуванні: підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. Не рекомендовано вживати продукт при вагітності, в період годування груддю та дітям до 3 років. Використати капсулу відразу ж після її відкриття з блистера. При одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами рекомендована попередня консультація лікаря. Не є лікарським засобом. Форма випуску: 10 капсул в блистері, 3 блистера в картонній коробці. Маса нетто 1 капсули: 446 мг ± 5%. Вжити до: вказано на упаковці. Строк придатності: 2 роки. Номер партії: вказано на упаковці. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці при температурі до 25 °C, у сухому та недоступному для дітей місці. Виробник: ТЕРЕЗІЯ КОМПАНІ, На наварші 997/14, 141 00 Прага 4, Тел.: +420 261 221 277 / TEREZIA COMPANY, Na návrší 997/14, 141 00 Prague 4, Tel.: +420 261 221 277, e-mail: info@terezia.eu; www.terezia.eu Імпортер: ТОВ «КРЕО ФАРМ ПРОМОУШН», вул. Ярославів Вал, 13/25, 01054, Київ, Україна, тел.: +380 (044) 501-02-01.

Цей носій інформації призначено тільки фахівцям охорони здоров'я. Детальна інформація про характеристики, властивості і можливі ефекти компонентів дієтичної добавки Цebroфіт міститься у листку-вкладці та переліку інформаційних посилань.



Psilocybe, визнані активними стимулятором синтезу NGF, але їхня діюча речовина (алкалоїд псилоцибін) заборонена до застосування.

Іншим потужним стимулятором синтезу NGF вважають *Hericium erinaceus*, або герицій гребінчастий, – їстівний гриб, який вирощується в промислових масштабах і дуже цінується знавцями високої кухні через свій смак, який нагадує смак лобстерів і морепродуктів. Діючою речовиною *Hericium erinaceus* є дитерпеноїд еринацин; його ефективність у корекції ПКП доведена в трьох подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, які були проведені в Японії. Екстракт *Hericium erinaceus* традиційно застосовується в східній медицині, зокрема в реабілітації після інсульту. За даними японських досліджень, призначення герицію гребінчастого хворим із помірними КП на тлі різноманітних цереброваскулярних порушень сприяє відновленню самопочуття, підвищенню здатності до самообслуговування та комунікації з оточувачими. Фармацевтична компанія Cseo Pharm Promotion надала сучасну форму багатолітньому досвіду традиційної японської фітотерапії, створивши дієтичну добавку Цеброфіт, кожна капсула якої містить 150 мг екстракту герицію гребінчастого. Додавання у раціон еринацину асоціюється зі стимуляцією синтезу NGF і BDNF у пацієнтів із цереброваскулярною недостатністю, що сприяє відновленню рухів, поліпшенню пам'яті та зменшенню запаморочення. Екстракт *Hericium erinaceus* перебуває в центрі міжнародних клінічних досліджень, автори яких вважають цю дієтичну добавку результативним додатковим інструментом ведення деменції. Про клінічну ефективність екстракту *Hericium erinaceus* при цереброваскулярних захворюваннях повідомлялося в багатьох японських лікарнях, у яких його призначали по 1 капсулі 2 р/добу протягом 1-3 місяців. Адекватна діагностика, правильне ведення хворих на деменцію, вживання дієтичних добавок (Цеброфіт) дає змогу в більшості випадків підвищити якість життя пацієнтів із КП та їхнього оточення.



Іншу цікаву доповідь «Загублені діагнози, або Хто лікує розлади сну?» презентувала **професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор**

медичних наук Олена Олександрівна Хаустова. Спікерка представила результати клінічних досліджень, які довели сильний статистичний зв'язок між якістю сну й атрофією кори ГМ, а також продемонстрували, що погіршення сну може бути причиною/наслідком атрофії мозку. Згідно з даними R. Bernert (2014), зниження якості сну є статистично значимим предиктором самогубства: труднощі засинання та сон без відчуття відпочинку пов'язані з появою суїцидальних намірів (відносний ризик 2,24 та 2,17 відповідно; $p < 0,01$).

Олена Олександрівна нагадала сучасну класифікацію розладів циклу «сон-неспання» за МКХ-11, згідно з якою виокремлюють безсоння (порушення засинання та підтримання сну), гіперсомнію, розлади дихання уві сні, порушення циркадних ритмів сну, рухові порушення уві сні, парасомнії. Гіперсомнію додатково розподіляють на нарколепсію, ідіопатичну гіперсомнію, синдром Клейне-Левіна, гіперсомнію внаслідок соматичних станів / вживання ліків. Розлади дихання уві сні представляють центральне й обструктивне апное під час сну, гіповентиляцію уві сні. Рухові порушення уві сні надзвичайно різноманітні та клінічно маніфестують синдромом неспокійних ніг, судомними ніг, бруксизмом, розладом ритмічних рухів, доброякісною міоклонією немовлят,

пропріоспінальним міоклонусом на початку сну, руховими порушеннями внаслідок соматичних станів / вживання ліків. До парасомній відносять сплутаність при пробудженні, лунатизм, жахи під час сну, розлад харчової поведінки, пов'язаний зі сном, рекурентний ізольований сонний параліч, розлади сну із жахами, галюцинаціями.

Серед зазначених розладів сну найчастіше в клінічній практиці зустрічаються інсомнія, синдром обструктивного апное уві сні, розлади циклу «сон-неспання», синдром неспокійних ніг. Відомо, що в 40% випадків інсомнія є проявом маскованої тривоги/депресії, тобто 60-70% усіх випадків порушень сну – ситуатійні інсомнії (Monti J., 2004). Діагностують інсомнію за допомогою Пітсбургського опитувальника якості сну (PSQI), який містить 19 елементів, за котрими оцінюють суб'єктивну якість сну, латентність, тривалість, ефективність, порушення сну, а також використання снодійних ліків, порушення денного функціонування.

Медикаментозна корекція інсомній спрямована на збільшення загальної тривалості сну, поліпшення якості та латентності сну, зменшення кількості пробуджень після засипання. Серед препаратів, що використовуються для корекції порушень сну, застосовують агоністи рецепторів орексину (суворексанти), агоністи бензодіазепінових рецепторів (есзопіклон, залеплон, золпідем), бензодіазепіни (тріазолам, темазепам, флуразепам), агоністи мелатоніну (рамельтеон), антидепресанти (доксепін, тразодон, пароксетин, триміпрамін), антиконвульсанти (тіагабін, габапентин), безрецептурні препарати (мелатонін, валеріана) й інші засоби.

Спікерка навела клінічний приклад ефективного лікування порушень сну в пацієнтів із метаболічним синдромом за допомогою використання пароксетину (20 мг/добу), флуоксетину (20 мг/добу), модафінілу (200-400 мг/добу), армодафінілу (150-250 мг/добу).

Значну увагу професор О.О. Хаустова приділила синдрому неспокійних ніг (СНН) – сенсорному руховому розладу, що характеризується нав'язливою потребою рухати ногами чи руками (зазвичай унаслідок неприємних дизестезій у кінцівках). Згідно зі статистичними даними, на СНН страждає 2,5% дорослого населення США (здебільшого жінки середнього віку). За етіологією розрізняють первинний (ідіопатичний) і вторинний СНН. Первинний СНН не має органічного підґрунтя, зазвичай дебютує в молодому віці, тоді як вторинний СНН частіше з'являється

на тлі залізо- та B_{12} -дефіцитної анемії, хвороби Паркінсона, гіпотиреозу/тиреотоксикозу, полінейропатій, термінальної стадії хвороби нирок, вагітності та після резекції шлунка. У 15% випадків СНН може стати причиною хронічної інсомнії.

Основні діагностичні критерії СНН передбачають нестримне спонукання до рухів у нижніх кінцівках або в інших частинах тіла, що супроводжуються/зумовлюються неприємними відчуттями у них. Симптоми з'являються/посилюються впродовж відпочинку чи рухової неактивності; вони частково зменшуються або зникають під час рухів. Хворі добре усвідомлюють, що змушені рухатися; вони використовують різні рухові стратегії для полегшення неприємних відчуттів або позбавлення від них. До додаткових ознак належать незмінні результати клінічного/неврологічного обстеження, порушення сну. Вагомим аргументом на користь СНН є періодичні рухи ногами під час сну (80%) або навіть у стані неспанья, відразу після просинаання. Ці насильні, свідомі рухи є короткотривалими; вони повторюються кожні 5-90 с і виглядають як швидке згинання-розгинання ніг, зміна їхньої позиції. Зазвичай стан пацієнтів погіршується у вечірній, переднічний час, а полегшення відчувається пізно вранці (близько 10:00). Це збігається з циркадним ритмом температури тіла: погіршення симптомів припадає на фазу зниження температури, полегшення розвивається на тлі її фізіологічного підвищення. Розрізняють легку, середню, тяжку та дуже тяжку форми СНН.

Згідно з алгоритмом лікування СНН необхідно проаналізувати препарати, які раніше приймав хворий, із метою виявлення можливих провокуючих середників і фіксації ознак периферичної нейропатії, судинних захворювань. Слід також визначити вміст феритину в сироватці крові: за умови зниження цього показника < 50 мкг/л доцільно проводити замісну терапію елементарним залізом (200 мкг/добу). При незмінному рівні феритину використовують фармакологічне лікування: за умов змішаного перебігу СНН призначають карбідопу-леводопу, тоді як щоденний варіант СНН є показанням для застосування агоністів дофамінових рецепторів, антиконвульсантів, карбідопи-леводопи. Положення американської практичної настанови щодо лікування СНН передбачають застосування понад 10 препаратів, але препаратом вибору є ропінірол (0,25-4,0 мг/добу). Спікерка

навела результати контрольованих досліджень, які продемонстрували перевагу ропініролу над праміпексолом у специфічності впливу на D3-рецептори.

На вітчизняному фармацевтичному ринку ропінірол презентує компанія Cseo Pharm Promotion під торговою назвою Рапінерол, одна таблетка якого містить 1 або 2 мг ропініролу, селективного агоніста дофамінових рецепторів з високою спорідненістю до D2- та D3-рецепторів. Застосування ропініролу зумовлює стимулювання дофамінових рецепторів, що сприяє нівелюванню/поліпшенню ознак дофамінової недостатності. Ропінерол не конкурує з амінокислотами їжі за всмоктування в кишечнику; він має тривалий період напіввиведення, що забезпечує стабільну концентрацію препарату в сироватці крові та знижує ризик розвитку лікарських взаємодій. Вчені припускають, що ропінерол має нейропротекторну й антидепресивну дію; доведена його здатність відновлювати сон і зменшувати ступінь КП.

Згідно із сучасними рекомендаціями, пацієнтам з первинним СНН необхідно призначати препарати, які здатні нормалізувати суб'єктивні та/або об'єктивні характеристики сну. Якщо метою терапії є зниження значення індексу періодичних рухів, то за собою вибору є ропінірол (рівень доказів А); за умови доцільності нормалізування об'єктивних характеристик сну (ефективність, латентність, загальна тривалість, час пробудження після засипання) перевагу слід надавати ропініролу, габапентину та прегабаліну (рівень доказів В). Використання каберголіну та габапентину асоційоване з ефективним впливом на суб'єктивні характеристики сну (рівень доказів А); дещо слабший ефект в цьому випадку мають ропінірол, праміпексол і прегабалін (рівень доказів В). Пацієнтам із супутніми тривожними розладами слід призначати ропінірол (рівень доказів В), за наявності супутньої депресії він також є досить ефективним (рівень доказів С). З метою досягнення максимального впливу на якість життя пацієнтів із СНН слід розглянути доцільність призначення ропініролу, праміпексолу, каберголіну, габапентину чи парентеральної форми карбоксимальтозату заліза (рівень доказів В). Отже, ропінірол (Рапінерол) у багатьох випадках є препаратом вибору для лікування СНН.

Підготувала **Тетяна Можина**





РАПІНЕРОЛ®

ропініролу гідрохлорид

Відновлення сну при синдромі неспокійних ніг у перші дні лікування^{2,4}



У РАЗІ ПРИЙОМУ ЗА 1-2 ГОДИНИ ДО СНУ ДОЗВОЛИТЬ ШВИДКО^{2,3}:

- відновити якість і тривалість сну^{2,5}
- зменшити занепокоєння та тривогу^{2,4,5}
- усунути біль і дискомфорт у ногах^{2,4,5}

Склад:
діюча речовина: ropinirole hydrochloride;
1 таблетка містить ропініролу гідрохлориду в перерахуванні на ропінірол 1 мг або 2 мг.
Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. Агоністи допаміну. Ропінірол. Код АТХ N04B C04.
Фармакокінетика.
Ропінірол – це неерголіновий агоніст D₂-/D₃-рецепторів дофаміну, який стимулює стрічні дофамінові рецептори.
ХВОРОБА ПАРКІНСОНА
Хвороба Паркінсона характеризується значною дофаміновою недостатністю в нигростріальній системі. Ропінірол полегшує цю недостатність, стимулюючи дофамінові рецептори стрітуму.
Ропінірол діє на гіпоталамус та гіпофіз, уповільнюючи секрецію пролактину.
СИНДРОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ
Ропінірол слід призначати тільки пацієнтам з ідіопатичним синдромом неспокійних ніг помірного та тяжкого ступеня. Ідіопатичний синдром неспокійних ніг помірного та тяжкого ступеня зазвичай зустрічається в пацієнтів, які страждають від безсоння або сильного дискомфорту в кінцівках.

1. Innes K.E., Selfe T.K., Agarwal P. Prevalence of Restless Legs Syndrome in North American and Western European Populations: A Systematic Review Sleep Med. 2011; 12 (7): 623-634.
2. European Guidelines on Management of Restless Legs Syndrome: Revised report of a joint task force by the EFNS, the ENS and the ESRS Dec 2011.
3. Varga L.I. et al. Critical review of ropinirole and pramipexole – putative dopamine D(3)-receptor selective agonists – for the treatment of RLS. J Clin Pharm Ther. 2009 Oct; 34 (5): 493-505.
4. American Academy of Neurology (AAN) guideline. Treatment of restless legs syndrome in adults. Neurology, Dec 13, 2016.
5. Trenkwalder C. et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. J Neurosurg Psychiatry. 2004 Jan; 75 (1): 92-97.

Застосування пірацетаму в сучасній медичній практиці. Огляд доказової бази

Пірацетам – це циклічне похідне гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), він є ноотропним засобом, що діє на мозок, покращуючи когнітивні функції, такі як здатність до навчання, пам'ять, увага, а також розумову працездатність у здорових осіб і хворих із когнітивними порушеннями. Ефекти пірацетаму пов'язані зі стимуляцією нуклеотидного метаболізму в нейронах, підвищенням рівня глюкози й утилізації кисню в головному мозку, а також із посиленням холінергічних і дофамінергічних механізмів передачі збудження в нервовій тканині. Пірацетам має властивість дозозалежного зв'язування з фосфоліпідним подвійним шаром клітинних мембран, причому він відновлює їхню структуру, таким чином, підвищується плинність і поліпшується функція мембран.

Механізмів впливу препарату на центральну нервову систему, ймовірно, кілька: зміна швидкості поширення збудження в головному мозку; посилення метаболічних процесів у нервових клітинах; поліпшення мікроциркуляції шляхом впливу на реологічні характеристики крові без спричинення при цьому судинорозширювальної дії. Пірацетам покращує зв'язки між півкулями головного мозку та синаптичну провідність у неокортикальних структурах. Пірацетам пригнічує агрегацію тромбоцитів і відновлює еластичність мембрани еритроцитів, зменшує адгезію еритроцитів, чинить протекторну або відновлювальну когнітивну дію при порушенні функції головного мозку (гіпоксії, отруєнні, електросудомній терапії) або після цих станів. Пірацетам знижує вираженість і тривалість вестибулярного ністагму. Пірацетам швидко всмоктується після перорального прийому з біодоступністю близько 100%.

Пірацетам являє собою ноотропний препарат, який застосовується для симптоматичного лікування патологічних станів, котрі супроводжуються погіршенням пам'яті та когнітивними розладами. Пірацетам добре вивчений у вітчизняних і закордонних дослідженнях. Ще одне поле застосування пірацетаму в медицині – астенія. Астенічні симптоми (втома, знесилена, слабкість) спричиняють значне занепокоєння як у пацієнта, так і в лікаря, оскільки можуть бути наслідками низки різноманітних хвороб. Астенія (давньогрецьк. ἀσθένεια – безсилля, слабкість) – психопатологічний стан, що характеризується слабкістю, втомлюваністю, емоційною лабільністю, гіперстезією, порушенням сну. Астенічний синдром є одним із найпоширеніших у практиці лікаря та спостерігається в усіх категоріях населення. На частку скарг, що пов'язані з астенією, припадає більш ніж 60%.

Астенія – поліморфний синдром. Спектр її дії включає наступні групи симптомів: фізичні (м'язова слабкість, зниження витривалості), когнітивні (зниження пам'яті, уваги, здатності до концентрації, неуважність), вегетативні (тахікардія, гіпервентиляція, гіпергідроз), больові (кардіалгії, дорсалгії, абдоміналгії), емоційні (тривожність, лабільність або нестійкість настрою, диссомнія) (Юдельсон Я.Б., 2003).

Суб'єктивна шкала оцінки астенії (MFI-20)	Доза, г	Редукція симптому, %			
		7-й день	14-й день	28-й день	42-й день
Загальна астенія	1,2	6,7	13,3	28,7	41,3
	4,8	4,9	20,4	35,2	42,3
Знижена активність	1,2	14,8	18,5	23,7	35,6
	4,8	6,3	19	35,2	41,5
Зниження мотивації	1,2	-13,3	-3,5	4,4	14,2
	4,8	5,1	11,0	22	26,3
Фізична астенія	1,2	2,3	11,3	19,5	27,1
	4,8	3,2	16,1	27,7	29,0
Психічна астенія	1,2	0,8	6,5	28,5	35
	4,8	5,6	24,5	32,2	38,5
Сумарний бал	1,2	4,1	10,6	22,2	31,6
	4,8	5	18,3	31	35,7

В одне з досліджень (2004) було включено 60 пацієнтів віком понад 18 років з органічним емоційно-лабільним розладом. Середній вік включених у дослідження хворих становив 51 рік, 73% були жінки. Учасникам дослідження призначався пірацетам у добовій дозі 1,2 г (група 1) або 4,8 г (група 2). Тривалість лікування в обох групах склала 6 тижнів. Для оцінки ефективності ноотропної терапії застосовувалися загальний клініко-психопатологічний метод, шкала загального клінічного враження (CGI), візуальна аналогова шкала астенії та суб'єктивна шкала оцінки астенії (MFI-20). Оцінку безпеки терапії контролювали на основі загального аналізу крові та сечі, а також електрокардіограми.

У процесі терапії тяжкість загального стану різною мірою зменшувалася в усіх пацієнтів. Уже на 7-й день лікування в групі хворих, які отримували

пірацетам у дозі 1,2 г/добу, частка пацієнтів із вираженою тяжкістю стану скоротилася з 33,3 до 13,3%, із середньою – з 66,7 до 33,3%. У групі лікування пірацетамом у дозі 4,8 г/добу на 7-й день терапії вже не було пацієнтів із вираженою тяжкістю загального стану; частки осіб із середньо-тяжким і легким станом становили 33,3 та 66,7% відповідно. На 28-й день терапії пацієнти із середньою та вираженою тяжкістю стану були відсутні в обох групах, при цьому у 20% хворих групи пірацетаму 4,8 г/добу визначалася мінімальна вираженість розладів. Наприкінці лікування (42-й день) у всіх учасників дослідження було зафіксовано повне зникнення розладів або зниження їхньої тяжкості до рівня мінімальних клінічних проявів. У групі пірацетаму 4,8 г/добу кількість осіб без ознак розладів дорівнювала 53,3%, у групі 1,2 г/добу – 33,3%.

Рис. 1. Частка редукції окремих показників і загального бала за MFI-20 наприкінці терапії різними дозами препарату Луцетам®

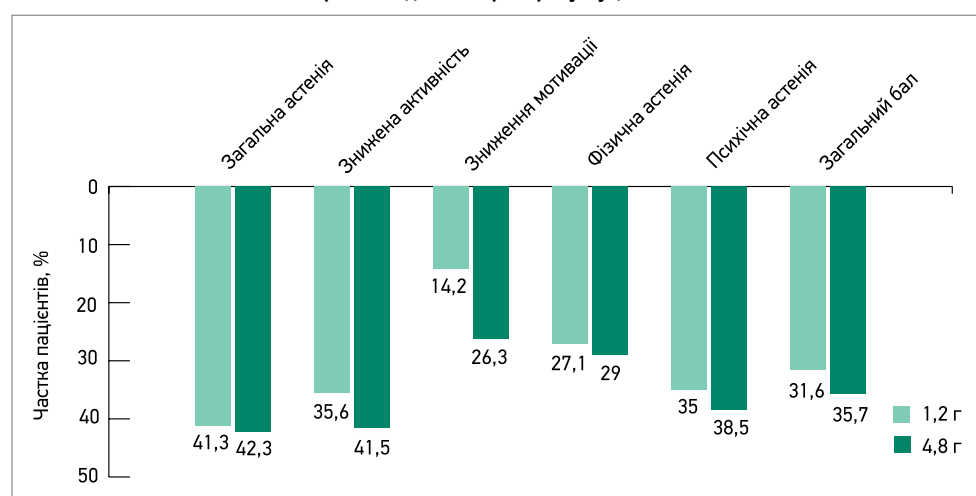
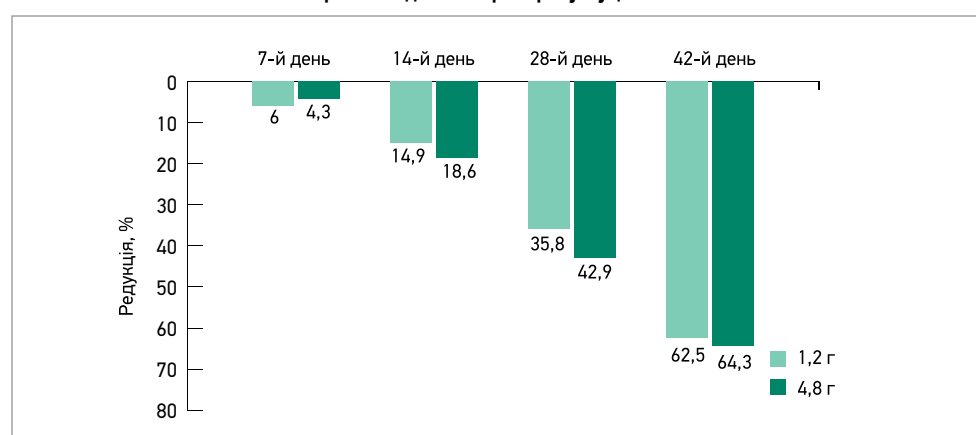


Рис. 2. Редукція симптоматики за візуально-аналоговою шкалою астенії в процесі терапії різними дозами препарату Луцетам®



Аналіз окремих показників шкали MFI-20 виявив найбільшу редукцію за показниками загальної астенії та зниженої активності (табл., рис. 1). Оцінка за візуальною аналоговою шкалою підтвердила поступове зменшення вираженості симптомів астенії в ході лікування (рис. 2). Препарат відмінно переносився, жоден пацієнт не припинив лікування передчасно. Сумарна поширеність побічних явищ не залежала від призначуваної дози. Автори зробили висновок, що пірацетам є високоефективним при лікуванні астенічного розладу. Підвищення дози до 4,8 г/добу супроводжувалося покращенням результатів лікування без зростання кількості побічних ефектів і змін їхнього спектра.

В огляді літератури R.K. de Souza (2020) було проведено аналіз баз даних SciELO, Google Scholar і PubMed (2000-2018) і виявлено низку різнопланових досліджень, присвячених застосуванню пірацетаму при різних хворобах. Далі стисло викладено отримані результати.

Дослідження щодо застосування пірацетаму після інсульту та в лікуванні когнітивних розладів із позицій доказової медицини почали проводити з початку 1990-х років. Одним із перших стало подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження впливу пірацетаму на відновлення та реабілітацію після інсульту (Enderby P. et al., 1994). Його результати продемонстрували, що пірацетам покращує здатність до навчання і пам'ять, а отже, може сприяти відновленню та реабілітації. Цей висновок був зроблений на підставі спостереження ефектів пірацетаму в групі, котра включала 158 пацієнтів, які проходили реабілітацію після гострого інфаркту головного мозку в басейні сонної артерії.

В іншому дослідженні було переконливо продемонстровано поліпшення мови в пацієнтів з афазією, котрі протягом 12 тижнів після інсульту отримували терапію пірацетамом. Як відомо, афазія є поширеним симптомом у людей, які перенесли інсульт, тоді як пірацетам сприяє відновленню функцій мозку, включаючи поліпшення мови (Huber W., 1999).

Кокранівський огляд 2001 року, який був присвячений фармакотерапії постінсультної афазії і включив результати 10 досліджень (ретельно відібраних із-поміж 52 із цієї проблеми), підтвердив ефективність пірацетаму в лікуванні афазії після інсульту (Greener J. et al., 2001).

