#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

XXI століччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 21 (490) листопад 2020 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук, професор
Ольга Голубовська

Діагностика й тактика лікування пацієнтів із COVID-19

Читайте на сторінці **11**

American Heart Association® Scientific Sessions

Зазирнемо в майбутнє кардіології: огляд новин 69-ї наукової сесії АНА

Читайте на сторінці **52**

Доктор медичних наук, професор
Марина Долженко

Тромбоемболія легеневої артерії як окремий випадок венозної тромбоемболії

Читайте на сторінці **40**

КЛЕКСАН® Еноксапарин

Доведений та передбачуваний захист[1]

Наявність мультидозового флакона[2]

Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями[1]

Шприц-доза з захисною системою голки[3]

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 кишечнику свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В05. **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 втручання 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 черезшкірне 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 клінічна 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 очах, відоме або підозроване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтракраніальних або інтрацеребральних судин. Спінальна 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 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 одноразової 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 діалізного контуру. **Діє.** 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: геморагічна анемія, 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 грудьо.** 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 грудьо. **Діть.** 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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal 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. Жилянська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00. www.sanofi.ua

SAUA.EN0.18.02.0087(1)a (6 December 2019)

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

CINRYZE
C1 inhibitor (human)

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 дорослих[1]
- С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці[2]
- 1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп
- можливість покращити якість життя[3]
- лікування, яке добре переноситься[2]

НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
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 ангіоневро-тичного 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 (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), не часто (від ≥1/1 000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000) 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°С – 25°С). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайєр Сервісез BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, B – 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

C-APROM/UA/0059

Посилання: 1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. Allergy. 2018. https://doi.org/10.1111/all.13384. Published online January 10, 2018. **2.** Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. **3.** Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: info.ua@takeda.com

Takeda

Спадковий ангіоневротичний набряк у практиці сімейного лікаря

Ангіоневротичний набряк (АН) – це неболісне набрякання підшкірних або підслизових тканин будь-якої ділянки тіла внаслідок підвищеної проникності судин і, відповідно, екстравазації рідини. АН здатен спричиняти клінічну симптоматику внаслідок тиску на навколишні структури, а також загрожувати життю за умови розвитку в дихальних шляхах (Hoyer C. et al., 2012).

Точний механізм підвищення проникності судин залежить від патологічного стану, що спричинив АН. Зокрема, при алергічних реакціях він є наслідком дегрануляції опасистих клітин, при лікуванні інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – накопичення брадикініну, за умови спадкового АН (САН) – нестачі інгібіторів С1-естерази (С1-інгібіторів), що також підвищує рівень брадикініну. Певна частка АН є ідіопатичними (Hoyer C. et al., 2012).

САН: епідеміологія, етіопатогенез, клінічна картина

Поширеність САН становить 1:50 тис.; жінки та чоловіки страждають на це захворювання однаково часто (Hoyer C. et al., 2012). Лише в США САН щорічно виступає причиною 30 тис. госпіталізацій до відділень невідкладної допомоги (Moore G. et al., 1988).

САН поділяється на два типи: при 1 типі (85% випадків) причиною хвороби є порушення вироблення С1-інгібітора, а при 2 типі (15% випадків) – дисфункція цього білка. Успадкування обох цих типів є автосомно-домінантним, хоча 20-25% випадків є наслідками спонтанних мутацій. Описано також 3 тип, у разі котрого й рівень, і функція С1-інгібітора є нормальними, проте мутація гена XII фактора згортання крові спричиняє надмірне вироблення кініну. Цей стан трапляється лише в жінок; вважається, що він зчеплений з Х-хромосомою (Hoyer C. et al., 2012).

Симптоми САН зазвичай проявляються на першій або другій декаді життя. У 75% пацієнтів перший напад САН стається до 15 років. Хвороба триває протягом життя людини, проте з плином часу вираженість симптомів зменшується. Імовірність набряку гортані протягом життя становить близько 70%; частота смерті від цього виду набряку та пов'язаної з ним асфіксії – 15-33% (Hoyer C. et al., 2012). Якщо САН залишається недіагностованим, імовірність асфіксії зростає приблизно в 9 разів (Bork K. et al., 2012).

Нестача С1-інгібітора порушує функцію С1-естерази – першого фактора класичного шляху системи комплементу, а також кількох інших протеаз. Унаслідок цього виникає неконтрольована активація системи комплементу з вивільненням вазоактивних і хемотактичних пептидів, що призводить до підвищеної проникності судин, вазодилатації та скорочення непосмугованих м'язів судин. Ці патогенетичні ланки, своєю чергою, спричиняють гострий локалізований твердий обмежений набряк без свербежу та почервоніння. Такий набряк може виникнути в будь-якій ділянці тіла, в тому числі в стінці кишечнику чи дихальних шляхів, але найчастіше уражається обличчя (губи, повіки, язик), кінцівки та геніталії (рис. 1-3). Зазвичай набряк утримується 2-5 днів і спонтанно зникає; адреналін, стероїдні й антигістамінні препарати є неефективними (Hoyer C. et al., 2012; Bork K. et al., 2012).

Нападам САН часто передує продромальний період, симптомами котрого є втома, загальне нездужання, перепади настрою, біль у суглобах і м'язах, нудота, спрага чи erythema marginatum (рис. 4). Остання відсутня при САН із нормальним рівнем С1-інгібітора (Hoyer C. et al., 2012; Bork K. et al., 2006, 2012; Henao M. et al., 2016).

Причинами нападів можуть бути такі чинники, як стоматологічне та хірургічне лікування, травма, стрес або фізичне перенавантаження, інфекції, вживання алкоголю, введення анестетиків, менструація, вживання певних медикаментів (ІАПФ, естрогени). Більшість нападів є спонтанними (Hoyer C. et al., 2012; Bork K. et al., 2012).

Клінічна симптоматика АН залежить від ураженої ділянки. Досить частим явищем у разі САН

Рис. 1. Пацієнтка із САН при надходженні до лікарні (А, Б) та через 8 днів після лікування (Hirose T. et al., 2017)

Рис. 2. САН у жінки 54 років: А – поза нападами; Б та В – через 2 та 6 год після початку одного нападу; Г – через приблизно 5 год після початку іншого нападу (Ebo D.G., Bridts C.H., 2012)

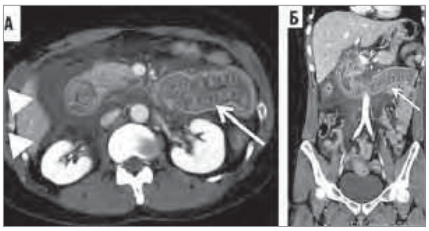


Рис. 3. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини під час нападу САН: набряк стінки кишечнику позначено стрілками, асцит – трикутниками (Hirose T. et al., 2017)

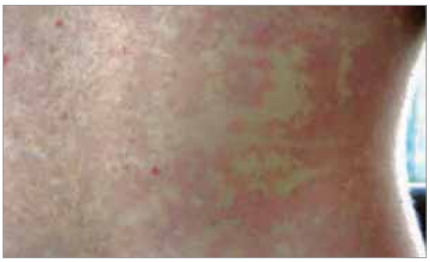


Рис. 4. Erythema marginatum при САН (Zuraw B.L., 2008)

є діагностичні помилки, оскільки симптоми набряку схожі на симптоми таких частіших клінічних станів, як алергія, апендицит, спазм жовчного міхура, дивертикуліт, синдром подразненого кишечнику (Hoyer C. et al., 2012).

АН слизової оболонки та стінок кишечнику призводить до компресії його просвіту, появи блювання й діареї. Екстравазація рідини в серозні оболонки може спричиняти рецидивний асцит, який минає спонтанно. У зв'язку з такими клінічними ознаками САН посідає вагоме місце в схемах диференційної діагностики рецидивного непоясненого болю в животі (Gabos G. et al., 2017).

Діагностика САН

До встановлення діагнозу САН часто минає багато часу: за даними A. Zanichelli та співавт. (2018), тривалість діагностичної затримки становить 1,4-8,5 року від моменту появи симптомів. Слід зауважити, що в разі відсутності своєчасного правильного діагнозу таким пацієнтам можна завдати значної ятрогенної шкоди через зайві інтервенційні діагностично-лікувальні процедури (Persiani R. et al., 2006). A. Valerieva та співавт. (2018) описали клінічний випадок чоловіка, котрий страждав на болі в животі з 8 років, переніс кілька ендоскопій та ургентних хірургічних втручань із приводу цих болів. Діагноз САН у цього чоловіка було встановлено лише у віці 70 років, після того як у його онука почали з'являтися спонтанні набряки обличчя та слизової оболонки ротової порожнини, тож близьким родичам було рекомендовано пройти генетичне тестування.