Загалом ефективність пірацетаму у відновленні мовних функцій визначається впливом на когнітивні функції, інтенсифікацією мозкового кровотоку та метаболізму в мовних центрах, а також полегшенням міжпівкульової передачі інформації та кортикоталамічних зв'язків.

В експериментальних дослідженнях L. Grossman і співавт. (2011) та J. Samartgis і співавт. (2012) було виявлено сприятливий вплив пірацетаму на пам'ять. K. Winnicka та співавт. (2005) також стверджують, що пірацетам покращує пам'ять і здатність до навчання в умовах гіпоксії. Цей препарат запобігає розвитку дефіциту пам'яті, спричиненому надмірним

живанням алкоголю (Yang Y. et al., 2017). Ю.А. Фресенко (2009) показав, що пірацетам здатний запобігати амнезії після загальної анестезії, а Y.L. Wang і співавт. (2016) – при застосуванні пропופолу.

Особливий інтерес представляють великі багатоцентрові дослідження ефективності пірацетаму в літніх пацієнтів із різноманітною психоневрологічною симптоматикою. У цих дослідженнях проводилася кількісна оцінка покращення загального самопочуття після лікування. Слід звернути увагу на те, що застосування пірацетаму разом із покращенням у когнітивній сфері супроводжувалося редукцією супутньої психопатологічної симптоматики – депресивних й інших розладів.

У відкритому багатоцентровому дослідженні 5306 пацієнтів (віком 14-96 років) з ознаками цереброваскулярної недостатності приймали пірацетам 1,2 г/добу протягом 4 тижнів. Після 4 тижнів терапії пірацетамом покращення загального стану відзначено у 88% пацієнтів, відсутність змін – в 11,5%, погіршення – в 0,5%. При цьому число пацієнтів із запамороченням скоротилося з 3265 до 960 (покращення на 70,6%), зі зниженням мотивації – з 3803 до 1185 (68,8%), із вираженою стомлюваністю – з 4255 до 1474 (65,4%), із депресією – з 2238 до 830 (62,9%), зі зниженням концентрації уваги – з 4676 до 1759 (62,4%), зі зниженням адаптації – з 1566 до 623 (60,2%), із дзвоном у вухах – із 2064 до 888 (57%), із погіршенням сприйняття – з 4518 до 2086 (53,8%), із порушенням сну – з 3024 до 1690 (44,1%). Переносимість препарату була оцінена як дуже хороша: лише в 339 (6,6%) пацієнтів спостерігалися незначні побічні ефекти: порушення сну, шлунково-кишкові розлади, збудження, головний біль.

Подібні дані отримані в ході іншого багатоцентрового дослідження, в якому оцінювали ефективність пірацетаму в 11 654 пацієнтів, середній вік яких становив 64 роки. Більш ніж у 70% пацієнтів відзначалося порушення пам'яті. Інші розлади були представлені запамороченням (650 пацієнтів), артеріальною гіпертензією (423), головним болем (320) і депресією (213). Лікування пірацетамом здійснювали протягом 90 днів у різних дозуваннях: у пацієнтів віком до 60 років – по 2,4 г/добу, у пацієнтів віком понад 60 років – 3 г/добу. Пацієнтів обстежували перед початком терапії, на 45-й і 90-й день лікування. Результати дослідження продемонстрували високу ефективність пірацетаму: 70% лікарів і 90% пацієнтів відзначили позитивний ефект препарату й лише 7% пацієнтів скаржилися на побічні ефекти.

У зв'язку зі здатністю покращувати мозковий кровоток і функціонування мітохондрій, пірацетам можна застосовувати як нейропротектор при хірургічних операціях, що супроводжуються гіперперфузією мозку. Інфузія пірацетаму перед проведенням хірургічної ревааскуляризації забезпечувала кращу короточасну пам'ять й увагу на післяопераційному етапі, ніж застосування плацебо (Uebelhack R. et al., 2003). Аналогічні результати виявив і метааналіз Y. Fang і співавт. (2013), а також подвійні сліпі дослідження S. Holinski (2008, 2011).

Застосування пірацетаму (4-50 мг/кг) покращує когнітивні функції (пам'ять, увагу, виконавчі функції) та координацію рухів у пацієнтів із травмою голови (Заваденко Н.Н., Гузілова Л.С.,

2008). К.Б. Ованесов і співавт. (2002) повідомили, що використання пірацетаму протягом 4 тижнів у пацієнтів, які перенесли тяжкі травми головного мозку, сприяло збільшенню чутливості сітківки та зменшенню часу сенсомоторної реакції. На думку авторів, це підвищення чутливості пов'язане з ноотропним впливом пірацетаму на ГАМК-ергічні процеси сітківки.

Покращення оксигенації й обміну речовин у мозку на тлі застосування пірацетаму також здатне зменшувати дистрес плода під час пологів. У дослідженні G.J. Hofmeyr і R. Kulier (2012) 96 жінок із підозрою на дистрес

плода під час пологів було розподілено на групи плацебо та пірацетаму. Застосування останнього асоціювалося з тенденцією до зменшення кількості кесаревих розтинів.

Луцетам® (EGIS, Угорщина) є європейським препаратом пірацетаму, ефективність якого була підтверджена у вітчизняних і закордонних клінічних дослідженнях.

Луцетам® представлений у формі таблеток (0,4; 0,8 та 1,2 г пірацетаму), а також розчину для ін'єкцій в ампулах (1 або 3 г пірацетаму). Подібна різноманітність лікарських форм і дозувань пірацетаму дозволяє використовувати

різні схеми терапії залежно від форми патології та її симптомів, віку пацієнта, наявності супутніх захворювань й індивідуальної реакції на лікування. Результати вивчення ефективності Луцетаму свідчать про його виражену дію на когнітивні та вегетативні порушення, можливість застосування в лікуванні пацієнтів із психоорганічним синдромом, запамороченням, дислексією та широким спектром інших патологічних станів, а також про хорошу переносимість препарату Луцетам®.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

3

ВМИКАЙ СВІЙ МОЗОК!

ЛУЦЕТАМ



Покращує пам'ять та увагу¹
Підвищує працездатність²
Знижує прояви астенії²
Знижує прояви емоційної лабільності²



1. Інструкція для медичного застосування. 2. Дослідження ЛЕГЕНДА. Журнал «Атмосфера. Нервные болезни», 04. 2009, 22–28.

1 таблетка містить 400 мг або 800 мг, або 1200 мг пірацетаму. Показання. Дорослі — симптоматичне лікування патологічних станів, що супроводжуються погіршенням пам'яті, когнітивними розладами, за винятком діагностованої деменції; лікування кортикальної міоклонії. Протипоказання. Підвищена чутливість до пірацетаму або до інших компонентів препарату. Гостре порушен-

ня мозкового кровообігу. Побічні реакції. Гіперкінезія, знервованість, геморагічні розлади, гіперчутливість та ін. Р.П. № UA/8165/01/01, UA/8165/01/02, UA/8165/01/03, UA/8165/02/01. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

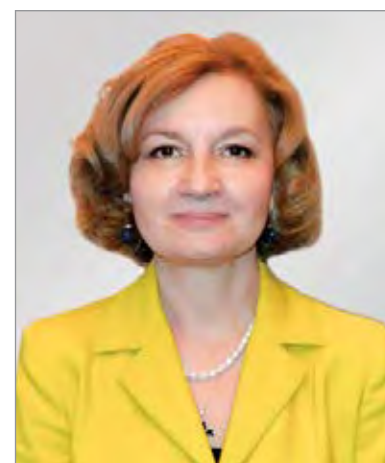
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27 Т, тел.: (044) 496-05-39, факс: (044) 496-05-38



Чи здатний коронавірус SARS-CoV-2 ушкоджувати нервову тканину?

Нещодавно відбулася IV науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Advances in Neurology – Досягнення в неврології», на якій виступили з доповідями лікарі з України, Германії та Італії. Під час заходу лікар-невропатолог вищої категорії, доктор медичних наук, професор Тетяна Миколаївна Слободін у стислій, але інформативній доповіді повідомила про актуальні думки колег з Європейської академії неврології та Американської академії неврології (AAN) щодо неврологічних проявів COVID-19, а також розповіла про власні результати клінічних обстежень і онлайн-опитувань. Ці відомості зацікавлять насамперед тих лікарів, які обстежують і лікують пацієнтів із COVID-асоційованими неврологічними захворюваннями чи з коронавірусною інфекцією, що зумовила неврологічні ускладнення.



Т.М. Слободін

На сьогодні досі незрозуміло, чи здатний коронавірус SARS-CoV-2 безпосередньо інфікувати тканини мозку та центральної нервової системи й спричиняти їх ушкодження. Останні дослідження демонструють велику ймовірність того, що в основі шкідливого впливу на нервову систему може лежати імунна відповідь хворого.

Водночас професор зазначила, що під час пандемії COVID-19 лікарі у своїй практиці нерідко мають справу з неврологічними порушеннями, причому (нарівні із загальними симптомами, типовими для інших вірусних захворювань) COVID-19 демонструє досить специфічні неврологічні прояви, зумовлені патогенетичними механізмами цього захворювання, тобто свідчать про здатність вірусу SARS-CoV-2 до нейроінвазії. Найчастіше неврологічні симптоми COVID-19 проявляються у вигляді аносмії, гіпогевзії, головного болю, нудоти та зміни стану свідомості.

Європейська академія неврології констатує: останні дані клінічних спостережень вказують на те, що в період захворювання з'являються і серйозніші прояви коронавірусної інфекції, як-от гостре порушення кровообігу мозку (що проявляється ознаками делірію, розладами особистості та проблемами з пам'яттю), а також енцефаліти й навіть демієлінізуючі процеси. Як підкреслила професор Т. Слободін, особливо багато випадків неврологічних ускладнень COVID-19 описується щодо гострої демієлінізуючої полінейропатії Гієна-Барре.

Припускається, що патологічні зміни в тканинах головного мозку являють собою комбінацію прямих цитопатичних ефектів, що опосередковані реплікацією SARS-CoV-2. Та чи насправді ці клінічні прояви є наслідком прямого вірусного ураження центральної нервової системи або вони являють собою інші запальні чи автоімунні механізми? Про це вченим ще належить дізнатися. Саме тому важливим є проведення широкомасштабних молекулярних і клітинних досліджень для уточнення невропатологічних пояснень неврологічних та психічних порушень, що спостерігаються при захворюваннях на COVID-19. І вже зараз у багатьох дослідницьких центрах різних країн активно проводяться випробування імунологічного статусу хворих, а також нервової тканини (насамперед головного мозку) та цереброспінальної рідини щодо виявлення типових маркерів запалення, пов'язаного з COVID-19, причому особлива увага приділяється дослідженню тканин головного мозку при автопсії; як сподіваються вчені, це дозволить остаточно уточнити патогенетичне значення нейроінвазивного потенціалу вірусу SARS-CoV-2.

Деякі попередні результати цих досліджень уже тепер можуть зацікавити лікарів і мати певне практичне значення. Розглянемо такий приклад: на початку пандемії спостерігався випадок, коли в молодій людини за лабораторно підтвердженим COVID-19 на тлі раку легень з'явився автоімунний енцефаліт; чоловік лікувався в клініці для пацієнтів, хворих на COVID-19 (м. Чернівці), де йому перед дослідженням і призначенням протипухлинної терапії було вирішено надати допомогу щодо автоімунного енцефаліту. Після введення внутрішньовенного імуноглобуліну неврологічні прояви зменшилися, але через деякий час у хворого розвинувся інсульт, що клінічно проявився геміпарезом.

Відомо, що на тлі внутрішньовенного глобуліну можуть відбуватися гіперкоагуляційні порушення гемостазу, проте в практиці лікування пацієнтів молодого віку у схожих випадках зазвичай не буває показань для застосування антикоагуляційної терапії. Введення антикоагулянтів здійснюється у профілактичних дозах лише хворим похилого віку чи знерухомленим пацієнтам. Незважаючи на те, що відновлення описаного хворого після наслідків інсульту

сталось досить швидко, з'являється припущення, що коронавірусна інфекція здатна змінювати коагуляційні властивості крові.

Останні висновки Американської академії неврології вказують на те, що в практиці лікування хворих на COVID-19 доволі високою є частка пацієнтів, у яких розвивається інсульт (1,8%). Також надзвичайно високою є госпітальна летальність (34%). Утім, характерно, що рівень смертності серед хворих віком <50 років є на 67% нижчим за рівень смертності пацієнтів віком 70 років і старше (відношення шансів 0,33; $p=0,039$). Крім того, з'ясувалося, що оклюзія крупних судин при COVID-асоційованому інсульті з'являється вдвічі частіше, ніж при інсультах, не пов'язаних з коронавірусною інфекцією, а також залишається високою у всіх вікових групах (навіть за відсутності факторів ризику для появи інсульту чи супутніх захворювань).

Окрім того, AAN повідомляє, що клінічний фенотип, який характеризується старшим віком і вищим тягарем супутніх захворювань, а також тяжкими респіраторними симптомами COVID-19 і належністю до чоловічої статі, пов'язаний з найвищим рівнем внутрішньолікарняної смертності й досягає 58,6%, тобто має утричі більший ризик смерті, ніж інші клінічні фенотипи. Проте ймовірний зв'язок зі смертністю таких факторів, як гіпертонія, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень та куріння не підтверджується.

Також професор відзвітувала про результати власних досліджень і звернула окрему увагу на проблему лікування хвороби Паркінсона (ХП) й інших рухових розладів.

Т. Слободін зазначила, що зручне онлайн-опитування, яке використовували дослідники, надало швидкі й орієнтовані на пацієнтів засоби для оцінки цих ефектів і визначення потреб, які можуть бути використані для покращення здоров'я хворих.

Раніше вважалося, що пацієнти, які страждають на ХП, не входять до групи ризику із захворювання на COVID-19, але аналіз, проведений у вересні 2020 р., виявив, що серед 694 пацієнтів, хворих на COVID-19 із ХП, померло 148 осіб, тоді як серед 78 355 пацієнтів з COVID-19 без ХП – 4290 хворих. Це означає, що рівень смертності серед хворих із ХП через захворювання на COVID-19 становив 21,3% порівняно з рівнем у 5,5% серед загальної популяції.

Також останні дані клінічних спостережень і онлайн-опитувань пацієнтів (усього було опитано 5429 осіб із ХП та 1452 без цього захворювання) свідчать, що у хворих на COVID-асоційовану ХП погіршилися (або з'явилися нові) як моторні (63%), так і немоторні (75%) симптоми.

У хворих на ХП без COVID-19 також спостерігалось зниження моторних і немоторних симптомів, але меншою мірою (43 і 52% відповідно). Чим це пояснюється? Як демонструють опитування хворих на ХП без COVID-19, останнім часом помітно погіршилося їх медичне обслуговування. Це пов'язано зі збільшенням загальної кількості хворих під час пандемії, що зумовило певне переорієнтування лікарняних закладів і їх посилене налаштування на боротьбу з COVID-19. Здебільшого це були самотні люди з низьким доходом. Такі пацієнти скаржилися також на зниження

соціальної (57%) і фізичної (21%) активності, що пов'язано з карантинними обмеженнями.

Проаналізувавши отримані дані, дослідники дійшли висновку, що пандемія COVID-19 пов'язана із широким спектром наслідків для пацієнтів із ХП; певні групи хворих можуть наражатися на особливий ризик. Отже, як підкреслила професор Т. Слободін, саме зараз для системи охорони здоров'я одним з актуальних завдань є вирішення проблеми надання якісної допомоги хворим різних груп ризику.

На завершення професор звернула увагу слухачів на таке запитання: чи здатен вірус SARS-CoV-2 спричиняти розвиток несприятливих наслідків у вигляді нейродегенерації?

Нещодавно в провідному світовому журналі клінічної неврології Neurology опубліковано підсумки дослідження випадків захворювання на COVID-19 у 8 пацієнтів, котрі лікувалися в стаціонарі. Всі вони мали ускладнені форми COVID-19: типові легеневі дифузні інфільтрати за типом «матового скла» й отримували комплексне лікування, в т.ч. штучну вентиляцію легень. Середня тривалість захворювання склала 45,6 дня, середній бал за шкалою SOFA – 8,87 (діапазон 7-11). Незважаючи на те, що жоден із хворих не мав в анамнезі неврологічного морбідного фону чи осередкових неврологічних симптомів, включаючи будь-які очевидні стани, що могли б зумовити ушкодження гематоенцефалічного бар'єра, згодом у всіх спостережуваних пацієнтів розвинулася тяжка енцефалопатія. Не дивно, що перед лікарями постало запитання: чому саме вона з'являється?

Під час лабораторних досліджень у всіх госпіталізованих пацієнтів були взяті зразки спинномозкової рідини. Результати продемонстрували, що у спинномозковій рідині всіх хворих виявлено антитіла до вірусу SARS-CoV-2. Це свідчить про ушкодження гематоенцефалічного бар'єра й одночасно з'являються припущення, що у хворих відбувався інтратекальний синтез імуноглобулінів G, які ставали патогенними щодо нервової тканини.

У двох випадках також спостерігалось підвищення рівня легкого поліпептиду нейрофіламентів (NFL) – маркера, чутливого до ушкодження нервових клітин. Окрім того, в крові хворих виявився високий рівень циркулюючих прозапальних цитокінів, що теж спричиняє ушкодження гематоенцефалічного бар'єра й активацію мікроглії, у результаті чого антитіла і медіатори запалення проникають в тканину мозку. Водночас спостерігається запалення ендотелію, наслідком якого, як відомо, можуть бути інсульт і нейродегенеративні захворювання.

Проте найхарактернішим доказом зв'язку між патогенним впливом вірусу SARS-CoV-2 є той факт, що в спинномозковій рідині цих хворих виявився прямий маркер нейродегенерації – білок 14-3-3. Його присутність вказує на ймовірне продовження нейродегенеративного процесу, тобто погіршення неврологічного стану хворого.

Що стосується доказів фактичного вторгнення SARS-CoV-2 в нервову тканину, то результати аналізу були визначені нечітко, але більшість ознак все ж вказувала на те, що вірусу не було у спинномозковій рідині (чи він виявлявся там у незначній мірі).

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що механізми, які лежать в основі симптомів COVID-19, схоже, відрізняються від механізмів інших вірусних інфекцій. Отже, дослідникам COVID-19 важливо якомога більше та якнайшвидше дізнатися про те, як COVID-19 впливає на нервову систему, аби розробити максимально ефективні види лікування для протидії чи пом'якшення наслідків впливу вірусу SARS-CoV-2 на мозок як у гострій фазі захворювання, так і в період розвитку ускладнень.

Підготував Олександр Соловійов



COVID-19 і соматизована депресія: що змінилося?

5-7 листопада в онлайн-форматі відбувся II Науковий конгрес із міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи». Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан виступив із доповіддю «COVID-19 і соматизована депресія: що змінилося?».



О.С. Чабан

– Проблема коронавірусної хвороби (COVID-19) і спричинені нею соціально-економічні наслідки мають суттєвий вплив на всі сфери життєдіяльності людей, у зв'язку із чим зросла кількість депресій, тривожних розладів, суїцидів, алкоголізму тощо.

Соматизована депресія (СД) та інші емоційні розлади й дотепер часто зустрічалися в рутинній практиці сімейного лікаря. За визначенням, СД (прихована, маскована, латентна) є ендогенним депресивним станом, за якого на перший план виходять різноманітні соматичні симптоми та скарги, а афективна симптоматика є або прихованою, або малодиференційованою. СД також називають «депресією, що посміхається», оскільки пацієнт із СД може жартувати та посміхатися, а скарги, які він висловлює лікарю, на перший погляд зовсім не пов'язані з емоційними проблемами.

Хронічними депресивними розладами супроводжується широкий спектр ендокринних захворювань, неврологічних хвороб (мігрень, деменція, цереброваскулярна патологія, субдуральні гематоми, травми, розсіяний склероз, інфекційні патологічні стани), серцево-судинна патологія (гострий коронарний синдром, ішемічна хвороба серця, гіперхолестеринемія та ін.). Тривалий і неконтрольований прийом деяких медикаментів також здатен спричинити депресії. До таких медикаментів належать гіпотензивні засоби (β-адреноблокатори, клонідин, метилдопа, німодипін), серцеві глікозиди, прокаїнамід, гормональні засоби (кортикостероїди, анаболічні стероїди, оральні контрацептиви,

прогестерон, естрогени), антиконвульсанти (барбітурати, клонідин), аналгетики та нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен, фенацетин, фенілбутазон), антибіотики (гризофульвін, налідиксова кислота), протитуберкульозні засоби (етіонамід, ізоніазид). Особливо небезпечними є випадки, коли пацієнт помітив ефект від того чи іншого препарату та при повторенні симптомів самовільно призначає собі повторний курс аналогічного лікування, хоча в цьому випадку етіопатогенез процесу може бути зовсім іншим.

Проблема полягає в тому, що ці хворі не скаржаться на депресивну симптоматику. Проте хронічні болі й інші соматичні скарги в них не минають, незважаючи на лікування, а найскладніші та найдорожчі методи обстеження не реєструють жодних змін. У пацієнтів із клінічно вираженою депресією емоційні скарги (сум, втрата задоволення від життя, небажання жити) знаходяться на першому місці, а соматичні – на останньому. На противагу цьому, при СД на провідні позиції серед скарг виходять соматичні.

Цікаво, що в пацієнтів із депресією послаблені нейронні зв'язки в медіальній орбіфронтальній корі, які відповідають за пам'ять позитивних стимулів у житті (досягнення, нагороди, гордість за себе). Натомість посилені зв'язки латеральної орбіфронтальної кори, котрі відповідають за пам'ять на значні зусилля, що були докладені для здобуття винагороди.

Диференційно-діагностичні критерії, які дають змогу запідозрити СД (≥5 ознак упродовж щонайменше 2 тижнів), є такими:

- афективні порушення в анамнезі;
- маркери депресії в анамнезі;
- велика кількість соматичних скарг;
- спадкова обтяженість за афективними розладами;
- відсутність зв'язку початку хвороби із соматогеніями, психогеніями й екзогенно-органічними чинниками;
- фазовий перебіг соматичних проявів;
- коливання соматичних проявів упродовж доби;
- вітальний компонент зниженого настрою;
- помітні коливання ваги без змін харчування;
- втрата зацікавленості до всіх видів діяльності;
- моторне чи ідеаторне гальмування;
- настирливі думки про суть життя та смерть;
- дисонанс соматичних і вегетативних проявів і клініки соматичних порушень.

Варто замислитися про СД також за відсутності ефективності адекватно призначеного препарату чи в разі зміни локалізації патологічного процесу. Якісним критерієм є циркадність. Зазвичай пацієнт із СД гірше почувається зранку.

Ознаками, які збільшують імовірність виявлення СД, є яскраве заперечення емоційних проблем, постійний прийом психотропних чи інших ліків, надмірне та тривале переживання розлук і втрат, готовність виправдовуватися й пояснювати незрозумілі речі, незбалансований режим дня та харчування, проблеми з алкоголем (але не алкоголізм), песимізм і схильність до зайвої критики всього, надмірне завантаження роботою, складнощі у формулюванні власних потреб.

Параклінічні методи дослідження депресивних розладів – амфетаміновий, дексаметазоновий і діазепамовий тести, аміназиново-еозинофільна проба та фармакологічна проба С.І. Павловського, тест тиреотропін-релізінг-фактора. Ці методи хоча і є досить давніми, але можуть застосовуватися для визначення причин депресій.

СД розподіляється на алгічно-сенестопатичну (кардіалгічну, абдомінальну та цефалгічну), агрипнічну (порушення сну), дієнцезальну (вегетативно-вісцеральну, псевдоастматичну, вазомоторно-алергічну), обсесивну (наркоманія, алкоголізм, порушення в сексуальній сфері). Біль при СД зазвичай є тупим, ниючим і постійним, безперервним. Локалізація – мігруюча, спостерігається ірадіація в різні частини тіла. Ефект від аналгетиків відсутній або нестійкий (винятком є кеторолак), однак наявний від антидепресантів або психотерапії. Додатковими клінічними проявами, які супроводжують біль,

є нудота, запаморочення, страх, тривога. Часто СД маскується під діагностом вегетосудинної дистонії, яка також може бути хибним діагнозом за наявності генералізованого тривожного, афективного та соматоформного розладів, синдрому подразненого кишечника, ендокринологічних і неврологічних захворювань тощо. Вегетосудинна дистонія як симптомокомплекс, своєю чергою, може бути складовою зазначених хвороб.

У наш час вірусна пандемія спричинила своєрідну пандемію тривоги. В дослідженні С. Wang і співавт. (2020) 53,8% респондентів оцінили психологічний вплив ситуації як помірний або тяжкий, 16,5% повідомили про помірні чи тяжкі симптоми депресії, 28,8% – про помірні чи тяжкі симптоми тривожності, 8,1% – про помірний і сильний стрес. Окрім депресій, самотність та соціальна ізоляція збільшили також ризик серцевих захворювань на 29%, інфаркту міокарда – на 32% (Valtorta N. et al., 2020).