Зазвичай у пацієнтів із САН має місце сімейний анамнез АН, хоча деякі носії мутації гена С1-інгібітора залишаються безсимптомними. САН слід запідозрити в разі рецидивних нападів АН. Підозру підтверджують сімейний анамнез, початок симптомів у дитячому/підлітковому віці, рецидивний біль у животі, поява набряків верхніх дихальних шляхів, відсутність відповіді на антигістамінні засоби, глюкокортикоїди й адреналін, наявність продромальних симптомів та/або відсутність кропив'янки. За наявності цих ознак слід провести визначення функції С1-інгібітора, а також білків С1Е та С4. Якщо будь-який із показників є аномально низьким, слід повторити аналіз. При САН 1 типу й концентрація, й уміст С1-інгібітора будуть низькими, натомість при САН 2 типу концентрація С1-інгібітора буде нормальною чи підвищеною, а функція – зниженою. Рівні С4 зазвичай є низькими в пацієнтів із САН обох типів. Секвенування гена SERPING1 може допомогти в деяких випадках, наприклад у разі пренатальної діагностики чи для виявлення мозаїцизму, проте біохімічне визначення рівня С1-інгібітора є ефективним і дешевшим за генетичний аналіз. Окрім того, при секвенуванні ДНК можуть бути виявлені не всі мутації (Рекомендації Світової організації алергії та Європейської асоціації алергії та клінічної імунології, 2017). Хворобу можна виявити в будь-який час, у тому числі поза нападом (Hoyer C. et al., 2012).

Повідомлено про підвищення вмісту D-димерів під час нападів САН (Reshef A. et al., 2015), але цей показник є неспецифічним і тому не може широко використовуватися для діагностики. За умови недоступності визначення С1-інгібітора в стартовій діагностиці може допомогти визначення активованого часткового тромбопластинового часу, що при САН буде зменшеним (Bork K., Witzke G., 2016).

Диференційна діагностика САН

Важливо розрізняти САН і кропив'янку різного генезу. Крайова еритема (erythema marginatum), що іноді з'являється в продромальному періоді САН, за виглядом може нагадувати кропив'янку (рис. 4), проте в першому випадку відсутній свербіж, який дає змогу просто відрізнити ці стани. Ще одним важливим діагностичним критерієм є те, що при кропив'янці тривалість набряку становить <24 год, а при САН він може утримуватися 3-5 діб. На відміну від САН, кропив'янка відповідає на лікування антигістамінними засобами, глюкокортикоїдами й адреналіном (Valerieva A. et al., 2018).

Алергічний АН проявляється почервонінням шкіри та кропив'янкою (70% випадків), бронхоспазмом (40%), серцево-судинними розладами від гіпотензії до зупинки серця (75%). Для підтвердження діагнозу алергічного АН застосовується визначення триптази опасистих клітин у сироватці крові.

Продовження на стор. 8.

inmunotek
alergia e inmunología

Оптимальні дози алергенів - швидкий клінічний ефект

ALXOID®

Модифіковані екстракти алергенів (алергоїди) для підшкірної імунотерапії

ORALTEK® perlingual SPRAY

Гліцеринові алергени для сублінгвального введення

Дерева | Злаки | Бур'яни | Кліщі домашнього пилу | Епітелій тварин | Плісняві гриби

- Біологічно стандартизовані алергенні екстракти
- Висока імуногенність
- Знижена алергенність
- Високий профіль безпеки
- Висока клінічна ефективність

Зареєстровано в Україні. Сертифікат відповідності N° UA/17900/01/01 та UA/17905/01/01, N° UA/17858/01/01 та UA/17857/01/01

АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

1 крапля крові > **48** годин перевірка > на **295** відомих алергенів

Ексклюзивний представник в Україні
ТОВ "АЛЕКС ДІАГНОСТИКА УКРАЇНА"
macroarraydx.com.ua
+38 (044) 334 51 03

ALEX² ALLERGY EXPLORER

Новини алергології: за матеріалами віртуальної наукової зустрічі ACAAI 2020

Поширеність алергічних захворювань у світі невпинно зростає, а їх лікування й досі залишається неабияким викликом для сучасної медицини. Саме тому науковці не зупиняються та продовжують працювати над розробкою методів ранньої діагностики, а також шукають нові засоби лікування атопічної патології. Найновіші досягнення алергології обговорювалися на щорічній науковій зустрічі Американської колегії з алергії, астми й імунології (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI), що відбулася 13-15 листопада.

Наявність алергічної патології не підвищує ризиків, пов'язаних із COVID-19, можливо, навіть знижує їх

Лікарів будь-яких спеціальностей цікавить питання щодо того, чи підвищений ризик тяжких наслідків COVID-19 у їхніх пацієнтів. Не є винятком й алергологи. D. Timberlake та співавт. поставили собі за мету з'ясувати, чи збільшує атопічна патологія ризики, пов'язані з COVID-19.

Ще на початку пандемії COVID-19 експерти Центрів із контролю та профілактики захворювань США опублікували заяву, в якій застерігали щодо підвищеного ризику тяжкого перебігу COVID-19 в осіб з алергією й астмою.

Як зазначає D. Timberlake, основою для цього попередження стали результати дослідження з інфікуванням іншими респіраторними вірусами, а не SARS-CoV-2.

До аналізу було включено медичні дані 275 пацієнтів, госпіталізованих із позитивним результатом лабораторного аналізу на наявність вірусу SARS-CoV-2. Загалом 91 учасник повідомив про наявність атопічної хвороби (астми, атопічного дерматиту, алергічного риніту та харчової алергії), але діагноз було підтверджено лише в 67 пацієнтів (у 60 випадках – бронхіальна астма).

Автори виявили, що тяжкість захворювання (потреба в госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, додатковому кисні, інтубації) не відрізнялася між пацієнтами з обтяженим алергологічним анамнезом і без атопічної патології. При цьому автори відзначають більше випадків хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у групі алергіків порівняно з контрольною групою (38,8 vs 17,3%; p<0,001). Відомо, що ХОЗЛ – серйозний фактор ризику тяжких наслідків COVID-19, тому в аналізі була зроблена поправка на цей фактор. Після такої корекції відзначено тенденцію до нижчих показників смерті в осіб з атопічним захворюванням, аніж у пацієнтів без нього (13,4 vs 20,7%; відносний ризик 0,55; 95% довірчий інтервал 0,23-1,28; p=0,16).

Отже, атопічна хвороба взагалі може мати захисний ефект від тяжких наслідків COVID-19. Зокрема, такі результати було отримано в іншому нещодавньому італійському дослідженні E. Scala та співавт. Серед потенційних пояснень такого феномена автори називають генетично зумовлене зниження експресії рецепторів ACE2, через які вірус SARS-CoV-2 потрапляє до клітин організму людини, в осіб з алергічною патологією. Крім того, пацієнти, котрі приймають інгаляційні кортикостероїди з приводу астми, також мають менше рецепторів ACE2 в легенях.

Маски для обличчя можуть містити алергени та спричиняти загострення дерматиту

Y. Dhamija представив клінічний випадок загострення дерматиту від носіння маски для обличчя. Такі маски мають захищати від розповсюдження чи зараження COVID-19 і вже стали невід'ємною частиною нашого повсякденного життя.

Пацієнт мав обтяжений анамнез щодо екземи, але до весни цього року його захворювання було під контролем. У квітні розпочалося тяжке загострення дерматиту з локалізацією на обличчі. Лікар призначив протизапальний препарат, але лікування було безуспішним. Згодом після повторних звернень хворого лікар здогадався, що причиною є носіння маски, адже висипання переважно локалізувалися в зоні контакту зі штучними еластичними завушними петлями. Пацієнт отримав пораду змінити маску на таку, що виготовлена винятково з бавовни та не містить барвників; це дало змогу повернути контроль над захворюванням.

Наявність собаки вдома під час вагітності захищає майбутню дитину від алергічних захворювань

Лікарям уже давно відома т. зв. гігієнічна гіпотеза, згідно з якою надмірна чистота пов'язана з підвищеним ризиком алергічних захворювань. Нові докази щодо підтвердження цієї теорії отримали J. Portnoy та співавт.

Раніше було встановлено, що діти молодшого віку мають нижчий рівень імуноглобуліну E (IgE), якщо їхні матері мали собаку під час вагітності. У новому дослідженні було проаналізовано зв'язок наявності домашніх тварин під час вагітності з рівнем IgE в 1193 підлітків. Виявлена в дітей раннього віку асоціація зберігалася й у віці 10-14 років. Цікаво, що наявність кота вдома не демонструвала такого впливу. Ймовірно, причиною цієї різниці є вуличне вигулювання собак, звідки вони приносять чимало мікроорганізмів, що впливає на формування мікробіому дитини.

Нові можливості в лікуванні хронічного поліпозного риносинуситу: у фокусі – моноклональні антитіла

Зазвичай для лікування хронічного риносинуситу з поліпами носа використовують назальні кортикостероїди. Проте не завжди таке лікування забезпечує контроль над захворюванням. Особливі сподівання щодо покращення результатів терапії цієї патології сьогодні пов'язують із препаратами на основі моноклональних антитіл.

Оптимістичні результати були отримані у відкритому дослідженні S. Nsouli та співавт., які вивчали ефективність реслізумабу (внутрішньовенний препарат на основі анти-ІЛ-5-моноклональних антитіл) у 60 дорослих пацієнтів із неконтрольованим хронічним поліпозним риносинуситом і периферичною еозинофілією (≥400 клітин/мкл). Додавання цього лікарського засобу дозою 3 мг/кг кожні 4 тиж до мометазону фуроату (100 мкг 2 р/день) істотно покращувало результати лікування порівняно з монотерапією назальним кортикостероїдом. Через 16 тиж спостерігалося значне покращення всіх кінцевих точок (результати гнучкої ринофаринголарингоскопії, риноманометрії, комп'ютерної томографії пазух носа й оцінка суб'єктивних симптомів) у групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією мометазону фуроатом.