Постає питання щодо того, в якого саме фахівця має лікуватися пацієнт із СД. У США, Канаді та Європі близько 80% антидепресантів призначаються лікарями соматичних профілів. У 21% хворих у загальносоматичній амбулаторній практиці депресивні симптоми складають основу скарг.

Кроксен (Aconitum, Литва) є безпечним й ефективним засобом, що може бути рекомендований пацієнтам із СД. Антидепресивна ефективність екстракту шафрану доведена в плацебо-контрольованих дослідженнях (Wong S.M. et al., 2018), антидепресивна ефективність за шкалою Гамільтона (субшкала депресії) – в порівняннях із флуоксетином дозою 40 мг. Порівняння рослинного засобу з хімічним антидепресантом свідчить про високу активність першого. Кроксен містить вітамінно-мінеральний комплекс, який характеризується доведеною ефективністю при депресивних (вітаміни групи В, фолієва кислота) та тривожних розладах (магній). Кроксен має відмінний рівень безпеки, адже його можна поєднувати з іншими препаратами в складі комплексної терапії, а також не зумовлює значимих побічних реакцій. Застосування Кроксену при соматичних патологічних станах дає змогу покращити їхню терапію за рахунок усунення тривожних і депресивних розладів. Кокранівські огляди підтверджують ці ефекти екстракту шафрану. Ефект Кроксену проявляється в соматичній, соціальній і психологічній сферах, недиференційованій гедонії, активності та роботі й відновленні гармонійних сімейних стосунків.

ДОВІДКА «ЗУ»

Кроксен – рослинний комбінований комплекс на основі екстракту шафрану, вітамінів групи В і магнію; призначений для регулювання психоемоційних станів, пов'язаних із погіршенням настрою, роздратованістю, розладами сну, тривогою, апатією і неспокоєм. Шафран регулює поповнення дефіциту серотоніну, допаміну та норадреналіну, що проявляється гармонізацією психоемоційного стану, зниженням тривожності й стабілізацією настрою. Згідно з літературними даними, основні складники екстракту шафрану (кроцин і сафранал) чинять антидепресантну дію, пов'язану із впливом на синаптичну передачу моноамінів. Дія активних компонентів шафрану полягає в інгібуванні зворотного захоплення серотоніну, допаміну та норадреналіну. Сафранал також діє як агоніст рецепторів γ-аміномасляної кислоти, забезпечуючи седативну дію, що сприяє нормалізації глибини та якості сну. Кроцин має антиоксидантні та нейропротекторні властивості, що спричиняє зменшення тривоги, стабілізацію психологічного стану, заспокоєння та врівноваження реакції на зовнішні подразники в період стресу. Магній регулює кальцієві та натрієві канали в мембранах клітин, захищаючи м'язові й нервові клітини гіперактивності, підтримує серцевий ритм, бере участь в енергопродукції та обміні речовин, переданні нервових імпульсів. Вітаміни групи В (тіамін, ціанокобаламін, піридоксин, фолієва кислота) нормалізують роботу нервової системи, беруть участь у синтезі амінокислот та обмінних процесах у нейронах.

Підготувала Лариса Стрільчук

Пацієнт із хронічним болем у спині на прийомі у лікаря: як і кому потрібно надавати допомогу?

Пацієнт із хронічним болем (ХБ) у спині – «страшний сон» лікаря. Якщо під час першого візиту такого хворого фахівець з ентузіазмом береться до справи і надає широкий перелік рекомендацій, то через 10 або навіть більше відвідувань, коли майже весь терапевтичний арсенал вичерпано, від ентузіазму не лишається й сліду.

Як допомогти пацієнтам, які зазнають страждань від ХБ? Коли призначення знеболювальних препаратів недостатньо? Чи варто «занурюватися» у вир негативних емоцій і виявляти емпатію? Хто в описаному дуєті страждає більше – хворий чи лікар?

Ці неоднозначні питання обговорювалися під час вебінару «Пацієнт із болем у спині на прийомі в лікаря: хто потребує підтримки?». Захід відбувся в рамках інноваційного освітнього проєкту NEYROSFERA і став першим у запланованому циклі тематичних дискусій.

NEYROSFERA – новий вимір професійних обговорень

Проєкт NEYROSFERA започаткувала ГО «Українська асоціація болю голови». Він призначений для неврологів і сімейних лікарів, які дотичні до ведення пацієнтів із хронічними больовими синдромами (ХБС).

Завітавши на сайт <http://neynosfera.com.ua/> або на Telegram-канал, лікарі можуть стати слухачами безкоштовних лекцій навчального циклу, в межах якого розбір клінічних проблем здійснюється в ракурсі міждисциплінарного підходу із залученням лікарів різних спеціальностей.

Звичайно, на газетних шпальтах досить важко передати атмосферу першої online-зустрічі, що відбулася 10 листопада. Проте ми впевнені: ознайомившись з основними тезами доповідей, ви відчуєте, наскільки цікаву, емоційну та корисну дискусію розгорнув тандем спеціалістів.

Тож запрошуємо на нову планету знань під назвою NEYROSFERA!

«Нис», «коле», «пече»: особливості ХБ



Перший доповідач – завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос – проаналізував нюанси менеджменту ХБС у пацієнтів із болем у спині, яких на амбулаторному прийомі близько 40%, і зосередив увагу на відмінностях генезу, клініки й лікування нейропатичного болю.

Перший доповідач – завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос – проаналізував нюанси менеджменту ХБС у пацієнтів із болем у спині, яких на амбулаторному прийомі близько 40%, і зосередив увагу на відмінностях генезу, клініки й лікування нейропатичного болю.

Коли біль вважається хронічним?

Біль тривалістю до 3 місяців класифікують як гострий, понад 3 місяці – як хронічний. Серед численних факторів ризику хронізації болю представлені й особливості особистості (песимізм, невротизація, тривожність, катастрофізація, схильність до залежностей).

Які варіанти болю існують?

Патогенетично виділяють такі різновиди болю:

- ноцицептивний (подразник, що пошкоджує тканини, діє на периферичні больові рецептори – ноцицептори – в шкірі, зв'язках, м'язах, кістках, внутрішніх органах; біль виникає внаслідок травм, опіків, розтягнення тканин, запалення; проводиться здоровим нервовим волокном від пошкодженої тканини; чітко локалізований, швидко зникає після усунення пошкоджуючого чинника й при дії анагетиків, нестероїдних протизапальних засобів – НПЗЗ);

- нейропатичний (проводиться пошкодженим нервовим волокном, зумовлений ураженням периферичної або центральної нервової системи – ЦНС);
- функціональний (психогенний; виникає внаслідок порушення функцій ЦНС);
- змішаний (поєднання ноцицептивного й нейропатичного компонентів, наприклад діабетична нейропатія).

Які етіологія й патогенез нейропатичного болю?

Периферичний нейропатичний біль може мати травматичну етіологію (після пошкодження, операцій та ін.), з'являтися внаслідок компресії (радикулопатії, здавлення пухлиною, ін.), інфекцій (постгерпетична невралгія й ін.), представляти собою алгічні форми нейропатій (діабетична больова нейропатія, медикаментозні нейропатії, B₁₂-дефіцитна нейропатія і т. ін.). Центральний нейропатичний біль виникає в результаті перенесеного інсульту, спінальних травм, хвороби Паркінсона, черепно-мозкових травм, пухлин головного мозку та ін.

Нейропатичний біль виникає при пошкодженні периферичної (нерви, корінці, сплетення) або ЦНС (задні роги і стовпи спинного мозку, стовбур, таламус, великі півкулі головного мозку); больові відчуття можуть виникати навіть за відсутності подразнень.

Важливу роль у формуванні нейропатичного болю відіграють ектопічна генерація імпульсів, периферична та центральна сенситизація, порушення гальмівної функції нейронів. Як наслідок розширюється рецепторне поле, збільшуються інтенсивність і тривалість відповіді на порогові подразники; через сенситизацію нейронів задніх рогів знижується больовий поріг, тож больові відчуття може спровокувати подразник, який у нормі біль не викликає (наприклад, легкий дотик).

Які ознаки притаманні нейропатичному болю?

Ознаки нейропатичного болю – спонтанна поява, гіпералгезія, алодинія. Характер болю різноманітний: тупий/ниющий/пронизуючий/колючий/пульсуючий/тиснучий; біль супроводжується «повзанням мурах», відчуттям холоду. Цікаво, що іноді больові відчуття зберігаються після зникнення/усунення первинного вогнища (зокрема, у випадку постгерпетичної невралгії).

Нейропатичний біль важко піддається лікуванню, не зникає після прийому анагетиків, НПЗЗ.

➔ Позитивні сенсорні симптоми:

- спонтанний біль (біль без будь-якого зовнішнього впливу, припустимо, увісні);

- алодинія (біль у відповідь на дотик, тепло, холод, рух тіла);
- гіпералгезія (підвищена чутливість до больових стимулів);
- дизестезії (неприємні відчуття, що не відповідають подразнику, який їх зумовив);
- парестезії (оніміння, «повзання мурах», поколювання – мимовільні або спровоковані).

➔ Негативні сенсорні симптоми:

- гіпестезія (зниження чутливості до дотику, тиску, холоду або тепла);
- гіпалгезія (зниження больової чутливості);
- аналгезія (повна відсутність больової чутливості).

Ноцицептивний чи нейропатичний біль: що допоможе в діагностиці?

Нейропатичний компонент болю спостерігається більш ніж у 30% пацієнтів із ХБ у спині. Для оцінки ймовірності нейропатичного болю використовують опитувальники ID Pain, NPQ, PainDETECT, Діагностичний опитувальник нейропатичного болю (DN4), Лідську шкалу нейропатичних симптомів (LANSS). ID Pain також може застосовуватися з метою скринінгу.

«Ми надаємо перевагу опитувальнику DN4. Він заповнюється лікарем, передбачає оцінку характеру болю, супутніх симптомів (поколювання, оніміння, свербіння), шкірної чутливості», – зауважив доповідач.

Гіпестезія при уколі та біль при дотику пензликом дозволяють відрізнити ноцицептивний біль від нейропатичного у 86% випадків.

Як лікувати?

Лікування нейропатичного болю передбачає міждисциплінарний підхід.

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP; 2007) рекомендує для фармакотерапії нейропатичного болю:

- як першу лінію – ліганди α₂-δ-субодиниці кальцієвих каналів (прегабалін, габапентин), трициклічні антидепресанти (ТЦА), селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (C133CH) і лідокаїн місцево;
- як другу лінію – опіоїдні анагетики або трамадол ізольовано або в комбінації з одним із препаратів першої лінії;
- як третю лінію – препарати, що містять карбамазепін, ламотриджин, окскарбазепін, топірамат, вальпроєву кислоту, бупропіон, циталопрам, мексикетин, антагоністи NMDA-рецепторів і капсаїцин місцево.

Рекомендації Європейської федерації неврологічних товариств із лікування центрального болю (2006) визначають як засоби першої лінії прегабалін, габапентин, амітриптилін, другої та третьої – канабіноїди, ламотриджин (особливо дієвий за наявності постінсультного болю). Мексикетин, опіоїди, вальпроат оцінюються як засоби зі слабким ефектом.

Канадське товариство з вивчення болю (2007) рекомендує застосовувати як першу лінію прегабалін, габапентин, ТЦА; як другу – C133CH і лідокаїн місцево; як третю – трамадол або опіоїд із контрольованим вивільненням; як четверту – канабіноїди, ламотриджин, метадон, топірамат, вальпроат, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інші конвульсанти й інші засоби. Препарати рекомендуються додавати поступово.

У разі класичного нейропатичного болю призначати НПЗЗ не доцільно.

За словами спікера, усунути периферичну сенситизацію, заблокувавши натрієві канали, допомагає використання пластирю з лідокаїном або примочок із лідокаїном і диметилсульфоксидом. На центральну сенситизацію впливають прегабалін, габапентин.

Умовно сферу дії препаратів можна описати так:

- порушення сприйняття – місцеві форми НПЗЗ, капсаїцин, місцеві анестетики;
- порушення передачі нервових імпульсів – системні НПЗЗ, опіати, антагоністи NMDA-рецепторів, антиконвульсанти;
- централізація/хронізація болю – системні НПЗЗ, опіати, антидепресанти, антиконвульсанти.

«Прегабалін ефективно усуває біль у поперековому відділі спини при прийомі як у монотерапії, так і в комбінації з НПЗЗ. Я в практиці використовую препарат Судорега (Dr. Reddy's), представлений у різних дозуваннях. Рекомендую розпочинати лікування з 1 капсули (75 мг) у вечірній час і наголошувати пацієнту на можливості супутніх явищ. Легка сонливість, запаморочення можуть зберігатися впродовж 3-4 днів. Максимальна добова доза препарату, яку я застосовую, – 450 мг (600 мг призначаю у виняткових випадках). У більшості пацієнтів досягти позитивного ефекту вдається при прийомі препарату Судорега в дозі 300 мг/добу. Якщо за такої тактики біль не зменшується, підвищувати дозу прегабаліну немає сенсу», – прокоментував професор М.М. Орос.

За наявності змішаного болю посилювати схему лікування спікер порадив вітамінами групи В: вони зменшують інтенсивність болю та дозволяють знизити дози інших застосовуваних препаратів. У разі гострого болю комбінація вітамінів групи В і диклофенаку виявилася значно ефективнішою щодо усунення болю порівняно з монотерапією диклофенаком. Подібні результати отримані й у дослідженні DOLOR (2009), де у пацієнтів із люмбаго порівнювали вплив комбінації диклофенаку й препарату Нейробіон (Dr. Reddy's) із монотерапією диклофенаком. Нейробіон (комплекс вітамінів B₁, B₆, B₁₂) суттєво зменшує ризик рецидиву болю.

**ХБ: страждає пацієнт,
а виснажується – лікар**

Професор М.М. Орос порівняв пацієнта з ХБ у спині з людиною, яка тоне. У такій ситуації фармакотерапія – це ніби тимчасовий «рятувальний круг», а психотерапія – «інструкція з плавання».



Детально психоемоційний аспект проблеми ХБ проаналізував **завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Націо-**

нального медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан під час захоплюючої доповіді «Пациент із ХБ та лікар, якого це все «дістало».

«У середньому протягом дня в людини виникає приблизно 6200 думок, серед яких із величезним відривом переважають негативні. Орієнтовно 450 із 500 думок мають негативне емоційне забарвлення і лише 50 – позитивне. За тривалістю емоцій ненависть, туга, смукт спостерігаються значно довше, ніж любов. А щоб психічний стан людини залишався хоча б на нейтральній позначці (на так званому емоційному нулі), на 1 негативну емоцію має припадати щонайменше 7 (!) позитивних. Ці цікаві наукові спостереження дозволяють краще зрозуміти біопсихосоціокультурну модель болю і те, чому в пацієнтів із ХБ не можна виокремлювати й діяти тільки на фізичну складову», – зауважив спікер.

Відповідно до біопсихосоціокультурної моделі, біль є не просто результатом пошкодження; він відображає безперервну двосторонню взаємодію біомедичних (локалізація, інтенсивність, тривалість болю), психологічних (тривога, депресія, установки, копінг-стратегії), соціокультурних (стать, вік, сімейний стан, соціальне й фінансове становище, особливості виховання, етнічна приналежність та ін.) факторів. Тому лікування повинно охоплювати і клінічні симптоми, і когнітивні/емоційні/поведінкові фактори, пов'язані з ХБ.

Предикторами ХБ визнані похилий вік; жіноча стать; низький рівень доходів; сімейний статус (самотні, розлучені, овдовілі); висока інтенсивність болю та наявність попереднього больового досвіду; афективні стани в разі виникнення гострого болю (тривога, депресія); зловживання алкоголем і ліками; рентні установки (бажання отримати компенсаційні виплати, наприклад оплату лікарняного листа, соціальну допомогу).

За наявності ХБС увага пацієнта по-
всючас прикута до болю; скарги на біль
мають постійний характер; пацієнт дра-
матизує больові відчуття й наочно їх де-
монструє («колекціонує» епізоди болю);
використовує велику кількість різнома-
нітних ліків; часто звертається за медич-
ною допомогою; потерпає від погіршення
сімейних стосунків.

«Біль – це не лише патофізіологічні реакції, це також емоційне опрацювання власної реакції на досвід життя з болем. Дані свідчать, що за наявності болю знижується активність префронтальної кори (ПФК), особливо передньої поясної звини. Тому слід не лише лікувати ХБ, а й формувати в пацієнта адекватний досвід подолання болю, наприклад, методом біологічного зворотного зв'язку або за допомогою фармакотерапії. У німецькому дослідженні G. Schweiger і співавт. застосування препарату Нейробіон у комплексному лікуванні пацієнтів із болем у спині допомогло суттєво знизити ризик рецидивів: 32 vs 60% у групі використання плацебо. Однак паралельно варто впливати

і на нейронні механізми, які активуються через фізичний біль, – нагадав професор О.С. Чабан. – Науковці довели, що біль й емпатія тісно пов'язані. Дані Домініка Мішковського з Університету Огайо (2019) свідчать: люди, які приймають знеболювальні препарати, менш чутливі до чужого душевного болю. Цікаво, що прояв емпатії лікаря при контакті з пацієнтами із ХБ полегшує їхній стан. Однак така жертвенна позиція із часом призводить до появи в лікаря синдрому емоційного вигорання (burnout). І тоді допомоги починають потребувати обоє: і фахівець, і пацієнт».

Рекомендації спікера щодо того, як нефармакологічними методами коригувати ХБ, узагальнені в таблиці.

«Чудовим аналгетиком за наявності ХБ є сміх. Але не у вигляді інтелігентної посмішки, стриманих жартів чи легкої іронії, а нестримний регіт, до спазмів і сліз», – навів думку професора Робіна Данбара з Оксфордського університету Олег Созонтович.

Гра на нервах, або Як не підлити бензину у вогонь

На переконання спікера, можна виділити кілька поширених психотипів пацієнтів, котрі страждають від ХБ, і саме на основі цього лікарю варто вибудовувати стратегію спілкування.

Тривожні пацієнти перебувають у постійних сумнівах, потребують підтримки й опіки. При контакті з такими хворими потрібно надавати переконливі аргументи; чітко оперувати даними наукових досліджень, лабораторних тестів; не пропонувати варіантів на вибір, а наполягати на обраній вами тактиці (певною мірою «підпорядковувати» пацієнтів, ставши для них «доктором Хаусом», який точно знає, що слід робити).

Якщо хворий постійно «відчуває» дискомфорт у різних органах, а після усунення болю в одному місці «знаходить» його в іншому, регулярно відвідує спеціалізовані медичні форуми, пильно вивчає інструкції до препаратів, медичні статті, найімовірніше, він відноситься до *іпохондричного* психотипу. Рецепт успіху під час роботи з такими пацієнтами – авторитарний стиль поведінки; аргументи, що базуються на даних параклінічних обстежень; призначення лише препаратів, які входять до протоколів.

Депресивних пацієнтів вирізняють повільний темп спілкування, часті паузи, меланхолічний настрій. У спілкуванні з такими хворими лікарю краще «загальмуватися», вести розмову спокійно, виважено, надати пацієнту та/або його родичам можливість занотовувати. Представники депресивного психотипу не реагують на жарти й підбадьорювання, навпаки, сприймають їх як особисті образи.

Гістріорні пацієнти схожі на акторів театру, вони із захопленням демонструють біль «на публіку», прагнуть авторитетних думок, долучення інших спеціалістів («А міг би мене оглянути ще й професор?»). Створити ефективний альянс із такими хворими вдається за допомогою захоплення, компліментів («Ви сьогодні прекрасно виглядаєте! Відчувається, що ліки допомагають, самопочуття покращилося»), проведення консиліумів, спільних консультацій із колегами.

Епілептоїдним пацієнтам притаманні надмірна деталізація подій; більша довіра до цифр, даних об'єктивних досліджень, ніж до рекомендацій лікаря. У бесіді неодмінно слід перерахувати побічні дії призначених ліків, розповісти про результати останніх клінічних досліджень.

Пацієнт щойно з'явився в кабінеті, а в повітрі вже «висить» напруга, звучать претензії й звинувачення, назріває конфлікт? Такий хворий належить до *агресивного* психотипу. При зустрічі з ним важливо пам'ятати, що агресія пацієнта сфокусована на хворобі, власній безпомічності, а не на вашій особистості.

Таблиця. Рекомендації щодо нейропсихологічної корекції відчуття болю		
Тип болю	Структури мозку, задіяні в опрацюванні болю	Психотехніки впливу, котрі мають доведену ефективність чи є перспективними
Катастрофізація болю в уяві пацієнта	Медіальна фронтальна та ПФК, передня поясна кора (ППК)	Когнітивне реконструювання (КР), когнітивно-поведінкова терапія (КПТ)
Залишковий біль	Соматосенсорна кора (S1), ППК	Гіпноз
Хронічний біль	Острівць, ППК, ПФК	Тренування релаксації
Фіброміалгія	ПФК, меншою мірою – острівць	Мотиваційне інтерв'ю
Будь-який органічний та неорганічний тип	ПФК	Плацебо-аналгезія
Синдром Дежеріна	Ядра таламуса	КР, КПТ
Фантомний біль	S1	Дзеркальна терапія, когнітивна терапія
Відчуття втрати контролю над болем (в пацієнта)	Права антеролатеральна ПФК	КР, тренування релаксації
Гострий біль	ПФК, ППК, S1	Тренування релаксації, когнітивна терапія
Біль психосоматичного механізму	ПФК, ППК, S1, S2	Мотиваційне інтерв'ю, КПТ, тілесно-орієнтована терапія
Біль при тривожно-депресивних розладах	Верхня лобна звивина, інсулярна кора, ПФК	КПТ
Сугестивний біль	ПФК, ППК, S1	Сугестивна терапія, каузальна терапія, гіпноз, плацебо-аналгезія
Конверсійний біль	ПФК, лімбічна система	Гіпноз, сугестивна терапія, мотиваційне інтерв'ю, плацебо-аналгезія
Симулятивний біль	ПФК	Плацебо-аналгезія, мотиваційне інтерв'ю, стресспсихокорекція
Дисимулятивний біль	ПФК	Мотиваційне інтерв'ю

та професійній кваліфікації. Найкраща тактика – «перемкнути» співрозмовника на суть проблеми, продемонструвати, що ви хочете стати його союзником у боротьбі з хворобою.

«Дам пораду, яка, на перший погляд, виглядає досить смішно, проте допомагає

Друга зустріч слухачів проекту NEYROSFERA – «Шлях пацієнта з болем у спині: від сімейного лікаря до невролога. Діагностика, тактика лікування, типові помилки, клінічні розбори» – відбулася 3 грудня.

Долучайтесь до проекту та слідкуйте за нашими подальшими публікаціями!

Підготувала **Олександра Марченко**

3y

СВІТОВИЙ ЛІДЕР
серед комплексів вітамінів
групи В*



**Оригінальний
препарат
з 1962 року****

[illegible]

Проміжний матеріал для спеціаліста в області охорони здоров'я, тів якого вказано вище (на вклейці) та призначений для розповсюдження на спеціалізованих закладах на медичну тематику, з таким на висотах медичних представників до соз. Перед призначенням ознайомтесь з повним текстом інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Якщо ви не є спеціалістом в області охорони здоров'я і даний матеріал потрапив до Вас помилково, будь ласка, знищте його).

Сучасні підходи до діагностики та лікування болю

За матеріалами наукової онлайн-конференції «Біль: сучасні підходи до діагностики та лікування», 25 листопада

Широкий спектр питань, пов'язаних зі специфікою ведення больового синдрому в клінічній практиці різних медичних спеціальностей, було розглянуто в рамках наукової онлайн-конференції «Біль: сучасні підходи до діагностики та лікування», що відбулася 25 листопада.



У вступному слові директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Тодуров зауважив, що близько 70% усіх відомих захворювань супроводжуються болем. Від больового синдрому тої чи іншої етіології страждає кожна п'ята людина працездатного віку. Поширеність

хронічного болю у загальносвітовій популяції за даними різних авторів становить 2-50%. Незважаючи на це, до 75% хворих з болем не звертаються до лікаря.

Проблема болю з давніх часів турбувала людство, тому філософи та науковці різного профілю створювали власні теорії болю та вивчали перебіг больових синдромів. Відносно недавно сформувалися поняття гострого та хронічного, фізіологічного та патологічного болю. Патологічний біль втрачає корисний адаптивний характер і стає своєрідним окремим захворюванням. Проблема болю є мультидисциплінарною, що обґрунтовує доцільність багатогранного підходу до діагностики та лікування.