Дослідження J. Kreindler і співавт., яке було презентовано на ACAAI 2020, присвячене вивченню ефективності бенралізумабу – ще одного препарату на основі анти-ІЛ-5-моноклональних антитіл. У цьому випробуванні взяли участь 153 пацієнти з поліпозним риносинуситом й астмою. На 24-му тижні лікування клінічно значуще поліпшення за шкалою SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) було зафіксоване в значно більшого відсотка пацієнтів у групі бенралізумабу порівняно з плацебо (69,8 vs 43,9% відповідно).

Хороші результати демонструє й уже відомий клініцистам омалізумаб – препарат анти-IgE-моноклональних антитіл, який давно використовується для лікування тяжкої бронхіальної астми. На ACAAI 2020 було представлено результати відкритого дослідження P. Gevaert і співавт., у якому продовжили спостерігати за 249 учасниками випробувань POLYP1 і POLYP2. Нагадаємо, що раніше в цих рандомізованих контрольованих дослідженнях омалізумаб порівнювали з плацебо. Після їх завершення всім учасникам (як групи активного лікування, так і групи плацебо) було призначено омалізумаб на 28 тиж. Згодом іще протягом 24 тиж їх спостерігали без терапії цим препаратом. Під час відкритого дослідження стан пацієнтів, які отримували омалізумаб у випробуваннях POLYP1 і POLYP2, продовжував покращуватися, а учасники груп плацебо зазнали швидкого та значного поліпшення при переведенні на активне лікування. Після припинення терапії стан хворих почав поступово погіршуватися, але зрештою не повернувся до початкового рівня. Профіль безпеки омалізумабу в цьому відкритому дослідженні був схожим із попередніми звітами.

Тяжка неконтрольована бронхіальна астма: не слід опускати руки

Ще одним складним викликом для сучасної алергології є тяжка еозинофільна бронхіальна астма, контролю котрої не вдається досягти за допомогою традиційних методів лікування. У таких випадках допоможуть препарати моноклональних антитіл.

Зокрема, у вищезазначеному дослідженні J. Kreindler і співавт. у значно більшої частки пацієнтів із групи бенралізумабу покращувався перебіг не тільки поліпозного риносинуситу, а й астми (порівняно з групою плацебо) (42,7 vs 5,3% відповідно).

M. Wechsler із колегами доповіли про результати довгострокового застосування дупілумабу (моноклональні антитіла проти ІЛ-4 та ІЛ-13) у пацієнтів із погано контрольованою астмою у відкритому міжнародному дослідженні LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. До нього було залучено 2282 пацієнтів з астмою середнього та тяжкого ступенів, які раніше брали участь у рандомізованих контрольованих випробуваннях DRI, EXPEDITION, QUEST і VENTURE. У відкритому подовженому дослідженні хворі отримували дупілумаб протягом 96 тиж. Така терапія добре переносилася та супроводжувалася стійким поліпшенням контролю астми.

Не лише препарати моноклональних антитіл допомагають покращити контроль бронхіальної астми у складних випадках. Згідно з результатами подвійного сліпого дослідження J. Oppenheimer і співавт. у пацієнтів з астмою, що погано контролюється за допомогою інгаляційних кортикостероїдів і β_2-агоністів тривалої дії, додавання антихолінергічного препарату пролонгованої дії (умеклідиній) поліпшувало функцію легень приблизно так само, як подвоєння дози кортикостероїду.

Спадковий ангіоневротичний набряк: нові препарати дають надію пацієнтам

Ще відносно нещодавно ця тяжка патологія не мала по-справжньому ефективних методів лікування, але рік у рік ситуація покращується. Вже сьогодні арсенал лікарських засобів для лікування та профілактики нападів спадкового ангіоневротичного набряку включає препарати людського та рекомбінантного C1-інгібітора, інгібітор брадикініну – ікатибант, інгібітори калікреїну – екаланитид, беротралстат, ланаделумаб, а також атенуйовані андрогени.

A. Banerji та співавт. представили результати відкритого подовженого дослідження з вивчення довгострокової ефективності та безпеки ланаделумабу (інгібітор калікреїну для підшкірного введення 1 раз на 2 тиж), що застосовується як профілактика нападів спадкового ангіоневротичного набряку. До випробування було залучено 109 пацієнтів віком від 12 років, які раніше брали участь у рандомізованому контрольованому випробуванні HELP, і 103 нових хворих. У подовженому відкритому дослідженні всі учасники отримували ланаделумаб у середньому протягом 33 міс; лікування ним було пов'язано зі зниженням середньої частоти нападів (порівняно з вихідним рівнем) на 87,4%. У більшості пацієнтів (96,6%) частота нападів зменшилася принаймні на 50%. Найчастішими небажаними явищами були легкі та помірні реакції в місці ін'єкції, що зникали протягом години чи максимум упродовж доби після введення. Не повідомлялося про серйозні та летальні побічні ефекти.

Ще одне дослідження стосувалося беротралстату – перорального інгібітора калікреїну; D. Johnston і співавт. на основі даних рандомізованого контрольованого випробування APeX-2 вивчали його вплив на якість життя пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком за допомогою опитувальника AE-QoL (Angioedema Quality of Life). Загалом до дослідження було залучено 121 пацієнта. Клінічно значущим вважалося зменшення показника AE-QoL на 6 балів, а в групі беротралстату він знизився на 15 балів. Усі 4 домени шкали (щоденне функціонування, втома/настрій, страх/сором і харчування) продемонстрували достовірне поліпшення. Функціональний домен продемонстрував найбільше покращення (середня зміна від базового рівня становила 24 бали). «Зменшення нападів захворювання під час терапії беротралстатом пов'язане з клінічно значущим поліпшенням якості життя», – підсумували автори дослідження.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Антибіотикотерапія в сучасних умовах: ефективність, безпечність, запобігання розвитку антибіотикорезистентності, застосування в умовах COVID-19

14-15 листопада в онлайн-форматі відбувся III Міжнародний конгрес «Раціональне використання антибіотиків (АБ) у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP» під час Всесвітнього тижня правильного застосування АБ, де обговорювалася проблема зниження ефективності АБ і пошуку нових підходів у боротьбі з АБ-резистентністю.

У своїй доповіді **головний науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров** відповів на такі запитання: кому, як і коли слід призначати АБ при коронавірусній хворобі (COVID-19)?

Наразі лікування хворих на COVID-19 регламентується наказами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 2438 від 27.10.2020 р. та № 2583 від 11.11.2020 р.; ці редакції документів описують необхідний обсяг проведення досліджень і надання медичної допомоги. Поточна версія в найближчому майбутньому також оновлюватиметься, оскільки у світі проводиться близько 2000 клінічних досліджень, дані яких намагаються якомога швидше впроваджувати в клінічну практику.

Відповідно до чинних документів амбулаторно (в домашніх умовах) рекомендовано лікувати пацієнтів із легкою формою захворювання, що не належать до груп ризику ускладнень COVID-19. На амбулаторне лікування слід також переводити хворих, які одужують і не потребують цілодобового нагляду. Рішення приймає сімейний лікар після клінічної оцінки стану пацієнта й оцінки безпеки домашнього середовища хворого (шляхом поставлення відповідних запитань). При лікуванні пацієнтів із легким перебігом захворювання необхідно послуговуватися рекомендаціями для ведення саме таких хворих. Для ілюстрації цієї тези професор С.О. Дубров навів клінічний випадок жінки 1981 року народження з легким перебігом хвороби (сатурація крові киснем 97-98% при диханні атмосферним повітрям, прокальцитонін <0,05 нг/мл, С-реактивний білок (кількісний) <4 мг/л, лейкоцити $5{,}50\times10^9$/л, лімфоцити 25,8%). Призначення лікаря одного з приватних закладів м. Києва включали цефіксим 400 мг 1 таблетка 1 р/добу (10 днів), азитроміцин 500 мг 1 р/добу (6 днів), ібупрофен 200 мг 2 р/добу (10 днів), препарат для лікування кашлю (комплекс амброксолу, кетотифену, кореня солодки та теоброміну) 1 таблетка 3 р/добу (10 днів), сератіопептидазу 1 таблетка 3 р/добу (10 днів), лоратадин 1 таблетка 1 р/добу (10 днів), гомеопатичний препарат антитіл до людського інтерферону 1 таблетка 3 р/добу (21 день), флуконазол 50 мг 2 р/добу (10 днів), кетотифен ½ таблетки 1 р/добу (10 днів). Слід зауважити, що діагноз був таким: «Негоспітальна нижньочасткова двобічна вірусна пневмонія». Ці призначення суперечать протоколу, в якому зазначено, що протимікробні засоби при коронавірусній хворобі протипоказані та призначаються виняткова за наявності лабораторно підтвердженої бактеріальної інфекції чи за обгрунтованої підозри на неї. Водночас у рекомендаціях зазначено, що не слід використовувати глюкокортикоїди в пацієнтів із COVID-19, які не потребують кисневої підтримки.

Показання до госпіталізації пацієнтів із COVID-19 включають підозру на коронавірусну хворобу чи підтверджену коронавірусну хворобу в поєднанні зі щонайменше однією з таких ознак, як частота дихання <10 або >30/хв, сатурація крові киснем ≤92%, порушення свідомості (все за шкалою AVPU, крім А), середньотяжкий перебіг захворювання в поєднанні із супутньою патологією (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, декомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжкі хронічні хвороби дихальної та серцево-судинної систем, ниркова недостатність) у стадії декомпенсації. Слід зауважити, що найінформативнішим методом визначення стану пацієнта є пульсоксиметрія (не комп'ютерна томографія чи будь-які лабораторні дослідження).