Заступник директора з наукової роботи ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», доктор медичних наук Олександр Васильович Перехрестенко у своєму виступі охарактеризував контроль болю в абдомінальній хірургії з позиції ERAS. Протягом останнього часу все більшого поширення набуває амбулаторна хірургія і хірургія од-

ного дня. У наш час останнє поняття стосується не лише дрібних втручань на кшталт видалення врослої нігтьової пластини, але й великих абдомінальних операцій. У хірургії одного дня застосовуються протоколи прискореного післяопераційного відновлення (enhanced recovery after surgery, ERAS), що дозволяє оптимізувати витрати на лікування та мінімізувати час перебування пацієнта у медичному закладі. ERAS – це система мультимодального інтегрованого ведення хворого, яка має на меті зниження періопераційного стресу, прискорення фізичної та психічної реабілітації, зменшення тривалості госпіталізації. Слід зауважити, що заходи ERAS є цілісною системою, які повинні використовуватися разом.

У системі ERAS вагоме значення належить контролю болю та концепції мультимодальної аналгезії (ММА). Працювати з больовим синдромом слід розпочинати ще в передопераційному періоді. Важливою складовою даного етапу є роз'яснення пацієнту особливостей операції, анестезії та знеболення. Для спілкування з хворим доцільно використовувати візуальну аналогову шкалу (ВАШ) болю, яка дозволяє стандартизувати відчуття пацієнта. Вважається, що при оцінці 0-4 бали за ВАШ аналгезія є достатньою, при оцінці 5 балів потрібна додаткова аналгезія, а при оцінці 6-10 балів слід розглянути питання про доцільність призначення опіоїдів. Якщо больовий синдром контролюється погано, варто задуматись також про можливі ускладнення операції.

На сьогодні хірургія пережила своєрідну лапароскопічну революцію, яка завершилась мініінвазивною ерою. Лапароскопічна операція – це не просто проведення втручання через кілька маленьких розрізів, це окрема технологія або навіть сукупність технологій, що продовжують розвиватися. Із часом розміри портів зменшуються (мінілапароскопія), впроваджується однопортова лапароскопія, а інструментарій удосконалюється, що дозволяє зменшити травматизацію під час операції. На 28-й день після проведення мінілапароскопічного втручання біль

відзначають 10% пацієнтів, а після проведення традиційного лапароскопічного втручання – 24% (Novitsky Y.W. et al., 2005).

В інтраопераційному періоді доцільно використовувати якомога менше опіоїдів, оскільки в разі призначення великої їхньої кількості необхідно буде застосовувати їх і після операції.

Концепція ММА включає превентивну аналгезію, призначення системних аналгетиків (опіоїди, нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП, парацетамол, NMDA-антагоністи, габапентиніди, кортикостероїди) та регіонарну анестезію (епідуральну анестезію, регіонарні блокади передньої черевної стінки, введення місцевих анестетиків). Блок поперечного м'яза живота (transversus abdominis plane block, TAP-блок) виконується під ультразвуковим контролем.

Протягом останнього часу змінилися погляди на встановлення дренажів. Концепція ERAS виступає за відсутність дренування черевної порожнини. У багатьох дослідженнях показано, що відсутність дренування супроводжується зменшенням вираженості больового синдрому та, відповідно, потреби в аналгетиках. Часто хірурги за звичкою орієнтуються на кількість та характер рідини, що відділяється дренажем, однак сухий дренаж не завжди є свідченням хорошого перебігу післяопераційного процесу. За даними великої бази даних MBSAQIP (n=142 631) встановлення дренажу асоціюється з підвищенням ризику розвитку протікання анастомозу на 30%, необхідності повторних операцій – на 17% та смертності на 19%. Отже, рутинне встановлення дренажу недоцільне. Варто сформулювати у кожній окремій клініці власні протоколи з переліченням показань до встановлення дренажів. За наявності обґрунтованої потреби у дренуванні встановлюється дренаж мінімального діаметра на мінімально можливий термін.

Аналогічна дискусія має місце щодо назогастральної інтубації. Рутинна інтубація не дає жодних переваг, а лише збільшує дискомфорт та частоту деяких ускладнень. Потенційним тяжким ускладненням введення зонду в тонкий кишечник є множинна перфорація.

Критеріями виписки хворого після операції є можливість ефективного контролю болю за допомогою пероральних аналгетиків, нормальна переносимість рідкої їжі, можливість вживання рідини (не менше 1 л на добу), відновлення нормальної рухової активності (до догоспітального рівня), наявність дорослого члена сім'ї, який допоможе у догляді, знання та розуміння хворим симптомів «червоних прапорців» та алгоритмів дій у таких випадках.



Проблему хронічного тазового болю (ХТБ) у практиці гінеколога у своїй доповіді охарактеризувала **головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталія Василівна Косей.**

За визначенням, біль являє собою неприємне сенсорне і емоційне переживання, пов'язане з дійсним або потенційним ушкодженням тканин, або таке, що описується в термінах такого ушкодження. Біль можна поділити на ноцицептивний, невропатичний, психогенний та змішаний. Гострий біль триває до 6 міс, є переважно ноцицептивним і відповідає на аналгетики. Натомість хронічний біль триває довше 6 міс, зазвичай є нейропатичним, має повільно прогресуючий характер. Відповідь на аналгетики при нейропатичному болю дуже слабка або відсутня.

Що стосується ХТБ, даний стан є причиною кожного десятого звернення до гінеколога. Алгоритм діагностики ХТБ передбачає ретельний збір анамнезу та фізикальний

огляд. Якщо при цьому виявляють ознаки певного специфічного захворювання, слід розпочинати лікування. Якщо ж ні, встановлюють діагноз синдрому тазового болю з виявленням органоспецифічних симптомів. Останні можуть належати до різних областей медицини: урології, гінекології, гастроентерології, неврології, сексології тощо. Так, з боку шлунково-кишкового тракту ХТБ можуть спричиняти ціліакія, коліт, рак товстого кишечника, запальні захворювання товстого кишечника, синдром подразненого кишечника; з боку репродуктивних органів – спайки, аденоміоз, кісти придатків, хронічний ендометрит, дисменорея, ендометріоз, злоякісні пухлини, лейоміома матки; з боку опорно-рухового апарату – дегенеративні захворювання хребта, фіброміалгії, міофасціальний больовий синдром, переломи; з боку сечової системи – пухлини сечового міхура, хронічні інфекції сечових шляхів, цистити, сечокам'яна хвороба. Психологічними та неврологічними підґрунтями можуть виступати черевна епілепсія, черевна мігрень, депресія, порушення сну тощо. Ключ до розуміння етіології болю можна отримати, задаючи питання стосовно факторів, які провокують або посилюють біль. Під час проведення фізикального обстеження слід оглянути живіт і таз на предмет тригерних точок, післяопераційних рубців, виділень з піхви, збільшення матки. Одноразове обстеження тазу та живота за допомогою кінчика вказівного пальця домінуючої руки може бути корисним для виявлення підвищеної чутливості очеревини. Зовнішні статеві органи слід обстежити на предмет ознак інфекції, запальних процесів, малігнізації.

Найчастішими причинами ХТБ (33%) є ендометріоз та аденоміоз. У 35% точну причину виявити не вдається. Типовими симптомами ендометріозу виступають дисменорея, передменструальний біль, диспареунія, розлитий ХТБ. Слід зауважити, що вираженість болю при ендометріозі не корелює з розмірами та кількістю гетеротопій. Постановка діагнозу лише на основі симптомів утруднена, оскільки схожі симптоми може мати низка інших хвороб. За наявності ХТБ та безпліддя слід обов'язково виключати діагноз ендометріозу. Слід враховувати його також у жінок репродуктивного віку з негінекологічними періодичними симптомами (дисхезія, дизурія, гематурія, ректальна кровотеча, біль у плечі). Відповідно до сучасних підходів, першою лінією лікування ендометріозу є медикаментозна терапія, яка призводить до регресії старих вогнищ та профілактики виникнення нових. Методами хірургічного лікування ендометріозу є видалення вогнищ, роз'єднання злук, сальпінгооваріолізис, видалення парієтальної очеревини позаматкового простору, крижово-маткових зв'язок. При ендометріозі з больовим синдромом рекомендується призначення медроксипрогестерону ацетату, дієногесту або норетистерону ацетату. Можливе також застосування внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом. Якщо ефект від монотерапії відсутній, у поєднанні з комбінованими оральними контрацептивами, прогестинами або агоністами гонадотропін-рилізінг-гормона призначають інгібітори ароматази.

Відповідно до вітчизняного протоколу, лікування больового синдрому у пацієнток з генітальним ендометріозом призначає сімейний лікар, який передусім повинен надати рекомендації стосовно способу життя, особливостей харчування та фізичних навантажень, а за неефективності цих заходів – призначити фармакотерапію (НПЗП, аналгетики, седативні засоби).

Ще одна часта причина ХТБ – запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ). До мінімальних діагностичних критеріїв ЗЗОМТ належать больючість при пальпації нижніх відділів живота, придатків матки, зміщення шийки матки. Додатковими критеріями виступають підвищення температури тіла, С-реактивного білка, патологічні виділення з шийки матки або піхви, лабораторне підтвердження інфекції, а достовірними – виявлення тубооваріальних утворів при проведенні візуалізаційних досліджень, лапароскопічні ознаки. На даний момент рекомендовано емпіричне лікування ЗЗОМТ з відповідною аналгезією. Внутрішньовенна терапія рекомендується для пацієнток з клінічно тяжкою хворобою, наприклад, за наявності лихоманки >38 °С, клінічних ознак тубооваріального абсцесу, пельвіоперитоніту.

Вульводинія як причина ХТБ може бути наслідком ураження гілок різних нервів (nervus pudendus, nervus

НЕОСПАСТИЛ®

НЕОСПАСІННЯ

від сильного спазму та болю*

ЄДИНА ТА УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ
кеторолаку та 2-х засобів
із спазмолітичним ефектом на
фармацевтичному ринку України¹



- Доведена **висока ефективність** в лікуванні ниркової кольки²
- Тривалість аналгетичної дії **до 12 годин**³
- Вплив на біль та спазм **в одній ампулі**⁴

Склад діючих речовин: в 1 ампулі міститься кеторолак трометамін 30 мг, пітофенону гідрохлорид 10 мг, феніпверіну бромід 0,1 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій; **Фармакотерапевтична група.** Спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками. Код АТХ A03D A02. **Показання.** Для короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому: при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів (ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка і кишечника, спастична дискесія жовчних шляхів); як допоміжний засіб для послаблення вісцерального болю після діагностичних процедур. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кеторолаку, феніпверіну, пітофенону або до будь-якого компонента лікарського засобу; активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі; бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій); бронхіальна астма в анамнезі; повний або частковий синдром носових поліпів, ангіоневротичний набряк або бронхоспазм; не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання, маніпуляцій на коронарних судинах; не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком кровотечиливо або неповної зупинки кровотечі, та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи варфарин або гепарин в низьких дозах (2500-5000 одиниць кожні 12 годин); тяжка серцева недостатність; тяжка печінкова недостатність; помірна/тяжка ниркова недостатність (концентрація креатиніну в сироватці крові більше 180 мкмоль/л); підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові, високий ризик кровотечі; одночасне лікування ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, пентоксифіном, пробеніцидом або соліми літій; гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності; наявність зменшення об'єму рідини; перемиї та пологів; аденома передміхурової залози II-III ступеня; атонія жовчного і сечового міхура; тахіаритмії; колатотійний стан; закритокутова глаукома; нерозкладність шлунково-кишкового тракту і мегаколон; протипоказанне епідуральне або інтратекальне введення лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Неоспастил® становить 1 мл – 2 мл (15-30 мг в перерахунку на кеторолак трометамін) кожні 8 годин. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, відчуття дискомфорту в животі, відчуття переповнення шлунка, нудота, диспепсія, зміна відчуття смаку, анорексія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, діарея, рідше – метеоризм, відрижка, блювання, запор, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту, ноді летальні (особливо у пацієнтів похилого віку), блювання кров'ю, гастрит, пептична виразка, панкреатит, мелена, кровотеча з прямої кишки, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту. З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко порушення функції печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаміназ. З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, слабкість, дратівливість, відчуття сухості в роті, підвищене відчуття спраги, нервозність, нерішчливість, сплутаність свідомості, парестезії, функціональні порушення, незвичайні сновидіння, депресія, сонливість, порушення сну, безсоння, порушення концентрації уваги, ейфорія, гіперактивність, галюцинації, маразм, гіперкінетиз, збудливість, судороги, психотичні реакції, патологічні думки, асептичний менингіт (з відповідним симптоматикою), ригідність м'язів потилиці, відчуття тривоги, вертго, дезорієнтація, розлади мислення. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2°C до 8°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18292/01/01

1. За даними державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 р. 2. За результатами клінічного дослідження Неоспастил® data on file. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил. 4. Мається на увазі аналізуюча дія кеторолаку трометаміну та спазмолітичної дії пітофенону гідрохлориду та феніпверіну броміду. *Мається на увазі лікування короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів: ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка і кишечника, спастична дискесія жовчних шляхів.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил®

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



Сучасні підходи до діагностики та лікування болю

За матеріалами наукової онлайн-конференції
«Біль: сучасні підходи до діагностики та лікування», 25 листопада

Продовження. Початок на стор. 52.



Нові можливості лікування гострого болю в пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) охарактеризувала у своєму виступі **завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини Дніпропетровської медичної академії, доктор медичних наук, професор Олена Юрївна Сорокіна**.

Біль – одна з найчастіших проблем пацієнтів, що надходять до ВІТ. Неадекватне знеболення може призвести до порушення загоєння ран, інфекцій, збільшення тривалості штучної вентиляції легень та подовження стаціонарного лікування. До 44% пацієнтів, що підлягали лікуванню у ВІТ, відзначають хронічний біль після виписки з лікарні. Належне лікування больового синдрому дозволяє зменшити ймовірність хронізації болю та розвитку інших несприятливих наслідків.

Диференційована терапія, що ґрунтується на патогенетичних особливостях розвитку больового синдрому, дозволяє ефективно усувати біль, мінімізувати ймовірність розвитку побічних реакцій, знижувати ймовірність подовження післяопераційного больового синдрому.

Різні чинники періопераційного стресу (тривога, голодування, зневоднення, хірургічна травма, викид прозапальних медіаторів, інфекція) здатні викликати та модулювати реакцію на стрес протягом періопераційного періоду, посилюючи післяопераційний біль. Своєю чергою, біль викликає низку несприятливих системних реакцій організму, серед яких підвищена потреба міокарду в кисні, гіпервентиляція, погіршення моторики травного тракту, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гіперглікемія, посилення катаболізму, гіперкоагуляція та дисфункція тромбоцитів, депресія, психоз, тривога, розлади сну, серотонінергічний дисбаланс, гальмування імунomodуляції.

Оцінка болю у ВІТ повинна передбачати визначення основних характеристик болю: локалізації, типу, інтенсивності та факторів загострення і полегшення. Ноцицептивний біль виникає в результаті стимуляції поверхневих чи глибоких больових рецепторів, обумовленої травмою чи запаленням. Ноцицептивний біль включає поверхневий та глибокий соматичний, а також вісцеральний. Своєю чергою, нейропатичний біль виникає при пошкодженні нервових волокон внаслідок дисфункції самої нервової клітини або її аксона внаслідок компресії, запалення, травм, метаболічних розладів чи дегенеративних змін. Коли патологічне вогнище знаходиться в центральній нервовій системі, викликаний ним біль називається центральним нейропатичним болем. Окреме значення у перебігу больових синдромів має гіпералгезія, яка поділяється на первинну та вторинну. Первинна гіпералгезія полягає у тому, що викид медіаторів запалення сенситизує первинні аферентні ноцицепторні нейрони, що відповідають за посилення больових відчуттів та чутливості у пошкодженій зоні. Вторинна гіпералгезія є наслідком змін у задніх рогах спинного мозку.

Одним із способів подолати біль у пацієнта хірургічного профілю, зокрема пацієнта ВІТ, є застосування fast-track хірургії. Дане поняття характеризує систему поглибленої підготовки пацієнта в передопераційному періоді у сполученні з системою активної післяопераційної реабілітації. До складу мультимодальної fast-track програми входять передопераційне інформування пацієнта, ММА, мінімально інвазивні способи оперативного втручання, активне післяопераційне відновлення. Оптимальна аналгезія повинна оптимізувати комфорт пацієнта за рахунок зменшення інтенсивності болю, а також сприяти відновленню фізіологічних функцій (робота кишечника, мобілізація, сон) на тлі мінімізації побічних ефектів анагетиків. З цієї метою повинна застосовуватися ММА. Наріжними каменями останньої є застосування низьких доз препаратів для оптимізації співвідношення користь/ризик, призначення медикаментів різноспрямованої дії з метою досягнення максимальної ефективності на тлі мінімальної кількості побічних явищ. У зв'язку з наявністю великої кількості побічних ефектів рекомендовано обмежити застосування опіоїдів.

Слід пам'ятати, що в деяких випадках біль можна зняти за допомогою зміни положення тіла, фіксації кінцівки, видалення ендотрахеальної трубки, регіонарної аналгезії.

НПЗП увійшли в арсенал мультимодальних технік як патогенетично доцільні засоби. Доповнення опіоїдної терапії НПЗП дозволяє зменшити використання опіоїдів та, відповідно, спричинених ними нудоти, блювання та седації. Кандидатами для призначення НПЗП у ВІТ є пацієнти, які не приймають інших нефротоксичних препаратів, мають стабільну хорошу функцію нирок, є гемодинамічно стабільними і не мають порушень перфузії, не мають цирозу печінки, запальних захворювань кишечника, виразкових уражень травного тракту, активних кровотеч або коагулопатій.



Завідувач гастроентерологічного відділення, науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних технологій НАМН» України Олена Михайлівна Бака у своєму виступі описала функціональні порушення жовчовивідних шляхів та їх корекцію. Дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) являють собою

захворювання функціональної природи, зумовлені порушеннями моторики (розвиток спазму біліарних сфінктерів та порушення відтоку жовчі) та підвищенням вісцеральної чутливості, тобто, чутливості стінок жовчних шляхів. При цьому структурна (органічна) патологія, наприклад, холестистит або конкременти, не виявляється. Відповідно до Римських критеріїв-IV, до розладів з боку жовчного міхура та сфінктера Одді (СО) належать біліарний біль та функціональний панкреатичний розлад СО.

Причинами ДЖВШ можуть виступати психогенні та генетичні чинники, гормональні впливи, систематичні порушення режиму харчування, різні інтоксикації та інфекції, вегетативні дистонії, алергічні реакції, порушення продукції холецистокініну. Дисфункціональні зміни біліарної системи можуть завершуватися безкаменевим холециститом, а згодом і жовчнокам'яною хворобою. Біліарний сладж може супроводжувати будь-яку стадію даного процесу. Діагностичні критерії біліарного болю, пов'язаного з ДЖВШ, включають наявність епізодів болю в епігастральній ділянці та/або у правому квадранті живота у поєднанні з усіма нижче наведеними ознаками: тривалість болю 30 хв і більше, постійний рівень болю під час нападу, рецидивування симптомів з різними інтервалами (не обов'язково щодня), інтенсивний сильний біль, що може порушувати повсякденну активність і спричинити госпіталізацію до відділення невідкладної допомоги, відсутність зменшення болю після дефекації, прийому антацидів або інгібіторів протонної помпи. Сполучення больового синдрому з нудотою або блюванням, іррадіацією в спину та/або праву підлопаткову ділянку, виникнення в нічні години підтверджують діагноз біліарного болю.

Частота біліарного болю за відсутності жовчних каменів у чоловіків становить 2,4-7,6%, у жінок – 20,7%. Подібний біль є діагностичним критерієм функціонального розладу жовчного міхура.

При ДЖВШ за гіпокінетичним типом біль не має характеру нападів, має тупий, ниючий, розлитий, неінтенсивний, виникає вночі або при тривалих перервах між прийомами їжі, часто супроводжується нудотою, гіркотою в роті, зниженням апетиту, нестійкими випороженнями, здуттям живота. ДЖВШ за гіперкінетичним типом супроводжується болем після хвилювань, рідше – після харчової провокації та фізичного навантаження, проходить самостійно після накладання тепла на праве під掖ер'я або прийому спазмолітиків, часто асоціюється з неприємними відчуттями в ділянці серця, тахі- чи брадикардією.

Діагностика захворювань біліарного тракту включає проведення функціональних проб печінки, визначення панкреатичних ферментів у крові та сечі, ультразвукове дослідження (УЗД), фіброезофагогастроудоденоскопію, динамічне та ендоскопічне УЗД, гепатобілісцинтиграфію, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію з манометрією СО.

Основні принципи лікування ДЖВШ включають дієтичне харчування, нормалізацію режиму дня, сну, відпочинку, медикаментозну терапію, фізіотерапію, хірургічне лікування, за потреби – консультацію психотерапевта.

Медикаментозне лікування може включати спазмолітики, урсодезоксихолову кислоту, анагетики, антидепресанти.

Неоспастил® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) являє собою фіксовану комбінацію трьох діючих речовин: НПЗП та двох спазмолітиків: міотропного та холіноблокуючого. Після внутрішньом'язового введення **Неоспастилу** анагезуюча дія розвивається через 30 хв, а максимального рівня знеболення досягає через 1-2 години. Середня тривалість знеболення складає 10-12 годин. Вищезгаданий трьохкомпонентний препарат **Неоспастил®** перевищує ефективність монотерапії кеторолаком: за даними опорного дослідження, у групі **Неоспастилу** частка пацієнтів, які досягли зниження інтенсивності болю від високої/помірної до низької впродовж 2 днів, складала 87,7%, а в групі монотерапії кеторолаком – 72,3%. Ще більш виражена відмінність була зафіксована при порівнянні **Неоспастилу** з комбінацією метамізолу натрію, пітофенону та фенпіверинію: 79,4% проти 42,4%.

Доповідь лікаря-уролога ДНУ «Центр інноваційних технологій НАН України» **Вікторії Олександрівни Посад** стосувалася больового синдрому в урології. За визначенням, больовий синдром в урології – це клінічний прояв широкого спектру захворювань органів сечової системи у жінок та сечостатевої системи у чоловіків, а також наслідок різних діагностичних і лікувальних маніпуляцій, у тому числі, хірургічних втручань. Даний больовий синдром можна поділити на біль в поперековій ділянці (ниркова колька, пієлонефрит), у надлобковій ділянці (цистит, простатит, сечокам'яна хвороба, наявність постійного катетера Фолея чи сечовідного стенту), у калитці (епідидиміт, орхіт, перекрут яєчка, варикоцеле), у статевому члені (хвороба Пейроні, уретрит, стриктура уретри, сечокам'яна хвороба).

Причиною ниркової коліки є пасаж сформованого у нирці каменю вниз по сстраховоду. Біль починається раптово та має характер коліки (хвилюподібне посилення та послаблення інтенсивності болю). Патогенез гострого болю при нирковій кольці включає пошкодження тканин, вивільнення арахідонової кислоти, синтез простагландинів, активацію ноцицепторів, первинну гіпералгезію. Перша допомога пацієнту з нирковою колькою може включати призначення НПЗП, наркотичних анагетиків, комбіновану анагезію (**Неоспастил®**, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), десмопресин, інгібітори кальцієвих каналів (ніфедипін), інгібітори фосфодіестерази-5 (тадалафіл), дренажування верхніх сечовивідних шляхів. Перелічені препарати та методи, окрім наркотичних анагетиків, можуть також застосовуватися у профілактиці рецидивуючої ниркової коліки.

Причинами болю у сечовому міхурі можуть виступати гостра затримка сечі, тампонада сечового міхура, бактеріальний цистит, катетер-індукований дискомфорт. Для лікування застосовуються НПЗП, комбінована терапія (**Неоспастил®**), антихолінергічні препарати (соліфенацин, толтеродин, оксibuтинін), наркотичні анагетики (трамадол, кетамін). Якщо біль зумовлений нейропатичним компонентом при тривалій наявності катетера, можуть додаватися також протиепілептичні засоби (габапентин, прегабалін). Якщо ж причиною болю є наявність сечовідного стенту, призначають α-блокатори, антихолінергічні препарати, НПЗП, комбіновану терапію (**Неоспастил®**), а також застосовуються стенти з покриттям кеторолаком.

Знеболювання при біопсії простати може включати перипростатичну блокаду, блокаду тазового сплетіння, комбіновану терапію (**Неоспастил®**), наркотичні анагетики, внутрішньопростатичну місцеву анестезію, а лікування болю при захворюваннях яєчка та придатків яєчка – антибіотикотерапію, НПЗП, блокаду сім'яного канатика, оперативне лікування (за показаннями). При поствазектомічному больовому синдромі можуть призначатися НПЗП, трициклічні антидепресанти (амітриптилін), протисудомні препарати (габапентин, прегабалін), блокада сім'яного канатика, мікрохірургічна денервація.