Що стосується лікування, то для більшості хворих із дихальною недостатністю основним засобом є оксигенотерапія, котра проводиться починаючи з 5 л/хв. Цільовими показниками сатурації крові киснем для невагітних, дорослих чоловіків і дітей без екстрених ознак є ≥90%, для вагітних – ≥92-95%. Хворим з ознаками сепсису потрібно ввести АБ протягом 1 год після встановлення факту сепсису з подальшою корекцією. Інфузійну терапію варто проводити за рестриктивною стратегією та бути обережними при внутрішньовенному введенні рідин пацієнтам без ознак шокового стану.

Оскільки протимікробні препарати не діють на вірус, АБ-терапію слід призначати лише за наявності підтвердженої бактерійної коінфекції (бактерійна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо). Критеріями підтвердження бактерійного процесу є лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво та підвищений рівень прокальцитоніну. Останній аналіз може здаватися дорогим, однак його вартість менша, ніж вартість курсу лікування АБ, який може виявитися зайвим, а отже, визначення прокальцитоніну є фармакоекономічно доцільним. Загалом бактерійна коінфекція спостерігається менш ніж у 10% пацієнтів із COVID-19, а АБ призначаються значно більшій кількості хворих. У пацієнтів відділень інтенсивної терапії ймовірність бактерійної коінфекції є дещо вищою, ніж у хворих інших відділень, а в більшості амбулаторних пацієнтів призначення АБ є абсолютно недоцільним.

Критеріями тяжкого перебігу COVID-19 є наявність щонайменше однієї з наведених ознак: частота дихання ≥30/хв (дорослі) або ≥40/хв (діти до 5 років), насичення крові киснем ≤92%, співвідношення PaO_2/FiO_2 <300, інфільтрація >50% легеневого поля. Лікування в такому разі має передбачати оптимальну підтримувальну терапію в умовах лікарні, кисневу підтримку, введення системних кортикостероїдів перорально чи внутрішньовенно (дексаметазон 6 мг/добу, чи гідрокортизон 50 мг 3 р/добу, чи метилпреднізолон 8 мг 1 раз на 6 год або 16 мг кожні 12 год) і низькомолекулярних гепаринів (за відсутності протипоказань). Незалежно від наявності цукрового діабету необхідно ретельно контролювати рівень глюкози. За умови приєднання бактерійної флори слід ретельно розглянути призначення антибактерійних або протигрибкових препаратів відповідно до локальної епідеміології.

За підозри чи підтвердженої коронавірусної інфекції середньотяжкого перебігу не слід призначати АБ без підозри на бактерійну інфекцію. Якщо ж перебіг тяжкий, АБ призначають емпірично на підставі клінічного діагнозу, епідеміологічних даних і регіональних/місцевих даних щодо АБ-резистентності. Пацієнтам у тяжкому стані потрібно розпочинати емпіричну АБ-терапію з урахуванням усіх можливих збудників якомога швидше (за можливості впродовж 1 год після встановлення діагнозу сепсису та протягом 4 год після встановлення діагнозу пневмонії). При встановленні діагнозу вторинної пневмонії варто звертати увагу на погіршення загального стану, лихоманку, появу гнійної мокроти. З лабораторних показників найінформативнішим є рівень прокальцитоніну крові; якщо він нормальний, показання до АБ-терапії зазвичай відсутні. Протимікробну терапію необхідно корегувати на основі результатів мікробіологічних досліджень і клініко-лабораторних даних. Ефективність протимікробної терапії потрібно оцінювати щодня, щоби вчасно прийняти рішення про деескалацію. Варто регулярно переглядати можливість переходу з внутрішньовенного на пероральний шлях уведення та забезпечувати прицільне лікування на основі результатів мікробіологічного аналізу.

За легкого перебігу позалікарняної бактерійної пневмонії варто віддавати перевагу монотерапії захищеними пеніцилінами (амоксицилін/клавуланат – Амоксил-К, корпорація «Артеріум»; ампіцилін/сульбактам), або макролідами азитроміцином (Азимед, корпорація «Артеріум») чи кларитроміцином, або цефалоспоринами II покоління (цефуроксим). Середньотяжкий перебіг передбачає комбіноване призначення амоксициліну/клавуланату (Амоксил-К) з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином або комбіноване призначення цефалоспоринів II-III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим (Цефтум, корпорація «Артеріум»), цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) з азитроміцином (Азимед) або кларитроміцином. У разі алергії на β-лактами призначаються респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум, корпорація «Артеріум»; моксифлоксацин). За тяжкого перебігу позалікарняної пневмонії доцільно призначати цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим – Цефтум, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) у поєднанні з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином або респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум або моксифлоксацин) як монотерапію чи в комбінації з цефалоспоринами III покоління. За потреби слід розглянути застосування захищених цефалоспоринів (цефоперазон/сульбактам – Гепацеф комбі, корпорація «Артеріум»; цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам).

У разі розвитку нозокоміальних пневмоній тактика дещо відрізняється. При ранніх нозокоміальних бактерійних пневмоніях (розвиток до 5-го дня з моменту госпіталізації) призначаються цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим – Цефтум, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) у поєднанні з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином або респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум або моксифлоксацин) як монотерапія чи в комбінації з цефалоспоринами III покоління. При пізніх нозокоміальних пневмоніях необхідно оцінювати епідемічну ситуацію у відділенні та результати бактеріоскопічного дослідження. Зазвичай призначаються цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим – Цефтум, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) у поєднанні з азитроміцином (Азимед) чи кларитроміцином або респіраторні фторхінолони (левофлоксацин – Флоксіум або моксифлоксацин) як монотерапія чи в комбінації з цефалоспоринами III покоління. За потреби слід розглянути застосування захищених цефалоспоринів (цефоперазон/сульбактам – Гепацеф комбі), цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам). За наявності полірезистентної флори необхідно застосовувати 2 або 3 АБ, карбапенеми (меропенем – Мепенам, корпорація «Артеріум») або тайгециклін), особливо за тяжкого перебігу хвороби. За умови поширення у відділенні грампозитивної полірезистентної мікрофлори варто віддати перевагу ванкоміцину чи лінезоліду. Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії у хворих із тяжким перебігом хвороби (за рідкісними винятками). Не варто емпірично призначати коломіцин і внутрішньовенний фосфоміцин, хоча іноді доповідач зустрічав такі призначення на первинній ланці медичної допомоги для амбулаторних пацієнтів. Необхідно регулярно оцінювати можливість зменшення інтенсивності АБ-терапії, зокрема перехід на препарати вужчого спектра дії та пероральний прийом.

Проведення АБ-профілактики у хворих на COVID-19 є необґрунтованим. Винятками можуть бути особи з тяжкими супутніми захворюваннями (декомпенсований цукровий діабет, імуносупресія й імунодефіцит), а також пацієнти, котрі перебувають на штучній вентиляції легень.

Доповідь **завідувача кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора Ігоря Геннадійовича Березнякова** була присвячена застосуванню АБ-терапії з акцентом на препарат цефдінір (3-Дінір, корпорація «Артеріум»).

Цефдінір належить до пероральних цефалоспоринів III покоління й випускається у двох лікарських формах: капсули (для лікування дорослих) і суспензії (для педіатричної практики). Показаннями до застосування є інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (гострий синусит, тонзилофарингіт, середній отит, загострення хронічного обструктивного захворювання легень, пневмонія), неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин. Цефдініру властива висока ефективність стосовно основних респіраторних патогенів (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Активність цефдініру щодо піогенних стрептококів, мораксел і метицилінчутливих золотистих стафілококів перевищує показники інших пероральних

цефалоспоринів II-III поколінь (Craig W.A., Andes D.R., 2015).

Метааналіз 4 рандомізованих контрольованих досліджень (n=2751) виявив, що цефдінір забезпечує клінічне вилікування в 94% пацієнтів, а мікробіологічну ерадикацію – в 92% хворих зі стрептококовим тонзилофарингітом. Для феноксиметилпеніциліну ці показники були достовірно нижчими – 83 та 77% відповідно (Brook I., 2005).

Нещодавнє визначення чутливості 78 вітчизняних штамів пневмококів і 99 вітчизняних штамів гемофільних паличок, проведене цьогоріч D. Torumkuney та співавт., показало, що до цефдініру зберігається досить висока чутливість (83,3 та 100% відповідно).

Деякі пероральні цефалоспорини III покоління для покращення біодоступності за рахунок підвищення абсорбції випускаються у формі складних ефірів (цефуроксим аксетил, цефдиторен півоксил, цефподоксим проксетил), однак їм властиві гіркий смак і гірша переносимість (Low D.E., 2000). Для цефдініру ця проблема відсутня.

Загалом клінічне застосування пероральних цефалоспоринів III покоління, зокрема цефдініру, включає їх використання як АБ, альтернативних препаратам вибору, у хворих із тяжкими захворюваннями печінки, в осіб з анамнезом алергічних реакцій на пеніцилін і для завершення стартової парентеральної АБ-терапії.

Ефективність цефдініру доповідач проілюстрував на прикладі гострого середнього отиту. Кокранівський огляд 2015 р., проведений R.P. Venekamp і співавт., виявив, що в першу добу після призначення АБ різниця з плацебо була неістотною, проте через 2-3 дні, через 4-7 і через 10-12 днів спостерігається достовірна перевага АБ-терапії. Крім того, призначення АБ супроводжується двократним зменшенням частоти контралатерального отиту та більш ніж двократним зменшенням частоти перфорацій барабанної перетинки.

Висока популярність цефдініру в американських лікарів обґрунтована його ефективністю та безпечністю, а також нечастим розвитком АБ-асоційованої діареї. Метааналіз 88 рандомізованих контрольованих досліджень, випробувань із перехресним дизайном і когортних досліджень з'ясував, що на тлі застосування цефдініру діарея розвивалася в 13% дітей із гострим середнім отитом (для плацебо цей показник становив 6,9%) (Hum S.W. et al., 2019). Якщо призначаються нетривалі курси АБ-терапії (до 7 днів), імовірність діареї на тлі цефдініру є ще нижчою та складає приблизно 7,7% (Venekam R.P. et al., 2015).

S.L. Block і співавт. (2004) порівняли лікування дітей віком від 6 міс до 6 років із нерефрактерним гострим середнім отитом за допомогою цефдініру (14 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 5 днів) й амоксициліну/клавуланату (45/6,4 мг/кг/добу в 3 прийоми впродовж 10 днів). Клінічна ефективність цих двох режимів лікування в загальній групі не відрізнялася, проте при аналізі підгрупи прищеплених дітей клінічна ефективність цефдініру становила 92%, амоксициліну/клавуланату – 77%. Безумовно, має значення тривалість лікування; при її визначенні доцільно послуговуватися рекомендаціями Американської академії педіатрів, яка радить призначати АБ-терапію на 7 днів дітям віком 3-5 років із нетяжким гострим середнім отитом, на 5 днів – дітям віком ≥6 років із нетяжким гострим середнім отитом і на 10 днів – дітям віком до 2 років, а також дітям із тяжким перебігом отиту (Lieberthal A.S. et al., 2013).

Італійські автори вказують на необхідність лікування АБ тривалістю 10 днів у дітей із факторами ризику несприятливої еволюції гострого середнього отиту (вік до 2 років та/або спонтанна оторея) чи впродовж 5 днів у дітей без таких факторів (Marchisio P. et al., 2019). Слід зауважити, що популярний в Америці цефдінір у Європі майже не застосовується, тому останні рекомендації стосуються амоксициліну/клавуланату.

Як уже було зазначено, цефдінір доцільно застосовувати при тяжких захворюваннях печінки. У таких випадках протипоказані такі АБ, як азитроміцин, амоксицилін/клавуланат, доксициклін, кларитроміцин, метронідазол, моксифлоксацин, рифампіцин, цефотаксим. У менших дозах можна застосовувати кліндаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол, тинідазол, хлорамфенікол, цефтріаксон й еритроміцин. Цефдінір можна без побоювань застосовувати в пацієнтів із бактеріальними інфекціями та супутніми захворюваннями печінки.

Що стосується алергічних реакцій і переносимості препарату, то доповідач зауважив, що переносимість цефалоспоринів визначається передусім R1-бічним ланцюгом, тому підвищена чутливість до одного з цефалоспоринів не означає підвищеної чутливості до всього цього класу АБ. У цефдініру відсутні будь-які спільні бічні ланцюги з іншими цефалоспоринами, що є підґрунтям відсутніх реакцій перехресної чутливості в цього препарату.

Ще одне вагоме поле застосування цефдініру – як складова ступінчастої АБ-терапії. За визначенням, ступінчаста АБ-терапія – двоетапне застосування антиінфекційних препаратів із переходом із парентерального на непарентеральний (зазвичай пероральний) шлях уведення в найстисліші терміни зі врахуванням стану пацієнта. Існує кілька варіантів ступінчастої терапії: послідовна (sequential therapy; перехід із парентерального введення левофлоксацину на пероральне); зміна препарату (switch therapy; перехід із парентерального цефтріаксону на пероральний амоксицилін/клавуланат). Відповідно до даних клінічних досліджень, цефдінір є ефективним компонентом ступінчастої терапії, оскільки його застосування має високий відсоток клінічного успіху (Lojanapiwat B. et al., 2019; Mazuski J. et al., 2017).

Цефдініру властива хороша переносимість. Найчастішим побічним ефектом його застосування є діарея, втім, як уже зазначалося, порівняно з іншими АБ це явище спостерігається рідше. Серед дітей діарея з'являється у 8%, серед дорослих – у 15%. Іншими нечастими побічними явищами в дітей є висип (3%) і блювання (1%), в дорослих – нудота (3%), головний біль (2%) (Pery C.M., Scott L.G., 2004).

Додаткова перевага цефдініру – смакова привабливість, що може мати велике значення в педіатрії.

Таким чином, цефдінір має низку переваг і може використовуватись:
- **як антибіотик, альтернативний препаратам вибору;**
- **у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки;**
- **у хворих з анамнестичними вказівками щодо алергії на пеніцилін;**
- **для завершення стартової парентеральної антибактеріальної терапії.**

Отже, завдяки появі на ринку України перорального цефалоспорину III покоління цефдініру (препарату 3-Дінір від корпорації «Артеріум»), з'явилися нові можливості ефективної та безпечної антибіотикотерапії.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

3-ДІНІР *(cefdinir);* 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг.
Лікарська форма. Капсули.
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамні антибактеріальні засоби. Цефалоспорини третього покоління.
Цефдінір. Код АТХ J01D D15.
Показання. Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамами мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. Загальна добова доза для всіх інфекцій становить 600 мг. Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів настільки ж ефективне, як і дозування 2 рази на добу.
Протипоказання. Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду. 3-Дінір у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років.
Побічні реакції. сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, гранулоцитопенія, нейтропенія, печінкова недостатність, гострий гепатит, порушення функції нирок, токсична нефропатія, висипання, свербіж шкіри, анафілактичні реакції, кон'юнктивіт, гарячка, підвищення АСТ, амілази у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі, вагінальний кандидоз, вагініт, схильність до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астенія.
Виробник. АТ «Київмедпрепарат» (пакування з in bulk фірми-виробника ФармаВіжн Санаї ве Тікарет А.С., Туреччина). Заявник. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.
Категорія відпуску. За рецептом.
РП № 17823/01/01 від 17.12.2019 р. до 17.12.2024 р.
* Перший зареєстрований в Україні лікарський засіб з діючою речовиною цефдінір, що з'явився для продажу в Україні http://www.drlz.com.ua/

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.11.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Спадковий ангіоневротичний набряк у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 3.

Якщо рівень підвищений, доцільним є проведення прик-тестів і визначення специфічних імуноглобулінів Е. Діагноз ідіопатичного АН встановлюється шляхом виключення інших причин АН. Ангіонабряк унаслідок прийому ІАПФ виникає в 0,1-0,5% пацієнтів, які приймають ці препарати; діагностика передбачає ретельний збір медичного анамнезу. У таких хворих набряк зазвичай уражає губи та ротову порожнину, рівні С3 та С4 є нормальними, а випадки АН у родині відсутні (Hoyer C. et al., 2012).

Лікування САН

Оскільки САН є генетично детермінованим захворюванням, етіотропне лікування відсутнє. Терапевтичні стратегії при САН фокусуються на усуненні та профілактиці нападів, зменшенні захворюваності та смертності, покращенні якості життя. Існує два основні підходи до терапії: лікування гострих нападів на вимогу та профілактична терапія (Longhurst H., Bork K., 2019).

Лікування гострих нападів САН передбачає швидку інтубацію чи навіть невідкладну трахеостомію в разі ураження дихальних шляхів. Для профілактики застосовується концентрат С1-інгібітора (Hoyer C. et al., 2012). Такий концентрат виконує функції власного відсутнього чи дисфункціонального білка-інгібітора, регулюючи продукцію брадикініну. Концентрат С1-інгібітора може застосовуватися не лише для профілактики, а й для зняття гострих нападів САН (Craig T.J. et al., 2009; Zuraw B.I. et al., 2010; Riedl M.A. et al., 2014), у тому числі у вагітних (Betschel S. et al., 2019).

Превентивне лікування САН включає короткотермінову та довготермінову профілактику. Короткотермінова профілактика призначається пацієнтам із САН перед ситуаціями, здатними спричинити напад хвороби, зокрема хірургічними, стоматологічними й іншими інвазивними втручаннями (Maurer M. et al., 2018). У цих випадках концентрат С1-інгібітора є ефективним засобом і добре переноситься (Bork K. et al., 2011). Довготермінова профілактика спрямована на зниження частоти та тяжкості нападів САН. Потреба в довготерміновій профілактиці є індивідуальною й залежить від таких чинників, як частота та тяжкість нападів, локалізація набряку, наявність коморбідних станів, можливість їх контролювати за допомогою терапії на вимогу (Longhurst H., Zinser E., 2017). У пацієнтів, які підлягають довготерміновій профілактиці, варто проводити регулярний моніторинг ефективності та переносимості лікування (Maurer M. et al., 2018). При САН із нормальним умістом С1-інгібітора також призначається концентрат С1-інгібітора (Bork K. et al., 2017, 2018; Bafunno V. et al., 2018).