Ефективна боротьба з больовим синдромом є одним із головних напрямів у лікуванні хворих зі різноманітними патологічними станами, що потребують як консервативного, так і інвазивного лікування. Успішна анагезія зменшує кількість ускладнень та прискорює одужання хворих. сьогодні час лікар має великий арсенал медикаментозних засобів, які дозволяють забезпечити високоефективне знеболення та втілити у лікування своїх пацієнтів сучасні підходи медицини.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Менеджмент системного червоного вовчака — 2020: сучасний погляд на проблеми

28-30 жовтня Всеукраїнська асоціація ревматологів України провела науково-практичну онлайн-конференцію «Інноваційні технології в ревматології: основні напрями імплементації». Серед великої кількості доповідей, присвячених проблемним питанням ревматологічних захворювань, значну увагу було приділено системному червоному вовчаку (СЧВ). Незважаючи на суттєвий прогрес у терапії цього захворювання, залишається чимало невирішених питань, які стосуються, зокрема, його вчасної діагностики, визначення активності процесу, що створює значні перепони в обранні схем лікування. Які кроки робляться в цьому напрямі розповів завідувач відділення ревматології Запорізької обласної клінічної лікарні, доктор медичних наук, професор Дмитро Геннадійович Рекалов.



Д.Г. Рекалов

Доповідач нагадав, що СЧВ є автоімунним захворюванням невідомої етіології, яке характеризується гіперпродукцією органно-неспецифічних антитіл до різних компонентів клітинного ядра з розвитком імунозапального ушкодження тканин і внутрішніх органів.

СЧВ тривалий час вважали рідкісним захворюванням, але результати останніх досліджень свідчать, що це не так. Існує загальносвітова тенденція до збільшення як поширеності, так і захворюваності на СЧВ. Упродовж останніх десятиліть відзначається збільшення кількості нових випадків майже втричі. Можливо, це пов'язано насамперед із кращим розпізнаванням легких форм захворювання. За оцінками експертів, поширеність СЧВ складає 30-50 на 100 тис., а це приблизно 500 тис. пацієнтів в Європі та 250 тис. у США.

У середньому співвідношення частоти СЧВ у жінок і чоловіків становить 9:1. Вік початку захворювання, клінічні прояви, коморбідність та його перебіг значно різняться в пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Пацієнти чоловічої статі мають більш раптовий початок і тяжчі прояви захворювання через нефрит і серозит.

СЧВ може проявитися в будь-якому віці; має тенденцію дебютувати в чоловіків у більш пізньому віці (з 5-го по 7-ме десятиліття життя) порівняно із жінками (з 3-го по 5-те десятиліття). У багатьох дослідженнях середній вік початку СЧВ становить 35-45 років.

Етіологія СЧВ

На сьогодні етіологія СЧВ залишається остаточно нез'ясованою, що зумовлює певні труднощі діагностики та лікування. Відповідно до існуючої парадигми, тригерами СЧВ можуть бути генетична схильність пацієнта та вплив певних факторів ризику навколишнього середовища (вплив ультрафіолету, статевих гормонів, мікробіому, патогенів, токсинів тощо).

Подальший прогрес у дослідженні етіології СЧВ пов'язують саме з вивченням генетичних особливостей пацієнтів. Науковці сподіваються, що саме такий підхід дозволить оцінити ризик маніфестації та прогноз захворювання. Наразі відомо досить багато генів, з якими пов'язують розвиток СЧВ. Однак тут не все так однозначно, як у випадку серонегативних спондилоартропатій, коли виявлення алелі 27 локусу В головного комплексу гістосумісності людини (HLA-B27 антигена) чітко пов'язують з розвитком саме цієї патології. Єдиного гена, асоційованого з усіма випадками СЧВ, наразі не виявлено. Так, носійство HLA-DR2 або HLA-DR3 незалежно підвищує ризик розвитку СЧВ у 2-3 рази, а наявність гаплотипів A1, B8, DR3 визначає 10-кратне підвищення ризику у представників європейської раси.

Патогенез СЧВ

Патогенез СЧВ охоплює взаємодію генетичних й епігенетичних факторів, тригерів довкілля та імунологічні порушення. Ключовою ланкою патогенезу СЧВ є генетично детерміновані чи індуковані дефекти апоптозу, що сприяють вивільненню нуклеосом із клітин, персистуванню і експансії автореактивних клонів Т- і В-клітин, що

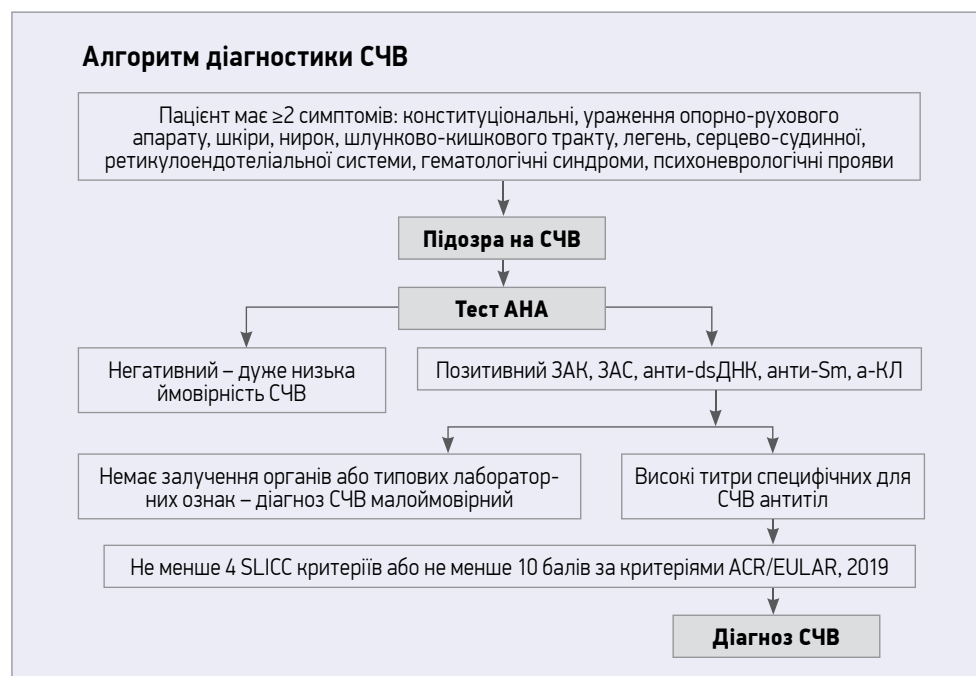


Рис. Алгоритм діагностики СЧВ

Примітки: *анти-Sm – антитіла до антигена Smith; **а-КЛ – антитіла до кардіоліпіну.

спричиняє формування Т-залежної імунної відповіді на автоантигени. Фундаментальне порушення в імунній системі в осіб із СЧВ на сьогодні – генетично зумовлений дефект апоптозу автореактивних клонів Т- і В-клітин, наслідком якого є В-клітинна гіперреактивність й антигенспецифічна Т-залежна стимуляція синтезу автоантитіл. Ці автоантитіла – діагностичний серологічний біомаркер захворювання, а їх відкладання в органах-мішенях (поряд з імунними комплексами) лежить в основі системного запалення, що зумовлює тяжке, незворотнє ушкодження внутрішніх органів при СЧВ.

Особливості діагностики СЧВ

При СЧВ до патологічного процесу може залучатися будь-який орган або система. Не всі прояви/симптоми з'являються одночасно; іноді між ними може існувати часовий інтервал у кілька місяців або навіть років. Темп прогресування вовчака та поява нових симптомів можуть значно варіювати. У більшості пацієнтів найбільш ранніми скаргами є загальні конституційні симптоми (особливо втома / немотивована слабкість), ураження слизових оболонок, шкіри (в т.ч. фотосенсибілізація) та скелетно-м'язової системи. Для СЧВ не існує будь-якої конкретної комбінації симптомів, проте необхідно пам'ятати, що СЧВ – це насамперед комбінація симптомів! Одночасне ураження опорно-рухового апарату (артралгії/артрит), зміни шкіри та втома можуть бути дебютними симптомами СЧВ, тому всіх пацієнтів зі схожим симптомокомплексом необхідно тестувати на можливе захворювання.

Діагностика СЧВ розпочинається за наявності високого індексу підозр. У клінічній практиці рекомендується використовувати класифікаційні критерії СЧВ: SLICC 2012 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), об'єднані критерії EULAR/ACR 2019 (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology).

У системі SLICC пацієнт повинен відповідати як мінімум 4 критеріям, включаючи щонайменше 1 клінічний критерій

і 1 імунологічний; або в пацієнта має бути підтверджений біопсією вовчаковий нефрит і підвищені рівні антиядерних антитіл (АНА) чи анти-dsДНК (антитіла до нативної двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти). Критерії SLICC мають високу чутливість (97%), але низьку специфічність (84%). Саме тому в 2019 році ACR спільно з EULAR запропонували оновлені класифікаційні критерії для СЧВ. Згідно з оновленими даними, запропоновано 23 діагностичні критерії, які дозволяють верифікувати діагноз за наявності у хворого ≥ 10 балів зі специфічністю 93,4% та чутливістю 96,1%.

Для діагностики СЧВ і визначення активності захворювання рекомендується всім пацієнтам (без винятку) проводити аналіз крові на наявність АНА, анти-dsДНК, антитіл до ядерного антигена Сміта (анти-Sm), загальної гемолітичної активності комплексу та його окремих компонентів (C3 і C4). Ці показники входять до низки класифікаційних критеріїв СЧВ і можуть вказувати на ступінь активності хвороби. Алгоритм діагностики СЧВ представлено на рисунку.

Визначення активності СЧВ

Після верифікації діагнозу необхідно визначити активність хвороби. У зв'язку з широкою різноманітністю проявів уражень різних органів і систем активність перебігу СЧВ визначити досить складно. Із цією метою можуть бути використані всебічні індекси (наприклад, індекс BILAG), проте вони досить складні в рутинній практиці та потребують для їх визначення досить великого проміжку часу.

На думку доповідача, зручнішими у практичному використанні є загальні індекси, наприклад, SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Утім, така оцінка може бути суб'єктивною, оскільки коректна верифікація симптоматики СЧВ потребує певних знань та навичок. У національних клінічних настановах рекомендується використовувати модифікований індекс SLEDAI-2K або SELENA-SLEDAI.

Індекс SLEDAI містить оцінку 24 параметрів (16 клінічних і 8 лабораторних показників СЧВ). Кожному показнику надані бали від 1 до 8 за кожною з ознак СЧВ, що ввійшли в індекс. Загальний максимально можливий рахунок індексу SLEDAI становить 105 балів. SLEDAI чи SELENA-SLEDAI – модифікації індексу SLEDAI, які дозволяють урахувати персистуючу активність, пов'язану з наявністю висипань, виразок слизових оболонок, алопеції й протеїнурії. SLEDAI урахує тільки ті, що знову з'явилися, або рецидив цих ознак, а його модифікації – наявність будь-якого варіанта цих ознак (з'явився знову, рецидив, персистуюча активність).

Виокремлюють 4 ступені активності захворювання за модифікованими індексами SLEDAI-2K або SELENA-SLEDAI:

- немає активності (0 балів);
- низька активність (1-5 балів);
- середній ступінь активності (6-10 балів);
- високий ступінь активності (11-19 балів);
- дуже високий ступінь активності (>20 балів).

Загострення СЧВ розцінюється як помірне за збільшення значення індексів SLEDAI-2K або SELENA-SLEDAI між двома візитами на 3-12 балів, >12 балів – як виражене загострення СЧВ.

Лікування

Терапія має бути оптимальною та ґрунтуватися на взаєморозумінні лікаря й хворого. Лікування хворих на СЧВ має бути індивідуальним; проводиться з урахуванням наявних на момент огляду клінічних проявів хвороби (ураження різних органів і систем), вираженості симптомів, активності захворювання, наявності незворотних уражень різних органів, факторів несприятливого прогнозу, загального клінічного статусу, терапії супутніх захворювань.

Мета лікування СЧВ – досягнення клінічної ремісії чи (альтернативна ціль) низької активності хвороби, запобігання ураженню життєво важливих органів і систем (насамперед нирок і ЦНС), зниження ризику коморбідних захворювань. Сучасна стратегія лікування СЧВ будується за принципом «Лікування до досягнення мети» (Treat to target); передбачає активне призначення імуносупресивної терапії з моменту встановлення діагнозу, частий (як мінімум кожні 3 місяці до досягнення ремісії, кожні 6 місяців після досягнення ремісії) й об'єктивний (із застосуванням кількісних методів) контроль за станом пацієнта, зміну схеми лікування за відсутності достатньої відповіді на терапію (аж до досягнення цілей лікування). Надалі проводиться постійне динамічне спостереження.

Незважаючи на складнощі в діагностиці, лікуванні та менеджменті, 15-річна виживаність пацієнтів із СЧВ останніми десятиліттями значно зросла і складає 85-95%. Проте погіршення якості життя, негативний прогноз, коморбідна патологія та смертність продовжують залишатися значимою проблемою, що вимагає адекватного медичного вирішення. Одним зі шляхів її подолання є активне впровадження сучасних рекомендацій, які допоможуть ефективно лікувати хворих на СЧВ.

Підготував В'ячеслав Килимчук



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



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-а). 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 аксiального 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-MP) або азатиоприн, 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 аксiальний 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 лейкопенію. 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.

Регістраційне 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.

Ефективність, безпека й утримання на терапії голімунабом в умовах реальної клінічної практики: результати французького дослідження GO-PRACTICE

Чи достатньо масштабних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень для остаточної впевненості в ефективності та безпеці лікарських засобів? Ні, адже не завжди їх результати повністю відтворюються в умовах повсякденної клінічної практики. Пов'язано це насамперед із достатньо жорсткими критеріями відбору пацієнтів для залучення до таких випробувань і ретельнішим контролем їх лікування. Проте в реальному житті все не так передбачувано. Саме тому дуже важливим є проведення досліджень у реальній клінічній практиці. У цьому огляді представлені результати саме такого французького дослідження GO-PRACTICE, в якому вивчали ефективність і безпеку голімунабу при ревматичних захворюваннях.

Інформація про дослідження GO-PRACTICE

Багатоцентрове проспективне спостережне дослідження GO-PRACTICE було розпочате на вимогу французьких органів охорони здоров'я для отримання довгострокових даних про реальне використання голімунабу в пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), псоріатичним артритом (ПсА) або аксіальним спондилоартритом (АС).

До дослідження послідовно залучали всіх дорослих пацієнтів (віком ≥ 18 років) із РА, ПсА й АС, у яких було розпочато терапію голімунабом. Надалі їх спостерігали протягом 2 років. Дані збирали на початку, через 1 і 2 роки після початку лікування.

Первинною кінцевою точкою випробування була частота утримання на терапії через 2 роки. Вторинні кінцеві точки включали зміну клінічної активності захворювання від вихідного рівня; зміну активності захворювання, функціональних можливостей та якості життя від вихідного рівня за суб'єктивною оцінкою пацієнта; клінічну безпеку.

Утримання на терапії голімунабом аналізували за допомогою методу Каплана-Мейєра. Клінічну активність захворювання оцінювали за допомогою шкал DAS28 (Disease Activity Score 28) для РА та ПсА й ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) для АС. Суб'єктивну оцінку активності хвороби отримували за допомогою шкал RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) для РА та ПсА й BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) для АС. Функціональну здатність вивчали за допомогою опитувальника HAQ (Health Assessment Questionnaire), а якість життя – за допомогою EQ-5D і SF-12.

Із січня 2015 по березень 2016 року в 134 медичних центрах Франції було відібрано 770 пацієнтів, з яких 754 були включені до аналізу. Середній вік становив 46 років, 61% склали жінки. Більшість мала АС (63%), в інших спостерігалися РА (23%) та ПсА (14%). Середня тривалість ревматичної хвороби становила 7,6 року. Раніше отримували біологічні препарати 37% учасників. Частка хворих, які отримували 1, 2, 3 та ≥ 4 біопрепаратів, складала 18, 11, 6 та 2% відповідно.

Більшості пацієнтів призначали 50 мг голімунабу щомісяця (97%). Супутня терапія включала хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (38%), кортикостероїди (19%) та нестероїдні протизапальні препарати / анальгетики (71%).

Основні результати дослідження GO-PRACTICE

Частота утримання на терапії голімунабом через 2 роки в середньому складала 52,4%, в т.ч. серед хворих на РА – 56,5%, ПсА – 45,1%, АС – 52,6%.

У пацієнтів, котрі утримувалися на терапії голімунабом, за усіма показниками через 2 роки спостереження було відзначено клінічно значиме зниження активності захворювання від початкового рівня:

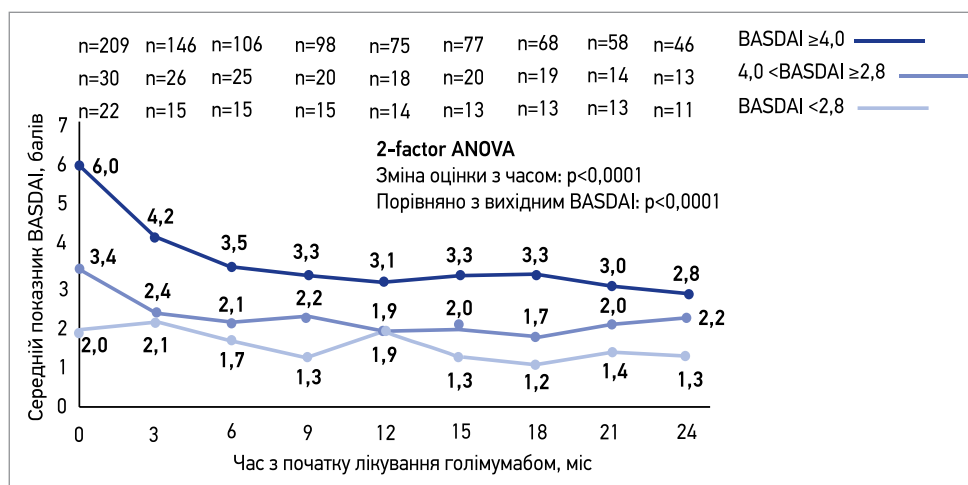


Рис. Динаміка показника BASDAI протягом 2 років залежно від початкового рівня в пацієнтів з АС, які раніше не отримували біологічну терапію

- у хворих на РА середнє зниження DAS28 із $4,3 \pm 1,1$ до $2,3 \pm 0,8$ бала ($p < 0,0001$), RAPID3 – із $4,5 \pm 1,8$ до $1,8 \pm 1,7$ бала ($p < 0,0001$);
- у пацієнтів із ПсА середнє зниження DAS28 із $3,9 \pm 1,0$ до $2,0 \pm 0,8$ бала ($p < 0,0001$), RAPID3 – з $5,3 \pm 1,4$ до $2,8 \pm 2,2$ бала ($p < 0,0001$);
- у хворих з АС середнє зниження ASDAS із $3,2 \pm 0,8$ до $1,7 \pm 1,0$ бала ($p < 0,0001$), BASDAI – з $5,5 \pm 1,6$ до $2,8 \pm 1,9$ бала ($p < 0,0001$).

Показники HAQ, EQ-5D і SF-12 також значно покращилися за 2 роки.

Що стосується профілю безпеки, то через непереносимість або несприятливі події терапію голімунабом припинили лише 67 (8,9%) пацієнтів. Зафіксовані в цьому дослідженні побічні ефекти відповідали добре відомому профілю безпеки препарату.

Голімунаб було повторно призначено 338 (93,4%) із 362 пацієнтів, які утримувалися на терапії протягом 2 років.

Автори дослідження дійшли висновку, що в умовах реальної клінічної практики голімунаб характеризується непоганою частотою утримання на терапії протягом 2 років і супроводжується суттєвим клінічним поліпшенням у пацієнтів з РА, ПсА й АС.

Ефективність голімунабу залежно від попередньої біологічної терапії в пацієнтів з АС

Окремий субаналіз був присвячений оцінці ефективності та безпеки голімунабу в пацієнтів з АС залежно від попередньої біологічної терапії. Первинна та вторинні кінцеві точки були такими самими, як загалом у випробуванні GO-PRACTICE.

До аналізу було залучено 478 хворих з АС. Середній вік учасників становив 43 роки, 55% – жінки. У 291 пацієнта (61%) голімунаб застосовувався як перший біологічний препарат (група BN – biologic-naïve), тоді як 187 (39%) раніше вже отримували інші біологічні агенти (група BP – biologic pretreated).

Середня тривалість АС сягала 5,5 та 10,7 року в групах BN і BP відповідно ($p < 0,001$). Супутню терапію хворобомодифікувальними

антиревматичними препаратами, кортикостероїдами та нестероїдними протизапальними препаратами / анальгетиками отримували 34, 17 і 90% хворих відповідно.

Утримання на терапії голімунабом через 2 роки було значно вищим у групі BN порівняно з групою BP (59,2 vs 45,1%; $p < 0,01$). У пацієнтів, які залишалися на терапії голімунабом протягом цього періоду, значно покращувалися BASDAI, HAQ й інші індекси, при цьому в групі BN покращення було суттєвим.

Голімунаб добре переносився, лише 46 (9,6%) хворих припинили лікування через побічні ефекти. Первинна невдача терапії була причиною відміни голімунабу у 18 (6,2%) хворих групи BN і у 28 (15%) групи BP. Багатовимірний аналіз довів, що ризик припинення лікування був майже удвічі вищим у пацієнтів жіночої статі.

Провівши цей вторинний аналіз, автори дійшли висновку, що в пацієнтів з АС, особливо тих, які раніше не застосовували біологічні препарати, голімунаб забезпечує значне клінічне покращення й асоціюється з достатньо високою частотою утримання на терапії. Після завершення дослідження голімунаб було повторно призначено 213 (88%) із 241 пацієнтів, які утримувалися на терапії цим препаратом протягом 2 років.

Ефективність голімунабу залежно від початкової активності захворювання: доповнення результатів німецького дослідження GO-NICE

Згідно із сучасними клінічними настановами анти-TNF α препарати рекомендуються пацієнтам з АС з індексом активності хвороби BASDAI від 4,0 балів і вище, що означає активне захворювання.

У німецькому випробуванні GO-NICE оцінювали ефективність голімунабу в 501 пацієнта з АС протягом 2 років. Post hoc аналіз даних 244 хворих, які до включення до дослідження не отримували біологічної терапії, довів, що навіть ті, в кого вихідний рівень BASDAI складав у середньому 2,8 бала, добре реагували на голімунаб. Метою французьких дослідників було доповнити ці дані,

провівши аналогічне post hoc випробування GO-PRACTICE.

Як було зазначено вище, в GO-PRACTICE брали участь 478 пацієнтів з АС, в т.ч. 291 хворий, які раніше не отримували біологічної терапії. Вихідний рівень BASDAI був недоступний для 30 пацієнтів. Отже, до цього аналізу було включено дані 261 хворого, яких розподілили на 3 групи залежно від початкової активності захворювання:

- BASDAI $\geq 4,0$ бала (група 1: n=209, 80,0%);
- BASDAI від $\geq 2,8$ і до $< 4,0$ бала (група 2: n=30, 11,5%);
- BASDAI $< 2,8$ бала (група 3: n=22, 8,4%).

Пацієнти груп 1 та 2 були додатково розподілені на 2 підгрупи: із підвищеним вихідним рівнем С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові (≥ 5 мг/л) і нормальним показником.

Середній вік включених до аналізу хворих складав $39,9 \pm 11,0$ років, 50,2% – чоловіки. Медіана тривалості захворювання становила 1,7 року (діапазон 0-45,1 року). Приблизно половина пацієнтів мали підвищений рівень СРБ у сироватці крові.

На рисунку продемонстровано динаміку середнього показника BASDAI для кожної групи. Зменшення активності захворювання за 2 роки було статистично достовірним у всіх трьох групах для тих пацієнтів, які утримувалися на терапії ($p < 0,0001$). Водночас клінічно значиме покращення показника BASDAI (щонайменше на 1,1 бала) було зафіксовано в 1-й і 2-й групах.

Початковий рівень СРБ впливав на поліпшення показника BASDAI протягом 2 років тільки у групі 1, у якій кращу відповідь на лікування продемонстрували пацієнти з підвищеним показником СРБ на початку дослідження. У 2-й групі різниця між хворими з підвищеним і нормальним рівнем СРБ була помітною тільки в перші тижні лікування.

Отже, автори дослідження GO-PRACTICE (як і їх німецькі колеги, що проводили випробування GO-NICE раніше) дійшли висновку про необхідність перегляду критеріїв ініціювання анти-TNF α терапії, адже пацієнти з показником BASDAI $\geq 2,8$ демонструють статистично та клінічно значиме покращення при призначенні голімунабу.