Оскільки для лікування САН надзвичайно важливим є якомога швидше введення препарату, Світова організація алергії рекомендує навчати пацієнтів і членів їхніх сімей самостійно вводити необхідні ліки (Maurer M. et al., 2018), бо лікування в медичному закладі супроводжується певною затримкою в часі, що може бути фатальною в разі набряку гортані (Longhurst H. et al., 2010). Самостійне введення концентрату С1-інгібітора покращує якість життя та підвищує незалежність пацієнта, зменшує страх перед нападами, дає змогу власноруч контролювати хворобу та відновити працездатність і особисте життя (Longhurst H. et al., 2010; Bygum A. et al., 2009).

Висновки

1. САН – рідкісне генетичне захворювання, що характеризується суттєвим погіршенням якості життя, значною кількістю діагностичних помилок і потенційною затримкою встановлення правильного діагнозу, високим ризиком смерті від асфіксії.

2. САН слід запідозрити в пацієнтів із рецидивним АН без кропив'янки чи в осіб із рецидивним болем у животі без виявленої іншої причини, особливо за наявності сімейного анамнезу.

3. Для діагностики САН необхідно визначати рівень білка комплементу С4, а також рівень і функцію С1-інгібітора.

4. Ключовими моментами диференційної діагностики є наявність сімейного анамнезу, значна тривалість набряку, відсутність свербежу, клінічної відповіді на антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, низький рівень білка С4 та/або низький рівень С1-інгібітора.

5. Універсальним засобом, який застосовують як для лікування гострих набряків САН, так і для короткота довготермінової профілактики, є плазмовий концентрат С1-інгібітора.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України концентрат С1-інгібітора представлений препаратом Сінрайз («Такеда», Японія). Донедавна Сінрайз був єдиним у світі препаратом С1-інгібітора, ліцензованим для довготермінової профілактики. Сінрайз може застосовуватися й для короткотермінової профілактики, а також на вимогу для зняття нападів САН у гострому періоді. За рішенням закріпленого лікаря можна розглянути застосування в домашніх умовах концентрату С1-інгібітора для внутрішньовенного введення Сінрайз за умови забезпечення відповідної підготовки з проведення маніпуляції пацієнта або осіб, які доглядають за ним, і здійснення періодичного контролю застосування цього лікарського засобу (Longhurst H., Bork K., 2019).

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; 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 «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

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 «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 «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 «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 «Хірургія, ортопедія, травматологія»
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 «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 «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

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

ЗМІСТ

АЛЕРГОЛОГІЯ

Спадковий ангіоневротичний набряк у практиці сімейного лікаря **3, 8**

Новини алергології: за матеріалами віртуальної наукової зустрічі ACAAI 2020 ..... **5**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ **10, 50**

УРОЛОГІЯ

Опитувальник ACSS для оцінки ефективності лікування гострого неускладненого циститу в жінок: клінічна валідація в рамках дослідження III фази з порівняння антибіотикотерапії та Канефрону Н

Я. Аліджанов, А. Овереш, Д. Абрамов-Соммаріва та ін. **12-13**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

EPOS 2020: що нового для лікаря первинної ланки?

І.В. Кошель **15-16**

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Когнітивний профіль пацієнтів, які перенесли COVID-19: клінічні предиктори нейропсихологічних порушень

M. Almeria, J. Cejudo, J. Sotoca та ін. **19-20**

Консенсус Європейської академії неврології щодо лікування пацієнтів із неврологічними захворюваннями під час пандемії COVID-19 ..... **21**

Вегетосудинна дистонія чи панічний розлад: де істина?

М.М. Орос, О.Т. Ємець, В.Ю. Махлинець та ін. **23-24**

Безсоння та вживання алкоголю: взаємозв'язки й особливості лікування **28-29**

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

Редакційна колегія

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

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

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

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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

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

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

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

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

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**
Випусковий редактор **Галина Теркун**
Менеджер із реклами **Зоя Маймескул**

Літературне редагування / коректура: **Анастасія Божко, Ірина Колесник**
Дизайн/верстка: **Юлія Фітісова, Наталія Дехтярь-Дігузова**

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 25.11.2020.
Замовлення № 698005. 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).

НОВИНИ МОЗ

МОЗ розраховує отримати перший транш вакцин проти COVID-19 у першому півріччі наступного року

Перший транш вакцин проти COVID-19 складатиметься з 1,2 млн доз і, за розрахунками, прибуде в Україну в першому півріччі 2021 року. Про це на онлайн-брифінгу повідомив міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

«Нещодавно відбулося чергове засідання представників ініціативи COVAX. До 7 грудня в нас заплановане підписання технічної документації, тож розраховуємо, що в першому півріччі 2021 року ми почнемо отримувати вакцину. Перший транш для України становитиме 1,2 млн доз. Насамперед ми плануємо вакцинувати людей із груп ризику: медичних працівників, осіб віком понад 65 років і пацієнтів із хронічними захворюваннями», – підкреслив голова Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України.

Міністр також зазначив, що, за інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), наразі на завершальній третій стадії клінічних досліджень перебувають вакцини проти COVID-19 10 фармацевтичних компаній. Очікується, що найближчим часом ці випробування мають завершитися й фармвиробники зможуть зареєструвати вакцини.

«Україна співпрацює з усіма світовими ініціативами щодо виготовлення вакцини проти коронавірусу заради того, щоб наші громадяни отримали вакцину якнайшвидше. Одним із таких механізмів є COVAX. Це глобальна ініціатива, що об'єднує 172 країни. МОЗ від самого початку співпрацює з цією структурою. Згідно з розрахунками, ми отримаємо вакцину для щеплення 20% населення, тобто 8 млн доз», – заявив Максим Степанов.

Окрім цього, міністр зазначив, що Україна здатна отримувати та зберігати вакцини, все необхідне обладнання для цього наявне: «Нині є різні повідомлення щодо холодового ланцюга вакцин та умов їх збереження. Україна готова до цього. У нас є холодильні установки, технічні характеристики котрих дозволяють збереження навіть за температури -75 °С».

Міністр охорони здоров'я України Максим Степанов також провів телефонну розмову з міністром охорони здоров'я та соціальних послуг США Алексом Азаром. Сторони обговорили ситуацію, що склалася навколо всесвітньої пандемії COVID-19, питання доступу України до безпечної й ефективної вакцини проти COVID-19, а також інші питання сфери охорони здоров'я.

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

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Тикагрелор vs клопідогрель у хворих на гострий коронарний синдром, яким провели черезшкірне коронарне втручання в умовах реальної клінічної практики
B.A. Bergmark 36-37

Тромбоемболія легеневої артерії як окремий випадок венозної тромбоемболії
М.М. Долженко, В.А. Несукай 40-42

Потрійна фіксована комбінація у веденні артеріальної гіпертензії: більш раннє і широке застосування
К. Цюфіс, Дж. Мансія, К. Наркевич 46-47

Симпатичний овердрайв як глобальна проблема серцево-судинних захворювань
Ю.М. Сіренко, О.С. Сичов, Л.М. Яковлева 49-50

Огляд наукових сесій Американської асоціації серця 2020
A. Klein, A. Poppas, J. Andrade та ін. 52

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Як допомогти пацієнту зі складним кардіометаболічним профілем? 39

Антикоагулянтна терапія в пацієнтів із COVID-19: місце у вітчизняних і міжнародних стандартах лікування 43-45

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Діагностика й тактика лікування пацієнтів із COVID-19
О.А. Голубовська 11

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибіотикотерапія в сучасних умовах: ефективність, безпечність, запобігання розвитку антибіотикорезистентності, застосування в умовах COVID-19
С.О. Дубров, І.Г. Березняков 6-7

Спадковий ангіоневротичний набряк у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 3.

Якщо рівень підвищений, доцільним є проведення приктестів і визначення специфічних імуноглобулінів Е. Діагноз ідіопатичного АН встановлюється шляхом виключення інших причин АН. Ангіонабряк унаслідок прийому ІАПФ виникає в 0,1-0,5% пацієнтів, які приймають ці препарати; діагностика передбачає ретельний збір медичного анамнезу. У таких хворих набряк зазвичай уражає губи та ротову порожнину, рівні С3 та С4 є нормальними, а випадки АН у родині відсутні (Hoyer C. et al., 2012).

Лікування САН

Оскільки САН є генетично детермінованим захворюванням, етіотропне лікування відсутнє. Терапевтичні стратегії при САН фокусуються на усуненні та профілактиці нападів, зменшенні захворюваності та смертності, покращенні якості життя. Існує два основні підходи до терапії: лікування гострих нападів на вимогу та профілактична терапія (Longhurst H., Bork K., 2019).

Лікування гострих нападів САН передбачає швидку інтубацію чи навіть невідкладну трахеостомію в разі ураження дихальних шляхів. Для профілактики застосовується концентрат С1-інгібітора (Hoyer C. et al., 2012). Такий концентрат виконує функції власного відсутнього чи дисфункціонального білка-інгібітора, регулюючи продукцію брадикініну. Концентрат С1-інгібітора може застосовуватися не лише для профілактики, а й для зняття гострих нападів САН (Craig T.J. et al., 2009; Zuraw B.I. et al., 2010; Riedl M.A. et al., 2014), у тому числі у вагітних (Betschel S. et al., 2019).

Превентивне лікування САН включає короткотермінову та довготермінову профілактику. Короткотермінова профілактика призначається пацієнтам із САН перед ситуаціями, здатними спричинити напад хвороби, зокрема хірургічними, стоматологічними й іншими інвазивними втручаннями (Maurer M. et al., 2018). У цих випадках концентрат С1-інгібітора є ефективним засобом і добре переноситься (Bork K. et al., 2011). Довготермінова профілактика спрямована на зниження частоти та тяжкості нападів САН. Потреба в довготерміновій профілактиці є індивідуальною й залежить від таких чинників, як частота та тяжкість нападів, локалізація набряку, наявність коморбідних станів, можливість їх контролювати за допомогою терапії на вимогу (Longhurst H., Zinser E., 2017). У пацієнтів, які підлягають довготерміновій профілактиці, варто проводити регулярний моніторинг ефективності та переносимості лікування (Maurer M. et al., 2018). При САН із нормальним умістом С1-інгібітора також призначається концентрат С1-інгібітора (Bork K. et al., 2017, 2018; Bafunno V. et al., 2018).

Оскільки для лікування САН надзвичайно важливим є якомога швидше введення препарату, Світова організація алергії рекомендує навчати пацієнтів і членів їхніх сімей самостійно вводити необхідні ліки (Maurer M. et al., 2018), бо лікування в медичному закладі супроводжується певною затримкою в часі, що може бути фатальною в разі набряку гортані (Longhurst H. et al., 2010). Самостійне введення концентрату С1-інгібітора покращує якість життя та підвищує незалежність пацієнта, зменшує страх перед нападами, дає змогу власноруч контролювати хворобу та відновити працездатність і особисте життя (Longhurst H. et al., 2010; Bygum A. et al., 2009).

Висновки

1. САН – рідкісне генетичне захворювання, що характеризується суттєвим погіршенням якості життя, значною кількістю діагностичних помилок і потенційною затримкою встановлення правильного діагнозу, високим ризиком смерті від асфіксії.

2. САН слід запідозрити в пацієнтів із рецидивним АН без кропив'янки чи в осіб із рецидивним болем у животі без виявленої іншої причини, особливо за наявності сімейного анамнезу.

3. Для діагностики САН необхідно визначати рівень білка комплементу С4, а також рівень і функцію С1-інгібітора.

4. Ключовими моментами диференційної діагностики є наявність сімейного анамнезу, значна тривалість набряку, відсутність свербежу, клінічної відповіді на антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, низький рівень білка С4 та/або низький рівень С1-інгібітора.

5. Універсальним засобом, який застосовують як для лікування гострих набряків САН, так і для короткота довготермінової профілактики, є плазмовий концентрат С1-інгібітора.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України концентрат С1-інгібітора представлений препаратом Сінрайз («Такеда», Японія). Донедавна Сінрайз був єдиним у світі препаратом С1-інгібітора, ліцензованим для довготермінової профілактики. Сінрайз може застосовуватися й для короткотермінової профілактики, а також на вимогу для зняття нападів САН у гострому періоді. За рішенням закріпленого лікаря можна розглянути застосування в домашніх умовах концентрату С1-інгібітора для внутрішньовенного введення Сінрайз за умови забезпечення відповідної підготовки з проведення маніпуляції пацієнта або осіб, які доглядають за ним, і здійснення періодичного контролю застосування цього лікарського засобу (Longhurst H., Bork K., 2019).

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**;
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 «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

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 «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 «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 «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 «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 «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 «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 «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 «Хірургія, ортопедія, травматологія»
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 «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

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

Діагностика й тактика лікування пацієнтів із COVID-19

О.А. Голубовська

Уперше спалах захворювання, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), був зафіксований у середині грудня 2019 р. у Китаї. Відтоді минув майже рік, але пандемія все ще продовжує набирати обертів. На жаль, специфічного противірусного лікування COVID-19 досі не розроблено, проте глибоке розуміння патогенезу коронавірусної інфекції відкриває нові можливості її лікування та профілактики ускладнень. У рамках освітнього вебінару «Діагностика та ведення пацієнтів із COVID-19» завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська розповіла про сучасні підходи до діагностики та лікування цього захворювання.

Діагностика

Розпочинаючи свою доповідь, професор О.А. Голубовська зазначила, що першочерговим завданням є своєчасна діагностика COVID-19. Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 17 вересня 2020 р. № 2122 «Про внесення змін і доповнень до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба», **основне значення для етіологічної лабораторної діагностики COVID-19 має виявлення РНК SARS-CoV-2 з використанням методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).** Слід ураховувати можливість хибнопозитивних результатів ПЛР через перехресне реагування з іншими типами коронавірусів.

Тест на антитіла проводити не рекомендується, оскільки вони починають визначатися досить пізно (можуть з'являтися лише на 21-й день) від початку захворювання. Проте визначення антитіл може стати в пригоді для діагностики ПЛР-негативних випадків захворювання, що особливо актуально в період зростання захворюваності на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції.

Доповідачка звернула увагу на те, що діагностика COVID-19 необхідна насамперед для своєчасного проведення карантинних заходів і запобігання подальшому розповсюдженню інфекції. Отримання результатів тестування на коронавірус принципово не впливає на подальшу лікувальну тактику та прогноз захворювання.

Часто спостерігаються випадки, коли в пацієнтів із чіткою клініко-рентгенологічною картиною COVID-19 ПЛР-тест є негативним. З огляду на такі особливості МОЗ України дає дозвіл установлювати клініко-епідеміологічний діагноз COVID-19 іще до проведення результатів тестування.

За легкого перебігу захворювання КТ-дослідження проводити необов'язково. Вогнища невеликих розмірів просто можуть не виявлятися. Крім того, навіть їх виявлення не матиме принципового впливу на терапевтичні підходи.

Вирішення питання щодо госпіталізації

Рішення щодо госпіталізації приймає лікар із надання первинної медичної допомоги після клінічної оцінки стану пацієнта та безпеки його домашнього середовища. Допомога в амбулаторно-поліклінічних умовах може надаватися за легкого перебігу захворювання: гарячка з температурою тіла до 38 °С, відсутність ознак дихальної недостатності (утруднене дихання, збільшення частоти дихальних рухів, кровохаркання), шлунково-кишкових проявів (нудота, блювання та/або діарея), змін психічного стану (порушення свідомості, млявість).

Госпіталізація показана пацієнтам із групи ризику тяжкого перебігу захворювання. Це хворі віком >65 років (хоча в нашій країні показники смертності досить високі й серед осіб віком >50 років) й особи з такими супутніми захворюваннями та станами незалежно від віку:

- злоякісні новоутворення;
- хронічні захворювання нирок;
- хронічні бронхообструктивні захворювання легень;
- серцево-судинні захворювання;
- імунодефіцитні стани;
- ожиріння (показник індексу маси тіла (ІМТ) ≥30 кг/м^2, але <40 кг/м^2);
- тяжке ожиріння (ІМТ >40 кг/м^2);
- вагітність;
- серпоподібноклітинна анемія;
- куріння;
- цукровий діабет 2 типу.

Слід ураховувати, що COVID-19 нерідко може перебігати й за непередбачуваними сценаріями. Приблизно в 5% хворих захворювання розпочинається відразу з розвитку дихальної недостатності (в т. ч. на тлі нормальної температури тіла).

Ступінь підвищення температури тіла не завжди корелює зі ступенем тяжкості COVID-19 і подальшими ускладненнями. Трапляються випадки вираженої стійкої гіпертермії (до 40 °С) з перших днів захворювання. Це гіпертермія центрального генезу, котру майже неможливо корегувати. Досягти зниження температури тіла вдається за допомогою засобів, які впливають безпосередньо на центр терморегуляції (кортикостероїди, метамізол натрію). Зазвичай у таких пацієнтів зміни в легенях є мінімальними чи взагалі відсутні, а показники С-реактивного білка (СРБ) залишаються в межах норми.

Хворі на COVID-19 можуть неадекватно оцінювати свій стан унаслідок ураження вірусом нервової системи та/або впливу дихальної недостатності (ейфорична гіпоксія). Також у разі поступового порушення дифузії кисню пацієнти тривалий час можуть не відчувати нестачі повітря навіть за критичних показників сатурації кисню, тому не звертаються по медичну допомогу. Прогноз захворювання в таких осіб не є сприятливим.

У хворих на COVID-19 часто спостерігаються симптоми ураження нервової системи: стійкий головний біль, який складно піддається лікуванню; виражена слабкість, яка не корелює зі ступенем тяжкості захворювання згідно з даними клініко-лабораторних досліджень; аносмія (до 15% хворих); злоякісна гіпертермія (7-10% пацієнтів); яскраві, фантастичні сни; сплутана свідомість, енцефалопатія; енцефаполірадикулопатія.

Лікування та профілактика

На сьогодні відсутнє специфічне лікування COVID-19. Єдиним препаратом, схваленим Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування COVID-19, є ремдесивір. Науковці зазначають, що цей лікарський засіб сприяє прискоренню одужання, але доказова база його ефективності є досить низькою. Специфічні противірусні препарати можуть бути ефективними на ранніх етапах захворювання.

Наразі основне лікування COVID-19 має патогенетичний характер і спрямоване на профілактику розвитку тяжких ускладнень. Як доводить практика, лікування пацієнтів із тяжким перебігом захворювання є малоефективним.