ДОВІДКА «ЗУ»

Голімунаб – повністю гуманізоване моноклональне антитіло проти фактора некрозу пухлини альфа (TNF α); механізм його дії полягає в блокуванні як розчинних, так і мембраноасоційованих форм TNF α . Це протидіє зв'язуванню TNF α з відповідними рецепторами та сприяє зниженню його функціональної активності. Оскільки TNF α має ключову роль у патогенезі хронічного запального процесу, застосування голімунабу розриває патологічний ланцюг при багатьох системних запальних та аутоімунних захворюваннях: РА, АС, ПсА, хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті. На українському фармацевтичному ринку представлений оригінальний препарат голімунабу Сімполон®, що випускається у формі розчину для ін'єкцій у вигляді шприца-ручки по 0,5 мл зі вмістом діючої речовини 50 або 100 мг; призначається 1 р/міс у вигляді підшкірних ін'єкцій.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготувала **Наталія Александрук**

СР-201971

OSTEOPRO®

(ОСТЕОПРО®)

Німецький остеогенний комплекс для покращення зростання кісток при переломах та при остеопорозі¹



MCHCal
MICROCRYSTALLINE HYDROXYAPATITE
CALCIUM

Коротка інформація з безпеки Остеопро®. Дієтивна добавка «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®». Склад: 1 таблетка містить: активний інгредієнт: мікрокристалічний гідроксипатитний комплекс MCHaM (MCH-Cal™) – 1000 мг (mg); допоміжні речовини: наповнювач: целюлоза мікрокристалічна, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза; антикоагулянт: магнію стеарат, двоокис кремнію аморфний, MCHaM (MCH-Cal™) – включає 250 мг (mg) протеїну (колагену) і типу та неколагенових пептидів, у тому числі інсуліноподібний фактор росту I та II типу (IGF1 – 0,285 мкг (µg), IGF2 – 0,17 мкг (µg)), трансформуючий ростовий фактор бета (TGF-β – 0,0275 мкг (µg)), остеокальцин – 604 мкг (µg)) та 670 мг (mg) гідроксипатиту кальцію (в тому числі 250 мг (mg) кальцію, 125 мг (mg) фосфору, 4 мг (mg) магнію, 64 мкг (µg) цинку, 3,9 мкг (µg) заліза та 1,4 мкг (µg) бору). *типовий усереднений вміст компонентів. Без ГМО. ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) містить спеціальну сполуку – мікрокристалічний гідроксипатитний комплекс MCHaM (MCH-Cal™), що є активним регулятором кальцієво-фосфорного обміну. У складі комплексу є органічна та мінеральна складова. Мінеральна складова (гідроксипатит кальцію) містить кальцій, фосфор та деякі інші макро- та мікроелементи (магній, цинк, залізо, бор). Кальцій міститься у вигляді гідроксипатиту, що сприяє його повільній абсорбції зі шлунково-кишкового тракту. Фосфор сприяє фіксації кальцію у кістковій тканині, утворюючи гідроксипатит (фазу мінералізації кістки), а також зменшує його виведення нирками. Магній бере участь в регуляції мінералізації кісткової тканини, сприяє її гнучкості, міцності та покращенню репаративного потенціалу. Цинк є кофактором більш ніж 300 ферментів, що приймають участь в різних процесах метаболізму, в тому числі і кісткової тканини. Залізо приймає участь у метаболізмі колагену, з якого побудовані, в тому числі і трабекули кісткової тканини. Бор має виражений вплив на процес росту клітин кісткової тканини і зростає, підвищуючи рівень білка остеонектину – остеокальцину, колагену I-го типу, білка морфогену кісток 4, 6, 7, а також остеопонтину, сіалопротеїну кістки (гем BSP), білка Runx2. Органічна складова представлена протеїнами та пептидами (фактори росту, остеокальцин, колаген та ін.). Серед факторів росту найважливішими є: інсуліноподібні фактори росту I та II (IGF1, IGF2), трансформуючий ростовий фактор бета (TGF-β), IGF1 та IGF2 здатні впливати на синтез колагену та інших білків кісткової тканини, а також активувати проліферацію та зростання остеобластів. Існують дані про їх вплив на утворення хрящової тканини та зростає переломів в експерименті. TGF-β має значний вплив на кістковий метаболізм, зокрема проліферацію клітинного пулу та основної речовини кісткової тканини. Один з ключових факторів росту, який приймає активну участь на всіх фазах репаративного процесу при переломі. Рекомендації щодо застосування: ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) є додатковим джерелом кальцію, фосфору та протеїну (колагену, факторів росту, остеокальцину). Рекомендується з метою регуляції кальцієво-фосфорного обміну при дефіциті кальцію в організмі, остеопорозі та для покращення зростання кісток при переломах. Спосіб застосування та рекомендована добова доза. При переломах, з першого дня перелому і протягом 14 днів рекомендовано вживати по 1 таблетці на добу, запиваючи невеликою кількістю питної води, бажано під час прийому їжі. З 15-го дня рекомендовано перейти на вживання по 2 таблетки на добу (в 2 прийоми їжі), запиваючи невеликою кількістю питної води, бажано під час прийому їжі. Для поліпшення когатації таблеток можна розжувати. За рекомендацією лікаря рекомендована добова доза може бути збільшена. Курс застосування визначається лікарем індивідуально. Мінімально рекомендований курс застосування становить 1 місяць. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. При інших станах з метою регуляції кальцієво-фосфорного обміну, при дефіциті кальцію в організмі, остеопорозі: вживати дорослим по 2-4 таблетки на добу (в 2 прийоми їжі), запиваючи невеликою кількістю питної води, бажано під час прийому їжі. Для поліпшення когатації таблеток можна розжувати. За рекомендацією лікаря рекомендована добова доза може бути збільшена. Курс застосування визначається лікарем індивідуально. Мінімально рекомендований курс застосування становить 1 місяць. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) не слід використовувати як заміну повноцінного раціонального харчування. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, гіперкальціємія, гіперкальціурія, сечокам'яна хвороба, кальціноз тканин, тяжкі порушення функції нирок, гіперпроліферативні процеси. Форма випуску: таблетки, масою 1,5 г ± 2,5 % по 10, 14, 30, або 60 таблеток у банці, упаковані в картонну коробку. Дата виробництва та строк придатності: дату виробництва вказано на упаковці. Мінімальний термін придатності: 24 місяці від дати виробництва. Номер партії (серії) виробництва: вказано на упаковці. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Найменування та місце знаходження і номер телефону виробника: Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина, Штайнфельд 3, 77736 Целль-ам-Хармерсбах / Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany, Steinfeld 3, 77736 Zell am Harmersbach; тел.: +49 783563550. Розробник технології виготовлення MCHaM (MCH-Cal™) та постачальник активних інгредієнтів: Waitaki Biosciences підрозділ ФармаЗен Лімітед, 320 Порт Хіллс роуд, Хілсборо 8022, Крайстчерч, Нова Зеландія / Waitaki Biosciences a division of PharmaZen Limited, 320 Port Hills Rd, Hillsborough 8022, Christchurch, New Zealand. Найменування та місце знаходження і номер телефону пакувальника: ТОВ «ПРО-ФАРМА», просп. Перемоги, буд. 9, м. Київ, Україна, 03170; тел.: (044) 422-50-70; факс: адреса потужностей (об'єкта): вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. Найменування та місце знаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170; тел.: (044) 422-50-70, ТУ У 10.8-34414427-011:2015. Перелік літератури: 1. Текст етикетування. Дієтивна добавка «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®» ТУ У 10.8-34414427-011:2015. Не є лікарським засобом. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (видавництво). Даний матеріал створено за інформаційно/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки «Остеопро», інше ніж це затверджено в тексті етикетування/маркування. Перед застосуванням дієтичної добавки «Остеопро», будь ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування/маркування. ©2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Якщо у Вас виникли питання з інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 01.12.2020. Матеріал придатний до: 01.12.2022.

Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: сучасні погляди на діагностику, профілактику та лікування

Розрідження кістки, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), порушення мікроархітекτονіки, підвищення їхньої крихкості та розвиток переломів є типовими проявами остеопорозу. Часто цей стан провокується прийомом глюкокортикоїдів (ГК), а сама патологія називається ГК-індукований остеопороз (ГК-ОП). Сучасні погляди на механізми виникнення, прогресування й особливості профілактики, лікування ГК-ОП обговорювалися відомими фахівцями на науково-практичній конференції «Інноваційні технології в ревматології: основні напрями імплементації», що відбулася 28-30 жовтня в онлайн-форматі.

Серед декількох доповідей, які розкривали нюанси цієї патології, найбільшу кількість запитань від учасників отримала керівник центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями її доповіді «Сучасні уявлення про ГК-ОП: принципи діагностики, профілактики і лікування».

Згідно із сучасною дефініцією, ГК-ОП являє собою метаболічне захворювання кісткової тканини (КТ), яке розвивається при лікуванні ГК унаслідок їх негативного впливу на обидва процеси кісткового ремоделювання (остеобласт-опосередковане формування й остеокласт-індуковану резорбцію) з подальшим розвитком переломів кісток. Протягом останніх десятиліть значно змінилися погляди на дозу ГК, котра здатна зумовити розвиток ГК-ОП. Якщо в 1986 р. експерти Американської колегії ревматології (ACR) вважали, що очікувати розвиток остеопорозу слід у пацієнтів, які отримують $\geq 7,5$ мг ГК на добу (в перерахунку на преднізолон) протягом 6 місяців, то у 2001 р. остеопорозогенна доза була знижена до 5 мг/добу, а тривалість курсу лікування скорочена до ≥ 3 місяців. У 2017 р. експерти ACR визнали, що формування ГК-ОП може спровокувати навіть мала доза ГК ($\geq 2,5$ мг/добу) за умов їх прийому ≥ 3 місяців.

Згідно з наявними статистичними даними, майже 3,1% осіб віком >55 років приймають пероральні ГК, що супроводжується достовірним зростанням ризику переломів як у чоловіків, так і в жінок (порівняно із загальною популяцією). Найвищий ризик ушкодження кісток фіксують протягом перших 3-6 місяців ГК-терапії, але в разі подальшої відміни зазначених ліків він поступово знижується.

Професор у своїй доповіді підкреслила, що за однакових показників МЩКТ ризик розвитку переломів у хворих на ГК-ОП є вищим, ніж при постменопаузальному остеопорозі. У структурі переломів при ГК-ОП домінують вертебральні переломи та переломи шийки стегна; вони розвиваються як при прийомі малих ($<2,5$ мг/добу), середніх (2,5-7,5 мг/добу) та великих ($>7,5$ мг/добу) доз ГК. Значно рідше ГК-ОП маніфестує переломами передпліччя. Доведено, що денна доза преднізолону ≥ 5 мг (або еквівалентна доза іншого ГК) спричиняє підвищення ризику переломів кісток, починаючи із 3-6-го місяця системної ГК-терапії, при цьому ризик будь-якого перелому становить 1,33-1,91, перелому шийки стегнової кістки – 1,61-2,01, переломів хребта – 2,60-2,86.

Зазвичай ГК-ОП розвивається на тлі хронічних неінфекційних захворювань, перебіг яких асоціюється зі значним підвищенням рівня прозапальних цитокінів (бронхіальна астма, ревматична патологія, запальні захворювання кишечника). ГК-ОП розвивається в чоловіків і жінок будь-якого віку; в 50% пацієнтів, котрі тривало отримують ГК, розвиваються переломи кісток або аваскулярні некрози. Доведений прямий зв'язок між добовою дозою ГК і достовірністю ушкодження кісток; існує ймовірність нормалізації МЩКТ за відміни ГК, але темпи відновлення кісткової тканини ще точно невідомі.

Сучасна патогенетична теорія виникнення ГК-ОП передбачає декілька важливих етапів. По-перше, під впливом ГК відбувається зниження кількості остеобластів і клітин-попередників. Зниження рівня статевих гормонів, підвищення активності остеокластів зумовлюють зниження активності процесів кісткоутворення, що супроводжується зменшенням умісту кальцитоніну, підвищенням секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ), та спричиняють активацію резорбції кісткової тканини. По-друге, значну роль має зменшення всмоктування кальцію в тонкому кишечнику, зниження його реабсорбції в нирках, скорочення кількості рецепторів до $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, що зумовлює гіпокальціємію. Всі зазначені фактори зумовлюють збільшення крихкості кісткової тканини, що клінічно маніфестує розвитком переломів на тлі незначно зниженої чи навіть нормальної МЩКТ.

Перші спроби щодо корекції ГК-ОП вжили представники ACR: перші практичні рекомендації з попередження та лікування ГК-ОП були презентовані в 1996 р., а протягом 2001, 2010 та 2017 рр. виходили оновлення цього документа. Нині представники різноманітних наукових співтовариств мають власні настанови щодо ведення хворих із ГК-ОП, в яких розглядаються фактори ризику та способи медикаментозної корекції цієї патології. Згідно з положеннями ACR (2010), розрізняють індивідуальні клінічні фактори ризику ГК-ОП: низький індекс маси тіла, обтяжений родинний анамнез щодо переломів, паління на цей час, вживання алкоголю ≥ 3 порцій на день, висока щоденна та кумулятивна дози ГК, пульс-терапія ГК.

Експерти ACR вважають, що пацієнтам, які розпочали прийом ГК у будь-якій дозі з очікуваною тривалістю >3 місяців, необхідно модифікувати спосіб життя. Таким хворим показані регулярні фізичні навантаження, їм слід відмовитися від паління, уникати надмірного прийому алкоголю, контролювати ризик падінь. Слід рекомендувати консультації дієтолога, визначення сироваткового рівня 25-гідроксिवітаміну D, оцінювати динаміку росту, проводити DEXA-сканування та рентгенограми хребта для верифікації переломів, приймати кальцій у дозі 1200-1500 мг/добу, вітамін D.

Незважаючи на деяке поліпшення профілактики ГК-ОП, його лікування залишається субоптимальним: тільки $\frac{1}{4}$ пацієнтів, які тривалий час приймають ГК, отримують антиостеопоротичну терапію і планово проходять контрольні денситометричні обстеження. Як найкращу стратегію профілактики та лікування ГК-ОП запропоновано проводити стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику розвитку переломів, яку здійснюють на підставі оцінки МЩКТ, історії переломів (власної та родинної) й дози ГК, що використовується. Розрізняють такі базові фактори стратифікації: перенесений низькоенергетичний перелом у віці після 45 років, значення розрахунку за моделлю FRAX $>20\%$ для основних остеопоротичних переломів протягом 10 років, прийом ГК $\geq 2,5$ мг/добу тривалістю ≥ 3 місяців, значення Т-критерію $<-2,5$ SD у ділянці шийки стегна та/або поперекового відділу хребта.

Після проведення стратифікації призначають стартове фармакологічне лікування для дорослих пацієнтів із групи високого/середнього ризику. Згідно з рекомендаціями ACR, до зазначеної групи належать хворі віком <40 років з обтяженим анамнезом щодо остеопоротичних переломів або значенням Z-індексу $<-3,0$ SD у ділянці поперекового відділу / стегна, які приймають преднізолон дозою $\geq 7,5$ мг/добу або інший ГК в еквівалентній дозі чи втратили $>10\%$ МЩКТ протягом року. Таким пацієнтам слід призначити лікування оральними бісфосфонатами, терапією другої лінії є терипаратид. Фактори ризику для дорослих віком >40 років сформульовані окремо: це обтяжена історія щодо остеопоротичних переломів, стать і вік (чоловіки віком ≥ 50 років, жінки в період постменопаузи з Т-індексом $\leq -2,5$ SD у ділянці поперекового відділу / стегна), значення FRAX (10-річний ризик великих остеопоротичних переломів $\geq 10\%$ або 10-річний ризик переломів шийки стегна $>1\%$) чи дуже висока доза ГК. У цієї когорти хворих проводиться лікування оральними бісфосфонатами або іншими препаратами (деносумаб, терипаратид, ралоксифен).

Сучасні фармакологічні втручання при ГК-ОП передбачають одночасне проведення кісткопротекторної терапії на тлі прийому ГК у хворих із групи великого / середнього ризику. У більшості випадків препаратами першої лінії є алендронат, ризедронат, ібандронат, зоledронат, деносумаб і терипаратид. За припинення ГК-терапії можливе призупинення прийому кісткопротекторних препаратів, але в разі подовження призначення ГК необхідно продовжити кісткопротекторну терапію. Особливу увагу слід приділяти адекватному надходженню кальцію та вітаміну D за допомогою змін у раціоналі харчування та застосування спеціальних дієтичних добавок. Спікерка звернула увагу на еволюцію кальцієвих комплексів: препарати першого покоління мали у складі звичайний кальцій, засоби другого покоління – кальцій і вітамін D₃, але особливу увагу привертають кальцієві комплекси третього покоління, розроблені на основі мікрокристалічного гідроксиапатиту (MCH-Cal™).

В Україні комплекс представлений у вигляді дієтичної добавки німецького виробництва під торговою назвою Остеопро®, 1 таблетка якого містить 1000 мг активного інгредієнта – мікрокристалічного гідроксиапатиту (MCH-Cal™) та складається з двох частин: мінеральної – 670 мг, що представлена у вигляді



І.Ю. Головач

гідроксиапатиту кальцію (сполука кальцію з фосфором у співвідношенні 2:1) й органічної – 250 мг, у вигляді протеїнів, пептидів (остеокальцин, колаген 1 типу) та факторів росту (інсуліноподібні фактори росту 1 та 2 типів (IGF1 та IGF2), трансформуючий фактор росту бета (TGF-β). MCH-Cal™, що входить до складу Остеопро®, має декілька переваг, серед яких головною є наявність фізіологічної для кісткової тканини сполуки кальцію з фосфором – гідроксиапатиту. Відомо, що 85% кальцію в кістковій тканині знаходиться саме у вигляді гідроксиапатиту. Ця форма кальцію здатна більш повільно та повно всмоктуватися в кишечнику, не призводячи до піків гіперкальціємії.

Відомо, що 80% фосфору в організмі людини зв'язано з кальцієм. Завдяки фосфору кальцій фіксується в кістковій тканині, також він гальмує виведення кальцію нирками. Було показано, що споживання кальцію у високих дозах без фосфору може погіршувати засвоєння фосфору та призводити до розвитку його недостатності. Тому раціональнішим при остеопорозі є застосування додаткового кальцію саме в поєднанні з фосфором. У складі Остеопро® (MCH-Cal™) міститься достатня кількість фосфору, що забезпечує реалізацію зазначених ефектів.

Окрім цього, Остеопро® (MCH-Cal™) забезпечує надходження в організм інших важливих мікро- та макроелементів: цинку, магнію, заліза, бору. Цинк – кофактор ферментів, що відповідають за синтез колагену та глікозаміногліканів, які безпосередньо беруть участь у синтезі кісткового матриксу. Бор чинить потужний вплив на метаболізм вітаміну D; він також необхідний для регуляції активності паратиреоїдного гормону (ПТГ). Близько половини всього запасу магнію в організмі міститься в кістковій тканині; цей елемент пригнічує секрецію ПТГ, а гіпомагнемія є найпоширенішою причиною гіпокальціємії. Фактори росту, які містяться в Остеопро® (MCH-Cal™), здатні стимулювати ріст й оновлення кісткової тканини, збільшувати її мінералізацію, зумовлену остеобластами, та підвищувати експресію маркерних генів остеобластів, що було продемонстровано в експериментальних дослідженнях. Комплекс з MCH-Cal™ продемонстрував здатність підвищувати МЩКТ у жінок з остеопорозом, що дозволяє очікувати зниження ризику остеопорозу та частоти переломів стегна.

На завершення своєї доповіді Ірина Юріївна нагадала про особливості спостереження за пацієнтами, які приймають пероральні ГК. Згідно з чинними рекомендаціями, необхідно ретельно корегувати добову дозу ГК, за можливості слід знижувати її до мінімальної терапевтичної ефективної з поступовою відміною. Щороку необхідно здійснювати вимірювання МЩКТ/зросту, проводити рентгенографію / рентгенівську денситометрію хребта в боковій проекції в разі підозри на переломи хребців. Доцільно оцінювати прихильність пацієнтів до терапії, незважаючи на відсутність достатніх доказів щодо можливості використання кісткових біологічних маркерів (з метою визначення ефективності лікування ГК-ОП).

Під час дискусії після доповіді відбулася секція відповідей на запитання. Одним з найцікавіших було запитання щодо відсутності в складі Остеопро® вітаміну D. Професор підкреслила, що вітамін D, як і кальцій із фосфором, повинні обов'язково застосовуватися пацієнтами з ГК-ОП, але його дозування підбирається індивідуально, відповідно до встановленого рівня недостатності. Доза вітаміну D у складі традиційних препаратів є профілактичною, та її часто недостатньо для компенсації дефіциту. Тому доцільніше приймати вітамін D у вигляді окремого препарату, в такому разі є можливість індивідуально підбирати дозу відповідно до рівня виявленого дефіциту. Також було зазначено, що основною метою додавання вітаміну D до звичайних солей кальцію, зокрема карбонату кальцію, було покращення його всмоктування. Сучасні остеогенні комплекси на основі мікрокристалічного гідроксиапатиту (MCH-Cal™), до яких належить й Остеопро®, не потребують додаткового додавання вітаміну D для покращення їх всмоктування.

Отже, ГК-ОП є найпоширенішою причиною вторинного остеопорозу й асоціюється з підвищеним ризиком переломів. ГК-терапія провокує активацію апоптозу остеобластів/остеоцитів поряд зі збільшенням тривалості життя остеокластів, що спричиняє зниження МЩКТ і порушення мікроархітекτονіки кісткової тканини. Сучасні рекомендації щодо лікування ГК-ОП передбачають чітко узгоджені дії з метою запобігання остеопоротичним переломам, однією з яких може бути призначення новітніх остеогенних кальцієвих комплексів 3-го покоління (MCH-Cal™, Остеопро®). Остеопро® рекомендується до вживання з метою регуляції обміну кальцію та фосфору в разі їх дефіциту в організмі, а також при остеопорозі та для поліпшення зрощення кісток при переломах.

Підготувала **Тетяна Можина**

О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городиловська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Корекція мікробіому кишечнику як важлива складова антиейдж-стратегії

Старіння – це дуже складний процес, який впливає на широкий спектр фізіологічних, геномних, метаболічних та імунологічних функцій [1, 2]. Протягом десятиліть було відомо, що процес старіння передбачає ослаблення здатності господаря підтримувати стійку й ефективну імунну відповідь і здоровий метаболізм. Однак лише нещодавно прогрес у клітинних і молекулярних дослідженнях дав змогу чіткіше зрозуміти основні механізми й ознаки, що лежать в основі складних процесів вікових порушень імунної системи, як-от запалення та порушення метаболізму.

Дійсно, ці порушення можуть бути одним з основних факторів ризику вікової підвищеної схильності до різних хронічних захворювань, включаючи серцево-судинні розлади, інфекції, захворювання кишечника, аутоімунні хвороби, рак, діабет, ожиріння та нейродегенеративні захворювання [2]. Дослідження старіння останніми роками досягли надзвичайного прогресу: припускається, що перебіг старіння можна контролювати, підтримуючи гомеостаз різних генетичних, біохімічних та імунологічних процесів [3]. Цікаво, що багато клінічних проблем, таких як вплив кількох медикаментів, модифікація харчування та закріп, які зазвичай супроводжують старіння, також тісно пов'язані з порушеннями складу та функцій мікробіому кишечника [4]. Зважаючи на те, що мікробіом кишечника тісно пов'язаний з особливостями цілісності кишкового бар'єра, про- та протизапальним балансом кишечника, імунним і серцево-метаболічним станом здоров'я, вісью «кишечник – мозок» [5, 6], клінічні проблеми, асоційовані зі старінням, можуть підвищувати схильність до різних інфекційних і кишкових захворювань, викликаючи зміни мікробіоти в літніх людей (рис. 1). Тобто мікробіота кишечника може бути пов'язана із запальними процесами та віковими хронічними захворюваннями, а отже, може бути використана як мішень для боротьби з процесом старіння [7, 8].

Нещодавня поява високопродуктивних інструментів секвенування генів також показала, що наш геном охоплює майже еквівалентну кількість людських (еукаріотичних) і мікробних (прокаріотичних) генів [9], тим самим зумовлюючи зміну парадигми для орієнтованої на мікробіом прогностичної, діагностичної та терапевтичної медицини. Геномна нестабільність є загальним знаменником старіння [1, 8, 10], проте ще до кінця немає розуміння механізмів, які лежать в основі опосередкованих старінням змін у конфігураціях мікробіому кишечника, та чи є ці мікробні зміни причиною/наслідком старіння.

Розвиток мікробіоти кишечника: хто народився першим – дитина чи її мікробіом?

Мікробна колонізація кишечника людини починається з народження. Проте результати недавніх досліджень свідчать про наявність бактерій у плаценті, амніотичній порожнині, пуповині та меконії. Це дає змогу припустити, що складний процес колонізації мікробіому починається ще внутрішньоутробно [11-18]. У будь-якому разі загальноприйнято, що основний склад мікробіоти змінюється протягом дитинства, особливо в перші 3 роки життя [15-23]. На склад кишкової мікробіоти впливають різні фактори – спосіб розродження та вигодовування, прийом антибіотиків, дієта й мікробом матері, довкілля [16, 17, 20-22, 24-26]. Відомо, що в немовлят, народжених через природні пологові шляхи, спостерігається рання колонізація лактобактеріями, бактероїдами, що переважно походять із вагінальної та фекальної мікробіоти матері, тоді як у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, відзначаються пізніша колонізація та зниження кількості бактероїдів, біфідо- й лактобактерій, до того ж кишечник дитини частіше колонізується *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* та *Escherichia coli* [15, 17, 20-22, 24, 27]. Також у малюків, які отримують лікування антибіотиками,

виявлено нижчі рівні лакто-, біфідобактерій та ентерококів [22, 24]. Відмінності в мікробіомі немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, можна пояснити декількома факторами, як-от уникнення контакту з вагінальною та каловою мікробіотою матері, довше перебування в лікарні, що збільшує шанси отримати лікарняну мікрофлору, прийом антибіотиків. Спосіб вигодовування є ще одним важливим фактором, який впливає на розвиток мікробіоти кишечника. Тоді як у дітей на грудному вигодовуванні виявляють більше біфідо- та лактобактерій, у немовлят на штучному вигодовуванні – вищу колонізацію бактероїдів, клостридій і протеобактерій [22, 28]. Утім, ці відмінності поступово нівелюються, й загальний склад мікробіоти кишечника стає відносно стабільним після введення твердої їжі в раціон [20, 21, 28]. Надалі харчування виступає головним фактором, який істотно впливає на подальше дозрівання та підтримання складу мікробіоти кишечника протягом усього життя [29, 30].

Мікробіом кишечника та старіння

Кишкові мікроорганізми самі по собі не старіють, але частота супутніх захворювань, пов'язаних із мікробіотою кишків, зазвичай зростає в міру дорослішання організму господаря [8, 31]. Встановлено, що люди похилого віку мають інший профіль мікробіоти кишечника порівняно зі здоровими дорослими. Цю різницю можна пояснити кількома причинами, пов'язаними зі старінням: зміна способу життя та режиму харчування, менша рухливість, ослаблення імунної відповіді, зниження функціональності кишечника, зміна морфології та фізіології кишечника, рецидивні інфекції, госпіталізації та вживання ліків тощо [23, 32-36]. Здебільшого в людей похилого віку різноманітність мікробіоти кишечника та наявність комменсалів (бактероїди, біфідобактерії та лактобацили) зменшуються, тоді як рівні опортуністів, як-от ентеробактерії, *C. perfringens* і *C. difficile*, – збільшуються [23, 33, 36-41]. Проте ці зміни можуть варіювати залежно від географічного

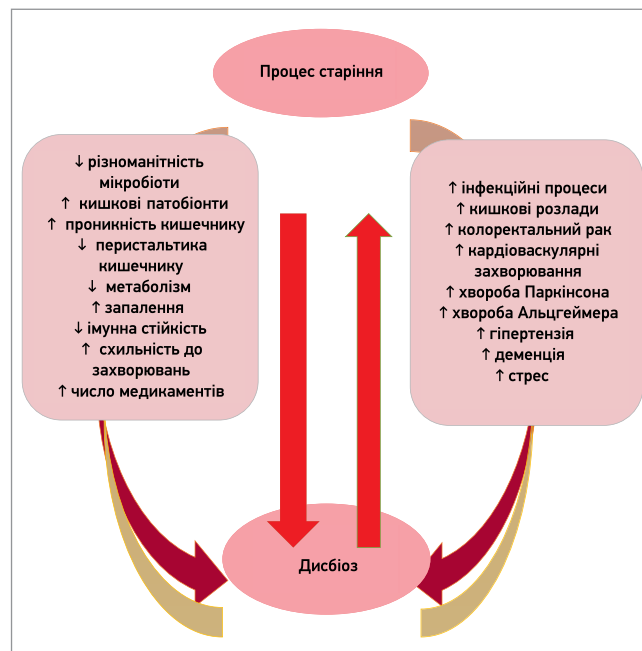


Рис. 1. Двобічний зв'язок між мікробіомом кишечника людини та процесом старіння й потенційними основними та/або супутніми елементами

регіону, оскільки різні результати спостерігалися в популяціях літніх осіб із різних місцевостей [40, 42-45]. Залишається невідомим: дисбіоз кишечника є причиною чи наслідком старіння та пов'язаних із цим процесом запальних розладів. Однак гомеостаз мікробіоти кишечника має вирішальне значення для здорового старіння, а отже, його відновлення може сприяти довголіттю людини [8, 35, 46]. Зважаючи на те, що мікробіота кишечника неабияк впливає на численні аспекти здоров'я господаря й що відхилення в різноманітності та функціональності мікробіоти асоціюються з різними запальними станами, варто поглянути на біологію людини з точки зору мікробіоти й розцінювати певні її відхилення як ознаки процесу старіння.

До біології старіння краще підходить, використовуючи функціональний показник віку (рис. 2) [47]. Збільшення хронологічного віку (у напрямку стрілки) пов'язане зі збільшенням філогенетичного багатства мікробіоти кишечника, але збільшення біологічного віку свідчить про зворотну асоціацію. Зі збільшенням біологічного віку гомеостаз мікробіоти кишечника з господарем зменшується, тоді як дисбіоз збільшується. Дисбіотичні зміни передаються господареві за допомогою різних сигнальних шляхів і біоактивних молекул, що або затримує, або спричиняє прозапальну імунну відповідь і вікові дегенеративні патології.

Крім різноманітності мікробіоти, пов'язана з мікроорганізмами знижена метаболічна здатність у похилому віці (зменшення рівня коротколанцюгових жирних кислот – КЛЖК) також може бути пов'язана зі станами, що асоціюються зі старінням, такими як нерегулярні випорожнення кишечника, знижений апетит, слабкість, втрата маси тіла, зниження когнітивних функцій, гіпертензія, дефіцит вітаміну D, діабет, артрит, саркопенія тощо [48-51]. З огляду на те, що мікроорганізми-коменсали мають значний вплив на харчування й обмін речовин господаря, а їхні метаболіти (КЛЖК) легко всмоктуються в плазму крізь епітелій кишечника, можна припустити, що мікробіом і його метаболіти здатні впливати на тривалість життя людини [52-55]. Одним з яскравих прикладів опосередкованого мікробіотою впливу на довголіття є метформін, який найчастіше призначається для лікування метаболічних захворювань. Його розглядали як перспективну молекулу проти старіння чи для подовження життя [1, 56].

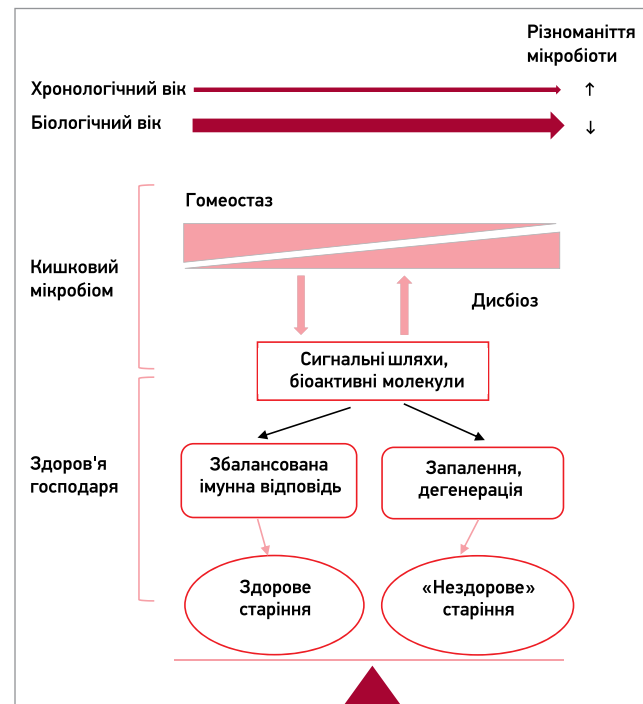


Рис. 2. Біологічний віковий дисбіоз кишечника та старіння



О.С. Няньковська



С.Л. Няньковський

Встановлено, що ефект подовження тривалості життя опосередкований впливом метформіну на бактерії [57], зокрема пригніченням метаболізму фолієвої кислоти [1, 58]. Це дає поштовх для вивчення можливих ефектів мікробіому для антивейдж-терапії [59]. Крім того, в людей похилого віку підвищені рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і С-реактивного протеїну в сироватці крові [60]. Цікаво, що підтримання збалансованого харчування та фізичної активності виявилось корисним у разі зниження когнітивних функцій, саркопенії, втрати маси тіла й інших захворювань, пов'язаних зі старінням [61, 62]. Це додатково підтверджує потенціал втручання у мікробіоту кишечника для здорового старіння.

Мікробіом кишечника та пов'язані зі старінням метаболічні захворювання

Зі старінням населення в усьому світі радикально зросла поширеність метаболічних захворювань. Відомо, що дисбіоз у мікробіомі кишечника та мікробних метаболітах пов'язаний з абераціями цілісності кишкового бар'єра та посиленими прозапальними цитокінами. Ці елементи також можуть лежати в основі патогенезу та прогресування різних метаболічних захворювань, поширених у людей похилого віку, таких як ожиріння, резистентність до інсуліну, стеатоз печінки, атеросклероз, серцево-судинні захворювання [54, 63]. Зміни в мікробіомі кишечника, що старіє, впливають на вісь «кишечник – мозок», тим самим перешкоджаючи нервовим, ендокринним та імунологічним сигналам між кишечником і мозком через нервову систему кишечника (НСК), що може відігравати роль у разі захворювань центральної нервової системи (ЦНС), як-от розсіяний склероз, аутизм, депресія, тривога [64, 65]. Зміни, пов'язані зі старінням мікробіому кишечника, не завжди спричинені старінням, вони можуть бути зумовлені загальним погіршенням стану здоров'я, що супроводжується недоїданням і вживанням великої кількості ліків, включаючи нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики тощо. Деякі дослідники припускають: втрата різноманітності мікробіому радше пов'язана зі слабкістю, що супроводжує старіння, ніж із хронологічним віком як таким [31, 66]. Також показано, що вікові зміни мікробіому кишечника є важливим фактором, який спричиняє вікові патологічні стани, такі як хронічне запалення [67], нейродегенерація [68], цукровий діабет [69], неалкогольна жирова хвороба печінки та серцево-судинні захворювання [70]. Механізми, за допомогою котрих мікробіом кишечника може сприятливо впливати на старіння організму господаря, нині інтенсивно вивчаються за допомогою різних підходів для поліпшення/відновлення еубіозу кишечника з метою покращення здоров'я. Серед цих механізмів безпосередня модуляція мікробіому кишечника, що може зменшити запальні реакції та покращити адаптивні імунні реакції, є основним шляхом стабілізації імуносенесценції. Інші механізми, котрі нібито сприяють цим ефектам, включають посилення антиоксидантної активності, регуляцію відкладення й метаболізму жиру господаря, пригнічення інсулінорезистентності, поліпшення цілісності бар'єра слизової оболонки й імунного гомеостазу, підвищене вироблення КЛЖК, подрібнення пептидів кишечника, що беруть участь у метаболізмі ліпідів і гомеостазі глюкози, а також підвищення регуляції окремих генів, які забезпечують метаболізм ксенобіотиків [66].

Нервова система кишечника та старіння організму господаря

НСК складається з розгалуженої мережі морфологічно та функціонально різноманітних субпопуляцій нейронів, які згруповані в мережі дрібних гангліїв і розкидані по всій довжині мембрани шлунково-кишкового тракту (ШКТ). НСК, безсумнівно, є найбільшим і найскладнішим компонентом периферичної нервової системи в організмі людини [71, 72]. Справді, кишкові нейрони відіграють життєво важливу регуляторну роль у багатьох функціях ШКТ, таких як синхронізація діяльності кишкових клітин, особливості моторики кишечника, всмоктування поживних речовин і секреторні функції клітин, тобто секреція слизу та кишкових гормонів [71, 73, 74]. Нині добре відомо, що НСК ссавців зазнає значних модифікацій після народження та продовжує змінюватися на всіх етапах життя господаря, зберігаючи пластичність із точки зору патофізіологічних функцій [73, 75-77]. Отже, доречно висловити гіпотезу про те, що НСК зазнає певних дегенеративних змін відповідно до змін у фізіології господаря, обміні речовин, мікробіоті й імунній системі під час старіння. Кілька дослідників розмірковували над цим зв'язком і виявили

Лактіале® Мульти – для підтримки імунної системи!*



* Згідно з листком-вкладишем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63; тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86; e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua

помітну кореляцію між старінням господаря й особливостями НСК; але результати виявилися дещо непослідовними, а точні механізми та питання про причини чи наслідки залишаються не повністю з'ясованими.

Наприклад, зафіксовано значне зниження кількості/функції нейронів власної пластинки стінки кишечника в ході старіння [78, 79]. Однак існує низка досліджень, які не спостерігали дегенерації цих нейронів [80, 81]. Отже, питання про те, чи цілісність/функція НСК старіє під час старіння господаря, залишається дискусійним. Утім, дегенерація НСК, пов'язана зі старінням господаря, а саме виявлення дистрофічних/дегенеративних нервових волокон [81, 82], змінені морфологія кишкових гангліїв [83, 84], акумуляція ліпофусцину (гранули жовто-коричневого пігменту, що містять залишки ліпідів лізосомального травлення) в застарілих кишкових нейронах [84, 85], α-синуклеїн-імунореактивні агрегати та гіперфосфорильований протеїн тау [86], а також збільшене навантаження активними формами кисню в нейронах власної пластинки стінки кишечника [87] відзначалися в багатьох дослідженнях на тваринах. Це чітко вказує на кореляцію між старінням організму господаря та старінням фенотипових змін у НСК. Якщо припустити, що клітини НСК значно відрізняються за своїми морфологічними й функціональними характеристиками, то дуже правдоподібно, що сприйнятливості до впливів, пов'язаних зі старінням, відрізнятиметься між різними типами клітин. Окрім того, оскільки нервові клітини є метаболічно активними, можна припустити, що окисний стрес і пошкодження вільними радикалами безпосередньо чи опосередковано причетні до старіння НСК [88]. Дисрегуляція кальцію може бути ще одним елементом, який лежить в основі старіння НСК, адже виявлено, що експресія кальційзв'язувальних білків у кишкових нервових клітинах знижується в тварин із віком [87, 89]. Також нещодавно повідомлялося про зміни в моделях експресії генів натрієвих каналів у клітинах НСК у ході старіння [90]. Однак особливості, а також ступінь цих вікових змін щодо характеристик і функцій клітин НСК на клітинному та молекулярному рівнях усе ще мають бути підтверджені й повністю з'ясовані. Подальші дослідження є необхідними для розроблення нових методів лікування нейрогастроентерологічних захворювань, пов'язаних із процесом старіння, а також для поліпшення якості життя в старості.

Зважаючи на близькість кишкових нейронів із мікробами, котрі мешкають у ШКТ, очевидно, що НСК асоціюється (можливо, навіть зазнає впливу чи координується) з мікробіотою кишечника. Припускають, що ранній вплив мікробіому в кишечнику є необхідним для постнатального розвитку НСК [91]. Також відомо, що початкова колонізація та гомеостаз гліальних клітин на слизовій оболонці кишечника регулюється його корінною мікробіотою [92]. Мікробіом кишечника зазнає істотних змін під час старіння [34]. Це може бути пов'язано зі зміною рівноваги мікробіоти, тобто зниженим рівнем корисних/коменсалів і підвищеним рівнем умовно-патогенних патобіонтів, а також, як наслідок, зміненим набором мікробних метаболітів навколо оболонки кишечника [86]. Такі зміни, пов'язані зі старінням кишкового мікробіому, здатні спричинити запальні процеси в кишечнику, котрі з часом можуть впливати на кишкові нейрони, що призводить до втрати та/або порушення різних фізіологічних і нейрохімічних функцій НСК [93, 94]. Було продемонстровано, що НСК підтримує та сприяє здоров'ю кишечника шляхом модуляції складу його мікробіоти [74]. Крім того, в людей із порушеною перистальтикою можуть розвинути дисбактеріоз і різні патології кишечника [94-96], що свідчить про вагомий вплив НСК на склад його мікробіому. Попри те що чіткі механізми досі незрозумілі, взаємодія між мікробіомом кишечника, клітинами його епітелію, імунною системою слизової оболонки та кишковими нейронами, особливо в контексті осі «кишечник – мозок» і невропатій у похилому віці, є територією подальших досліджень, хоча деякі дані вже інтерпретують [74, 97, 98].

Старіння та кишковий бар'єр і його проникність: чи існує зв'язок?

Кишковий бар'єр – це фізичний і функціональний поділ між навколишнім середовищем і внутрішнім середовищем господаря, а отже, він відіграє вирішальну роль у нашому здоров'ї та розвитку захворювань, регулюючи різні фізіологічні процеси, такі як забезпечення вибіркового проходження необхідних речовин і забезпечення засвоєння/перетравлення поживних речовин, запобігання проникненню патогенних мікроорганізмів, токсинів, антигенів та інших прозапальних речовин в організм (рис. 3) [99-101]. Складається кишковий бар'єр переважно з муцинозного компонента, що секретується клітинами епітелію кишечника, створюючи шар міжклітинних з'єднань (включно зі щільними переходами) (рис. 3А). Кишковий епітелій (кишковий бар'єр) є абсолютно необхідним для регулювання гомеостазу кишечника та підтримки загального стану здоров'я господаря. Отже, будь-яке порушення в гомеостазі цього бар'єра може призвести до шкідливих наслідків, як-от підвищена проникність кишечника (негерметична кишка), посилення тригерів і наслідків запалення, а також порушення мікробіому кишечника (дисбіоз); своєю чергою, це зумовлює підвищений ризик розвитку запальних захворювань ШКТ [102-110] (рис. 3Б).

В умовах еубіозу епітеліальні клітини виробляють антимікробні пептиди (АМП) у відповідь на ІЛ (наприклад, ІЛ-22), а також експресують рецептори для розпізнавання різних сполук (наприклад, Toll-подібні рецептори – TLR). Мікроби в кишечнику регулюють слизову секрецію та вироблення АМП, а також контролюють/посилюють цілісність кишкового бар'єра за рахунок вироблення КЛЖК. Келихоподібні клітини виробляють слиз, щоби стримувати патобіонтну інвазію. Лімфоїдні клітини (наприклад, клітини Th17) відіграють певну роль у захисті організму господаря, виробляючи контрольовані масиви ІЛ-22. Дендритні клітини індукують активацію та диференціацію naïвних В-клітин з утворенням плазматичних клітин, які продукують специфічний для коменсалу IgA у власній пластинці. IgA транспортується в просвіт кишечника у вигляді секреторного IgA (sIgA) через рецептори (полімерні рецептори імуноглобуліну, pIgR), після чого sIgA зв'язується з коменсальними мікробами та розчинними антигенами, тим самим обмежуючи їх прилипання до епітелію слизової оболонки та вихід крізь кишковий бар'єр. Однак у разі дисбіозу та/або старечого дисбіозу змінений склад мікробіоти й ослаблена/порушена проникність кишечника можуть призвести до збільшення виходу різних мікробів і мікробних метаболітів крізь кишковий бар'єр, спричиняючи прозапальні реакції, котрі в результаті збільшують сприйнятливості господаря до різних захворювань [7, 36, 101, 104, 105, 109, 110, 112-114].

Продовження на стор. 66.

О.С. Няньковська, д.м.н., професор, С.Л. Няньковський, д.м.н., професор, М.С. Яцула, к.м.н., М.І. Городиловська, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Корекція мікробіому кишечника як важлива складова антивейдж-стратегії

Продовження. Початок на стор. 64.

Метаболіти як похідні мікробіому при старінні

КЛЖК (бутират, пропіонат й ацетат) мають значний сприятливий вплив на кілька особливостей метаболічного та фізіологічного здоров'я організму господаря: підтримання низького рівня рН, збільшення мікробної біомаси, зростання корисної бактеріальної популяції, регулювання вироблення слизу, підтримання цілісності кишкового бар'єра та гомеостазу кишечника, формування периферичного метаболізму. Основні КЛЖК служать джерелом енергії для ентероцитів товстої кишки, забезпечуючи 5-10% загальної енергії, необхідної здоровому людському організму [115]. Крім того, абсорбований бутират, найбільш вивчений корисний метаболіт, який продукується мікробіомом кишечника, може відігравати захисну роль у разі раку прямої кишки, інгібуючи гістондеацетилазу, що здатна стимулювати проліферацію колоректальних ракових клітин [116]. Пропіонат сприяє глюконеогенезу в печінці, допомагає регулювати синтез холестерину, а також запобігає розвитку раку, що може метастазувати в печінку [117]. Ацетат діє як субстрат для ліпогенезу печінки та синтезу холестерину, допомагає в регуляції кровотоку товстої кишки, має превентивне значення в канцерогенезі печінки [118].

Спосіб харчування, прийом ліків, склад мікробіому кишечника зазнають істотних змін під час старіння, тому метаболічне середовище кишечника, а саме рівень мікробних метаболітів, також неминує погіршуватися з віком. Відомо, що порівняно з молодими особами, в людей похилого віку рівень КЛЖК є нижчим. Зменшення вироблення КЛЖК у товстій кишці корелює з меншим споживанням клітковини та лікуванням антибіотиками в похилому віці [119]. Крім того, в довгожителів зменшується число бактерій, які продукують бутират [120]. Таке зниження рівня КЛЖК у кишечнику (можливо, через змінений раціон літніх людей) може спричиняти зростання популяцій бактерій, здатних розкладати муцин, збільшуючи тим самим можливість потрапляння патобіонтів у слизову оболонку кишечника [120]. Отже, зниження рівня КЛЖК у літньому віці може збільшити сприйнятливості до запальних захворювань, таких як хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт. Вікове зниження рівня КЛЖК може також впливати на імунне здоров'я господаря, що в результаті здатне спричинити різні захворювання кишечника в людей похилого віку. Встановлено, що знижений рівень бутирату пов'язаний із низкою запальних кишкових захворювань [4, 116, 119, 120-122]. З огляду на те що метаболічне

здоров'я господаря погіршується в літньому віці, цілком імовірно, що це частково може бути пов'язано зі змінним рівнем КЛЖК у кишці. Наприклад, знижений рівень бутирату може діяти на чутливість до інсуліну та витрати енергії, впливаючи на активність мітохондрій [123]. Знижений рівень пропіонату може впливати на кишковий глюконеогенез і нейронний ланцюг «кишечник – мозок» через рецептор GPR-41 [124]. Припускають також, що зменшення кількості КЛЖК-продукувальних бактерій здатне модулювати нейроімунну активацію [125].

Пробіотики та пребіотики для досягнення довголіття

Не дивно, що мікробна екосистема кишечника нині привертає значну увагу в контексті розроблення нових стратегій стосовно забезпечення здорового старіння та добробуту людей похилого віку. Проте концепція маніпуляції мікробіомом кишечника для здорового старіння може бути датована ще ХХ ст., коли І.І. Мечников висунув гіпотезу, що вікові захворювання – це насамперед наслідки дії реактивних фагоцитів, які пошкоджують здорові тканини у відповідь на наявність автотоксинів у кишечнику, й що відновлення мікрофлори кишечника шляхом регулярного прийому йогурту може сприяти здоровому старінню [126]. Хоча причинно-наслідковий зв'язок іще не встановлено, наявні дані про зв'язок між мікробіомом кишечника, харчуванням і системним запаленням свідчать, що дієтичні втручання для врегулювання складу та різноманітності мікробіоти можуть сприяти здоровому старінню та довголіттю [34, 127]. У цьому контексті пробіотики та пребіотики є перспективними кандидатами для розроблення харчових стратегій для антивейдж-терапії.

Пробіотики – це живі мікроорганізми, котрі при введенні їх у достатній кількості приносять користь здоров'ю господаря [128]. Пребіотики – це неперетравлювані харчові інгредієнти, котрі вибірково стимулюють ріст та/або активність однієї або обмеженої кількості бактерій у товстій кишці [129]. Цікаво, що загальна мета як пробіотиків, так і пребіотиків є подібною, а саме – відновлення та/або підтримання гомеостазу мікробної екосистеми кишечника, що може бути особливо важливим у похилому віці [34, 119]. Оскільки пребіотики є «улюбленою» їжею для пробіотиків, їх поєднання як синбіотиків для профілактичного та терапевтичного впливу на здоров'я можна передбачити для поліпшення стану кишечника та загального здоров'я [46, 130]. Ферментація пребіотиків пробіотиками, головним чином біфідо- та лактобактеріями, підвищує рівень КЛЖК у кишечнику, особливо бутирату, що чинить імуномодуляторні

та протизапальні ефекти [131]. Це може бути важливо для людей похилого віку, оскільки вони вже переживають імунну старість і мають підвищений ризик розвитку різних інфекцій і захворювань [132, 133].

Більшість пробіотичних продуктів засновані на одному чи декількох штаммах лакто- та біфідобактерій, тоді як пребіотики зазвичай містять складні вуглеводи, такі як інулін, галактоолігосахариди, фруктоолігосахариди [134]. Пробіотики та пребіотики збільшують кількість біфідо- й лактобактерій у кишечнику, тим самим позитивно змінюючи склад мікробіоти кишечника в літніх людей [135-137], що певною мірою сприяє профілактиці захворювань, пов'язаних зі старінням, як-от діарея, спричинена *C. difficile*, закреп, респіраторні та шлунково-кишкові інфекції [138-141]. Ці профілактичні ефекти пояснюються імуномодуляторною та протизапальною дією пробіотиків, а саме підвищеною активністю НК (природних кілерів), посиленням фагоцитозом, що може лежати в основі покращення імунного старіння [132, 142-144].

Отже, пробіотики можна застосовувати для модуляції вікового дисбалансу мікробіоти кишечника та введення штамів зі специфічними ефектами, що сприяють підтриманню здоров'я. Основними перевагами пробіотиків у людей похилого віку є профілактика діарейних захворювань, захист від патогенних мікроорганізмів, посилення бар'єрної функції кишечника, поліпшення моторики ШКТ і запальних кишкових розладів, імуномодуляторні ефекти та профілактика раку товстої кишки [145, 146]. Зважаючи на позитивні ефекти пробіотиків, зокрема на процес старіння людського організму, доповнення ними харчового раціону, зокрема літніх людей, є дуже доречною.

На ринку України є дієтична добавка Лактіале® Мульти, що включає 14 штамів пробіотичних бактерій із доведеною ефективністю (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus salivarius*) – сумарно $2,0 \times 10^9$ колонієутворювальних одиниць пробіотичних мікроорганізмів в одній капсулі. Усі штами мають розшифрований геном і код безпеки (PXN), а також тестовані на кислотостійкість, резистентність до низького рН, здатності до адгезії, інгібувальної дії щодо патогенів.

Корисна дія штамів Лактіале® Мульти є доведеною:

- *B. longum* нормалізує тривожну поведінку; зменшує збудливість кишкових нейронів, може надсилати сигнали до ЦНС, активуючи вагусний шлях на рівні ЦНС; зменшує пошкодження ДНК, що може спровокувати розвиток злоякісних клітин [147];

- *L. rhamnosus* впливає на рівень ГАМК у певних ділянках мозку; знижує рівень стрес-індукованого гормону кортикостерону, внаслідок чого нормалізується поведінка, пов'язана з тривожністю та депресією; поліпшує маркери метаболічного синдрому [148-150];

- *B. subtilis* чинить вплив на специфічний імунітет завдяки активації Т- та В-лімфоцитів і вивільненню з останніх IgG та IgA; посилення неспецифічного імунітету пов'язано з активацією макрофагів і вивільненням із них прозапальних цитокінів, підвищенням бар'єрної функції слизової оболонки кишечника;

- *B. bifidum* знижує утворення в кишечнику метаболітів, які мають канцерогенний потенціал, – нітритів, нітрозамінів, крезолу, індолу, аміаку; зменшує ураження печінки [148].

Доведена ефективність штамів на ферментацію: вони продукують молочну кислоту з вуглеводів для ферментації поживних речовин.

Завдяки появі високопродуктивного секвенування та метагеномних інструментів нині починає розкриватися здорова, або «ідеальна», конфігурація мікробіому кишечника, що допомагає зрозуміти складність і функціональність мікробів у здоров'ї та при різних захворюваннях. З огляду на надзвичайно швидкі темпи дослідження елементів мікробіоти кишечника можна спрогнозувати, що невдовзі ми зможемо дізнатись, який мікроб що, чому та як робить. І тоді з'явиться можливість завчасного передбачення ризику розвитку дисбіозу кишечника та пов'язаних із ним захворювань. Це дасть змогу своєчасно відновити мікробіом, сформувати стійку та здорову мікробіоту для забезпечення максимально можливого рівня здоров'я та продуктивності при старінні людини.

Список літератури знаходиться в редакції.

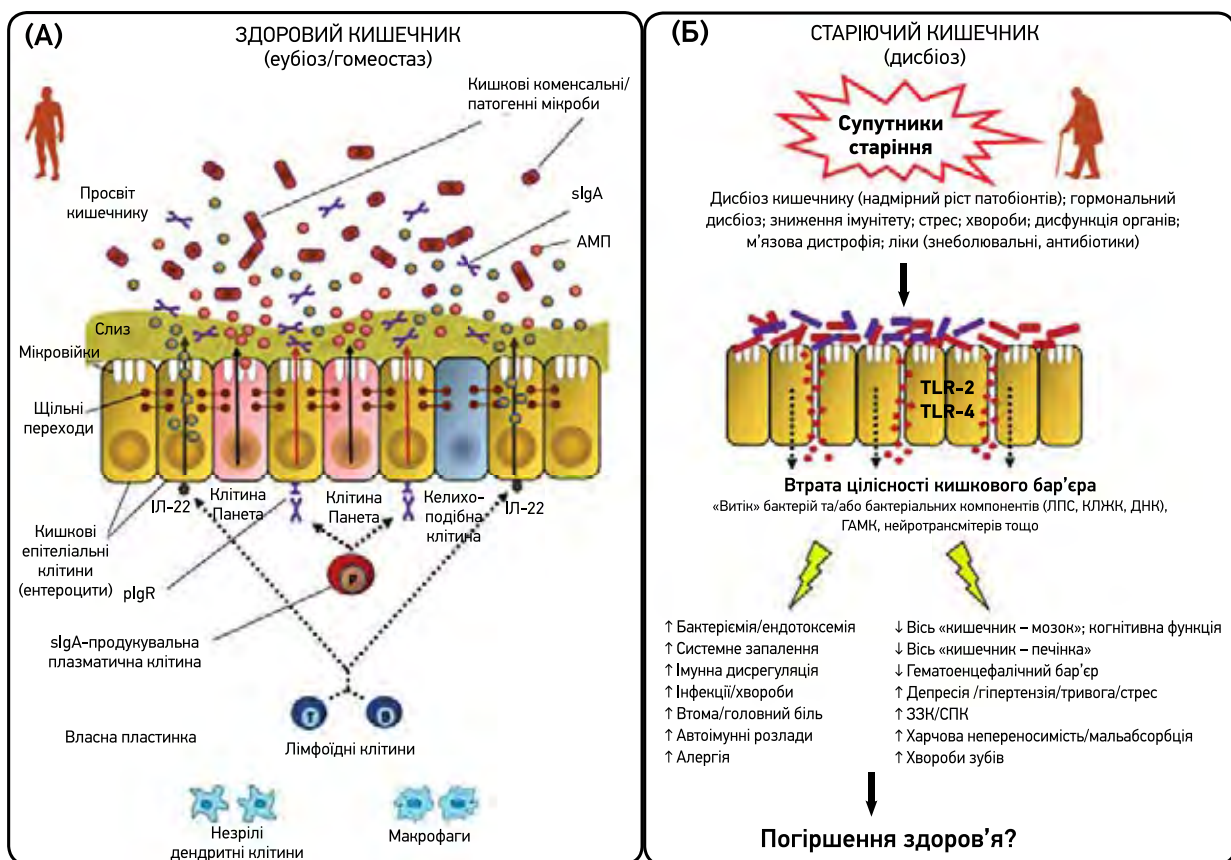


Рис. 3. Особливості еубіозу (А) та дисбіозу, пов'язаного з процесом старіння (Б) [111]

Примітки: АМР – антимікробні протеїни; ЛПС – ліпополісахариди; ЗЗК – запальні захворювання кишечника; СПК – синдром подразненого кишечника.

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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



Г.А. Анохіна, д.м.н., професор, В.В. Харченко, д.м.н., І.Я. Лопух, к.м.н., І.А. Коруля, к.м.н., кафедра гастроентерології, дієтології й ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Пробіотики в корекції психоемоційних порушень при синдромі подразненого кишечника

Функціональні шлунково-кишкові розлади згідно з IV Римським консенсусом розглядають як клінічний варіант взаємодії психосоціальних факторів і фізіології травного каналу через вісь «кишечник – мозок». Співіснування симбіотичної мікрофлори та її господаря є взаємовигідним. Присутність симбіонтів важлива для функціонування імунної системи, перетравлення поживних речовин, моторики й інших аспектів здорової фізіології. Генетичні та молекулярні дослідження дозволили вченим дійти висновку про те, що симбіотичні популяції характеризуються великою різноманітністю. Виокремлено до тисячі різних видів, виявлено особливості формування індивідуальної мікрофлори, на яку постійно впливають такі фактори, як стать, генетика, вік, тип харчування, стрес тощо. У стресових ситуаціях або у відповідь на фізіологічні чи дієтичні зміни мікрофлора може сама змінитися, створюючи дисбаланс у взаємодії між мікрофлорою та господарем. Такі зміни можуть впливати на стан здоров'я людини [2-5].

Вісь «кишечник – мозок»

Останніми роками все більше уваги приділяється впливу кишечника на мозок; ця теза має вагому базу. Необхідні комунікаційні процеси засновані на нейротрансмітерних, нейропептидних, цитокінових, гормональних зв'язках між імунною та центральною нервовою системами (ЦНС). Прямі та непрямі шляхи підтримують двоспрямовану взаємодію між мікробіотозом кишечника та ЦНС із залученням ендокринних, імунних й нервових механізмів. В експериментальних дослідженнях впливу мікробіотичного складу кишечника на функцію мозку доведено розвиток тривоги, депресії, когнітивної дисфункції, а також метаболічні зміни ЦНС. Виявлено, що вісь «кишечник – мозок» впливає на емоції, мотивацію, пізнавальні функції. Різноманітні форми підсвідомої взаємодії з кишечником, зокрема ті, що спричинені кишковою мікробіотою, можуть навіть впливати на формування пам'яті, емоційне збудження, афективну поведінку та процес прийняття рішень. Внутрішня кора мозку людини, мозкові мережі (включаючи передню черепно-мозкову кору, орбітофронтальну частину кори та мигдалину) є наймовірнішими регіонами мозку для підтримки інтеграції з кишечником. Існують дані, що присутність кишкової мікрофлори на ранньому етапі розвитку впливає на топологію нейронів (сукупність властивостей цілих ділянок головного мозку), пов'язану із тривожністю і депресивними станами. Кишкову мікрофлору також пов'язують зі специфічною поведінкою, стресом і захворюваннями, що мають зв'язок зі стресом. Зміни в кишкової мікрофлорі можуть впливати на ризик розвитку захворювань, а управління нею може стати новим методом лікування афективних і тривожних розладів [7, 9, 23, 30].

Психічні прояви СПК

Синдром подразненого кишечника (СПК) не можна вважати патологією шлунково-кишкового тракту чи нервової системи в класичному сенсі. Це захворювання є новим біонейропсихосоціальним станом людини, що формується в певних соціальних умовах і проявляється гіперсприйняттям, гіперреактивністю, схильністю до депресивних й обсесивно-компульсивних реакцій. У хворих із СПК спостерігається сенсорна та нейром'язова дисфункція кишечника, про що свідчить збільшення моторної реакції кишечника у відповідь на внутрішньовенне введення кортикотропін-релізінг-гормону. Поряд із сенсорною та нейром'язовою дисфункціями СПК притаманні порушення якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, а також розвиток помірно виражених запальних змін слизової оболонки кишечника [1-3, 5].

У здорових людей звичайні периферичні подразники, зумовлені фізіологічною перистальтикою кишечника, не відчуються і не супроводжуються болем (на відміну від хворих із СПК). При СПК збільшується чутливість кишкових рецепторів до підвищення тиску в кишці й розтягування кишкової стінки. Вісцеральна гіперчутливість при СПК може бути наслідком ушкодження ентеральної нервової системи в умовах зміни складу бактеріальної мікрофлори кишечника з підвищенням експресії прозапальних цитокінів, що вивільняються імунними клітинами внаслідок активації toll-подібних рецепторів, а також зі зниженням

експресії протизапальних цитокінів. СПК власне т. зв. імунне запалення слизової оболонки кишечника низького ступеня активності. Зміни складу кишкової мікрофлори при СПК спричиняють надмірну дегрануляцію опасистих клітин, прилеглих до ентеральних нервів, підвищення місцевої серотонінової та гістамінової активності, вивільнення простагландинів і триптази, які сприяють розвитку підвищеної проникності кишкової стінки. Деякі продукти життєдіяльності бактерій збільшують проникність кишкової стінки, впливаючи на рецептори, розташовані на апікальній мембрані епітеліальних клітин, унаслідок чого спостерігається скорочення їх цитоскелета. Підвищена проникність кишкової стінки зумовлює порушення бар'єрної функції кишечника, в результаті чого відзначаються проникнення бактеріальних антигенів через стінку кишки й подальший надлишковий викид біологічно активних речовин [4, 5, 8, 26].

Психічні розлади в пацієнтів із СПК включають різноманітні тривожні порушення: генералізована тривога; тривожно-фобічний синдром, панічні атаки; тривожно-обсесивний синдром. Тривожні порушення нерідко поєднуються з депресією, побоюванням за стан здоров'я. Відзначалися постійна іпохондрична фіксація на функціонуванні кишечника, тривожне очікування випорожнень, страх щодо появи онкологічного захворювання. Депресивний синдром може включати різні прояви депресії, інколи з параноїальними проявами. Спостерігається висока частота діарейної тривоги, яка проявляється страхом розвитку діареї в публічних місцях або в дорозі. Іпохондричний синдром при СПК включає невротичну іпохондрію, надцінну іпохондрію, іпохондричний розвиток особистості [18, 28, 33].

Як мікробіота «спілкується» з мозком?

Проведені дослідження демонструють декілька шляхів взаємодії мікробіоти із ЦНС. Один із шляхів спілкування – передання сигналів через блукаючий нерв у відповідні ділянки мозку. Виявлено, що цей нейронний зв'язок активізується навіть за відсутності периферичної імунної реакції, що передбачає наявність прямого зв'язку між кишковими бактеріями та нервовою системою. Дослідження довели, що якщо підгодовувати здорових мишей пробіотиками, то в них знижуються тривожність і депресивна поведінка (порівняно з контрольною групою), підгодовування пробіотиками активує нейрони в гіпоталамусі – ділянці мозку, що має важливу роль у виробленні реакції на стрес. Активізація нейронів у гіпоталамусі відбувалася інтенсивніше, коли мишам давали патогенні бактерії; це спричиняло активнішу периферійну імунну відповідь. Отже, периферійні нервові закінчення й імунні молекули в крові, що передають сигнали, можуть сприяти комунікації між кишечником і мозком. У тих самих дослідженнях наводяться докази на користь того, що мікрофлора – модулятор тривожності в поведінці. З огляду на ці спостереження можна припустити, що призначення пробіотиків може виявитися перспективним при лікуванні запальних процесів або для усунення пов'язаних з ними симптомів тривожності [9, 23, 24].

Мікробіота й патогенні бактерії можуть використовувати для комунікації з мозком нейрони локальної вегетативної нервової системи, яка є частиною автономної (загальної вегетативної) нервової системи, що базується в кишечнику

та відповідає за перистальтику й нормальне здійснення інших функцій кишечника. Це велика мережа нейронів, які є першою ланкою в контакті між мікрофлорою кишечника та мозком, а також важливим компонентом у зв'язці «кишечник – мозок». При депресії спостерігається розлад у роботі системи гіпоталамус – наднирники. У відповідь на фізіологічний, психологічний або патологічний подразник нейрони в гіпоталамусі активуються та відправляють до гіпофізу сигнал, який виділяє у кров адренотропінотропний гормон, що, своєю чергою, активує наднирники і виділення ними гормону стресу – кортизолу.

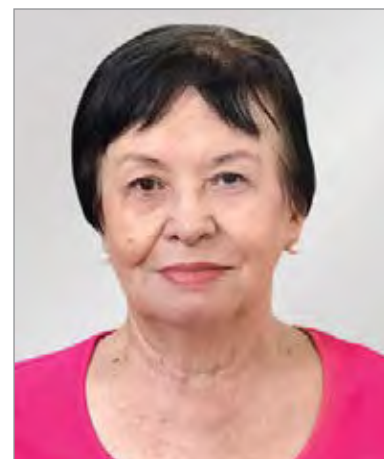
Гормони та нейромедіатори, що виділяються з кишечника, спрямовують сигнали до мозку безпосередньо чи через вегетативні нейрони. Виявлено, що на надходження триптофану, який є джерелом для синтезу серотоніну, впливає мікробіота. При дисбіозі може відбуватися інтенсивне використання триптофану протеолітичними мікроорганізмами; це зумовлює дефіцит триптофану в крові та зменшення його надходження через гематоенцефалічний бар'єр. Зменшення триптофану в мозку спричиняє розвиток депресії та безсоння. Відомо, що серотонін – джерело для синтезу мелатоніну (нічного нейромедіатора). Слід наголосити, що в кишечнику синтезується біля 85% усього серотоніну в організмі людини. Кишечник використовує до 95% глутаміну – важливого збудливого нейромедіатора ЦНС, який є джерелом синтезу гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) – основного гальмівного нейромедіатора, що створює для людини відчуття спокою та комфорту. ГАМК, синтезована в кишечнику, входить до загального пулу ГАМК [13, 18, 28, 33].

Пробіотики при СПК

Наразі існують дослідження, які вказують на роль порушень кишкової мікробіоти в розвитку багатьох психічних захворювань, включаючи шизофренію, хворобу Паркінсона, Альцгеймера тощо [14, 17, 19-22, 25]. Кишковий дисбіоз погіршує перебіг розладів аутистичного спектра, призначення пробіотиків дітям з аутизмом має позитивний вплив [15, 16].

Пробіотики забезпечують нейропротекторну роль, запобігаючи синаптичній дисфункції, зумовленій стресом, між нейронами. У 30-денному дослідженні здорових добровольців, яким були призначені пробіотики, показано зниження рівнів кортизолу. Відомо, що важливою є роль хронічного стресу та підвищеного виділення катехоламінів у розвитку гіпертонічної хвороби й судинних катастроф [18, 24].

Останніми десятиліттями до когорти традиційних ендокринних органів, як-от гіпоталамус, гіпофіз, шишкоподібна, щитоподібна та підшлункова залози, відносять й жирову тканину, а найновіші дослідження в галузі вивчення кишкової мікробіоти дають достатньо підстав віднести до ендокринних органів і мікробіоту. На відміну від ендокринних органів господаря, які виробляють лише кілька ключових гормонів, мікробіотний ендокринний орган кишечника має унікальний потенціал для виробництва сотень (якщо не тисяч) гуморальних агентів. Синтезовані бактеріями гормони є селективними системами рецепторів господаря та зумовлюють різноманітні біологічні реакції. Важливо також зазначити, що мікробіотні продукти кишечника взаємодіють з ендокринною системою господаря [8, 23, 26].



Г.А. Анохіна

Вивчення впливу пробіотиків на психоемоційний стан у людей довело підвищення стресостійкості, зменшення тривожності, симптомів депресії. Сучасні клінічні дослідження підтверджують важливу роль мікрофлори у формуванні тривожності та депресивних станів. Також вони демонструють потенціал лікування пробіотиками [10, 11, 13].

Профілактика СПК і психоемоційних розладів, які супроводжують це захворювання, вимагає проведення заходів із нормалізації функціонального стану мікробіоти. Модифікація кишкової мікробіоти нині розглядається як один із перспективних методів корекції психоемоційного стану людини; вона включає корекцію харчування, призначення про- та пребіотиків, дієти. Характер харчування формує мікробіоту починаючи від самого народження, а систематичні зміни в складі харчового раціону можуть спричинити зміни мікробіому кишечника. Виявлені істотні відмінності в населенні різних країн залежно від харчування. Вживання великої кількості рослинних продуктів, збагачених клітковиною, характеризується домінуванням бактерій класу *Bacteroidetes*, особливо *Prevotella*. Дієта зі значною кількістю харчових волокон змінює мікробіоту шляхом прискорення часу кишкового транзиту й збільшення продукції коротколанцюгових жирних кислот, зокрема пропіонової та масляної кислот [4-6, 24].

Використання пробіотиків може поліпшити здоров'я. В низці досліджень продемонстровано позитивну дію пробіотиків на клінічні прояви СПК, зменшення больової чутливості, проникності стінки кишечника та зниження транслокації бактерій і макромолекул, зменшення активності запальної відповіді.

До пробіотиків, які відповідають усім вимогам, належить Лінекс®. Капсули Лінекс Форте® містять *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®) і *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®). Обидві молочнокислі бактерії є частиною нормальної мікрофлори кишечника людини. Стійкість *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* до соляної кислоти та жовчі зумовлює високий ступінь виживання цих штамів під час проходження через шлунок і дванадцятипалу кишку. Зазначені штами молочнокислих бактерій є основними представниками мікробіоти людини, які можуть адсорбуватися на слизовій оболонці кишечника, збільшуючи популяцію корисних мікробів і нормалізуючи склад мікробіому кишечника.

Висновки

Незадовільні результати лікування пацієнтів із СПК зумовлені високою частотою психоемоційних порушень, у розвитку яких значне місце посідає дисбіоз кишечника.

Основним акцентом у лікуванні хворих із СПК має бути терапія, спрямована на нормалізацію мікробіому кишечника шляхом корекції харчування і призначення пробіотиків, що дозволить усунути вісцеральну гіперчутливість, підвищену проникність кишечника, метеоризм, порушення випорожнень, а також нормалізувати нейромедіаторні впливи кишечника на головний мозок.

Список літератури знаходиться в редакції. LA-5® і BB-12® є зареєстрованими торговими марками Chr. Hansen, Данія. Лінекс Форте®, капсули тверді, UA/14763/01/01. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-74-ЛИН-ОТС-1220



ЛІНЕКС ФОРТЕ®

З 1-го дня прийому
АНТИБІОТИКІВ!^{1,2}

ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИБІОТИКІВ
ЗМЕНШУЄТЬСЯ КІЛЬКІСТЬ
КОРИСНИХ БАКТЕРІЙ,
ОСОБЛИВО БІФІДОБАКТЕРІЙ³

ТОМУ ДУЖЕ ВАЖЛИВО
ВИКОРИСТОВУВАТИ ПРОБІОТИКИ
ДО СКЛАДУ ЯКИХ ВХОДЯТЬ
БІФІДОБАКТЕРІЇ ТА ЛАКТОБАКТЕРІЇ³



*BIFIDOBACTERIUM
ANIMALIS SUBSP.
LACTIS*

1×10^9
КУО

*LACTOBACILLUS
ACIDOPHILUS*

1×10^9
КУО

ШТАМИ BB-12® ТА LA-5®
ДОСТОВІРНО ЗНИЖУЮТЬ
ЧАСТОТУ ДІАРЕЇ ПРИ ПРИЙОМІ
АНТИБІОТИКІВ
В 2 РАЗИ⁴



ПРИЙМАЙТЕ ЛІНЕКС ФОРТЕ®
ЧЕРЕЗ 3 ГОДИНИ
ПІСЛЯ ПРИЙОМУ АНТИБІОТИКІВ¹

БАКТЕРІЇ У СКЛАДІ ЛІНЕКС ФОРТЕ®⁴:

СПРИЯЮТЬ
НОРМАЛІЗАЦІЇ
РОБОТИ
КИШЕЧНИКА

ЗНИЖУЮТЬ
ЧАСТОТУ
ТА ТЯЖКІСТЬ
СИМПТОМІВ
ДІАРЕЇ

СПРИЯЮТЬ
ВІДНОВЛЕННЮ
НОРМАЛЬНОЇ
МІКРОФЛОРИ⁴

СТИМУЛЮЮТЬ
ІМУННУ
СИСТЕМУ

BB-12® та LA-5® є зареєстрованими торговими марками Chr. Hansen, Данія *Не всі антибіотики мають таку форму та колір.

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Форте®, капсули тверді № 14, Р.П.№ UA/14763/01/01. 2. Мається на увазі через 3 години після прийому антибіотиків. 3. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea, Stephen Olmstead, MD, Dennis Meiss, PHD, and Janet Ralston, BS 4. Sheu et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy. Am. J. Clin. Nutr., 83:864-9, 2006.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

SANDOZ A Novartis
Division

НАДІЙНА ТУРБОТА СЬОГОДНІ Й ЗАВТРА

SANOFI

Плавікс®
Клопідогрель

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказан-**

ня. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. **Годування груддю.** Невідомо, чи

екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, в тому числі інсульту. **Протипоказан-**

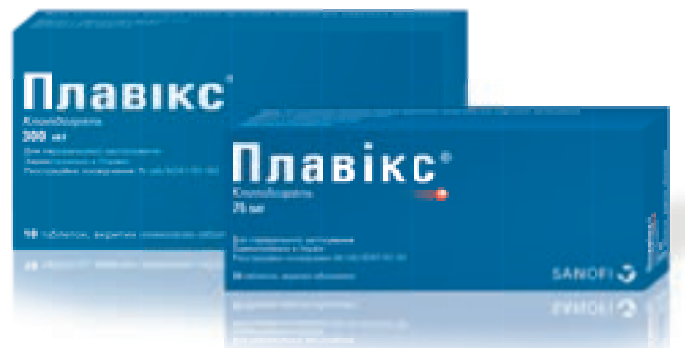
ня. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі та хворі літнього віку.** Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на

добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. **Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.** Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. **Пацієнтам з фібриляцією передсердь** клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська 48–50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)