Відомо, що перебіг COVID-19 можна контролювати кортикостероїдами, проте важливий час їх застосування. Препарати цього класу не можна призначати на початку захворювання, оскільки в такому випадку вони сприятимуть реплікації вірусу. Водночас кортикостероїди здатні зменшувати прояви цитокінового шторму, а також можуть підвищити виживаність пацієнтів із таким ускладненням.

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

Профілактика

Доказові дані є дуже обмеженими, проте автори вважають, що нижчезазначені лікарські засоби можуть сприяти запобіганню / пом'якшенню перебігу коронавірусної інфекції:

- мелатонін (препарати з пролонгованим вивільненням): початкова доза – 0,3 мг, збільшувати котру слід (у міру переносимості) до 2 мг/ніч;
- вітамін D_3 1000-4000 ОД/добу (рекомендована добова доза становить 800-1000 ОД/добу, безпечна максимальна добова доза, ймовірно, <4000 ОД/добу);
- вітамін С 500 мг 2 р/день;
- кверцетин 250 мг/день;
- цинк 30-50 мг/добу (елементарний цинк);
- фамотидин 20-40 мг/добу;
- додатково – назальний спрей з інтерфероном-α для медичних працівників.

Лікування амбулаторних пацієнтів із гострою симптоматикою COVID-19:

- вітамін С 500 мг 2 р/день;
- кверцетин 250-500 мг 2 р/день;
- цинк 75-100 мг/добу;
- мелатонін 10 мг/ніч (оптимальна доза невідома);
- вітамін D_3 2000-4000 ОД/добу;
- ацетилсаліцилова кислота 81-325 мг/добу (за відсутності протипоказань);
- фамотидин 40 мг 2 р/добу;
- інтерферон-α/β – назальний спрей або інгаляції (цинк посилює дію інтерферону).

Лікування пацієнтів із легкими симптомами, котрі перебувають у стаціонарі:

- вітамін С 500-1000 мг кожні 6 год;
- кверцетин 250-500 мг 2 р/день (за наявності);
- цинк 75-100 мг/добу;
- мелатонін 6-12 мг/ніч (оптимальна доза невідома);
- вітамін D_3 20 000-60 000 ОД одноразово. Після цього слід щотижня приймати вітамін D_3 по 20 000 мкг до виписки зі стаціонару;
- дексаметазон 6 мг перорально чи метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год;
- фамотидин 40 мг 2 р/добу;
- іверкметин 150-200 мкг/кг (разова доза);
- ремдесивір (необов'язково, за наявності);
- за потреби – киснева терапія (назальна канюля з потоком кисню від 2 до 4 л/хв). Рекомендується уникати небулайзерної та респіраторної терапії;
- негайна госпіталізація до відділень інтенсивної терапії в разі посилення респіраторних симптомів або підвищення потреби в кисні.

Лікування, спрямоване на пом'якшення цитокінового шторму:

- метилпреднізолон 80 мг (ударна доза), потім – 40 мг кожні 12 год протягом щонайменше 7 днів і до переведення з відділення реанімації й інтенсивної терапії (ВРІТ). Щодо пацієнтів із підвищенням рівня СРБ або погіршенням клінічного статусу необхідно збільшити дозу до 80 мг кожні 12 год (потім – 125 мг кожні 12 год), надалі варто її зменшити до необхідного рівня. Може знадобитися пульс-терапія метилпреднізолоном у дозі 250-500 мг/добу;
- аскорбінова кислота (вітамін С) 3 г внутрішньовенно кожні 6 год протягом щонайменше 7 днів та/або до переведення з ВРІТ;
- повна антикоагуляція проводиться еноксапарином дозою 1 мг/кг підшкірно кожні 12 год. Існують переконливі докази того, що антикоагулянтна терапія високої інтенсивності знижує смертність госпіталізованих пацієнтів із COVID-19;
- мелатонін 6-12 мг/ніч (оптимальна доза невідома);
- фамотидин 40 мг 2 р/добу (20-40 мг/добу при нирковій недостатності);
- вітамін D_3 20 000-60 000 ОД одноразово;
- тіамін дозою 200 мг внутрішньовенно кожні 12 год;
- магній 2 г внутрішньовенно негайно. Рекомендується підтримувати рівень магнію в межах 2,0-2,4 ммоль/л;
- аторвастатин 80 мг/добу. Статини мають плейотропну, протизапальну, імуномодулювальну, антибактеріальну та противірусну дії.

Профілактика тромбозів

Розвиток коагулопатії є однією з найзначиміших несприятливих прогностичних ознак у пацієнтів із COVID-19. Саме тому важливе місце в лікуванні COVID-19 посідають антикоагулянтні препарати.

Міжнародне товариство з вивчення тромбозу та гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis) презентувало медичній спільноті Проміжні настанови щодо розпізнавання та лікування коагулопатії при COVID-19, згідно з якими єдиним загальнодоступним методом керування коагулопатією є профілактична доза низькомолекулярного гепарину (НМГ), яку слід призначати всім госпіталізованим пацієнтам із COVID-19 (включаючи некритично хворих) за відсутності протипоказань. Протипоказання до медикаментозної тромбопрофілактики – лише активна кровотеча чи кількість тромбоцитів <25×10^9/л. Універсальна стратегія тромбопрофілактики передбачає застосування стандартних профілактичних доз нефракціонованого гепарину чи НМГ. Якщо антикоагулянти протипоказані чи не є доступними, необхідно застосовувати механічну тромбопрофілактику.

У госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 рекомендується проводити моніторинг рівнів протромбінового часу, D-димеру, фібриногену та кількості тромбоцитів, що важливо для прогнозу тромбоемболічних ускладнень. Якщо спостерігається погіршення цих параметрів, необхідно застосовувати інтенсивніше лікування.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Я. Аліджанов, А. Овереш, Д. Абрамов-Соммаріва, М. Геллер, Г. Штайнлд, Ф. Вагенлехнер, К. Набер, Німеччина

Опитувальник ACSS для оцінки ефективності лікування гострого неускладненого циститу в жінок: клінічна валідація в рамках дослідження III фази з порівняння антибіотикотерапії та Канефрону Н

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань, які трапляються в загальній практиці, причому у 80% випадків ІСШ класифікують як неускладнені (нІСШ). На сьогодні отримано результати низки проспективних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, у яких порівнювали засоби антибактеріальної та неантибактеріальної (симптоматичної) терапії неускладненого гострого циститу (ГЦ) в жінок. Ці результати були досить переконливими для оновлення Німецьких клінічних рекомендацій із лікування гострого циститу, що тепер заохочують використання неантибактеріальної терапії при ГЦ із легкими чи помірними симптомами.

У попередніх дослідженнях опитувальник ACSS виявився корисним для клінічної діагностики ГЦ у жінок. Він також застосовувався в масштабному проспективному дослідженні III фази, в якому порівнювалася ефективність антибактеріального пероорального засобу фосфоміцину трометамолу (ФТ) і фітопрепарату BNO 1045 (Канефрон® Н, Bionorica SE, Німеччина) в жінок із ГЦ. Дані цього дослідження використали для клінічної валідації опитувальника ACSS.

Опитувальник ACSS

Перший візит - Частина А ("діагностична")

Час ____:____ Дата заповнення опитувальника: / / (дд/мм/рррр)

Будь ласка, вкажіть, чи були у Вас перелічені нижче симптоми за останні 24 години та наскільки тяжкими вони були: *(Позначте лише одну відповідь за кожним симптомом)*:

Типові	1	Часте сечовипускання в невеликих об'ємах *(часте відвідування туалету)*	☐ Ні *до 4 разів на добу*	☐ Так, трохи *5-6 разів на добу*	☐ Так, помірно *7-8 разів на добу*	☐ Так, сильно *9-10 або більше разів на*
	2	Тимчасові *(сильні і невідкладні)* позиви до сечовипускання	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	3	Відчуття болю або печіння при сечовипусканні	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	4	Відчуття відсутності випорожнення сечового міхура після сечовипускання	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	5	Біль або дискомфорт у нижній частині живота *(у ділянці сечового міхура)*	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	6	Кров у сечі	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
					Сума балів за розділом «Типові» =	☐ балів
Інші	7	Біль у попереку *(частіше - одностороння)*	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	8	Гнійні виділення з піхви	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	9	Виділення з сечовидільного каналу *(без сечовипускання)*	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
	10	Відчуття ознобу/підвищення температури *(понад 37,5°C)*	☐ Ні	☐ Так, трохи	☐ Так, помірно	☐ Так, сильно
		(Якщо температура вимірювалася вкажіть якою вона була)	≤37,5 °C	37,6-37,9°C	38,0-38,9°C	≥39,0°C
					Сума балів за розділом «Відмінні» =	☐ балів

Якість життя	11	**Будь ласка, оцініть, наскільки сильний дискомфорт Ви відчували через ці симптоми за останню добу *(Позначте один найбільш відповідний варіант)*:** ☐ 0 Ніякого дискомфорту *(Жодних симптомів взагалі. Почувала себе так само добре, як зазвичай)* ☐ 1 Незначний дискомфорт *(Почувала себе дещо гірше, ніж зазвичай)* ☐ 2 Значний дискомфорт *(Почувала себе набагато гірше, ніж зазвичай)* ☐ 3 Крайній дискомфорт (почувала себе жахливо)
	12	**Будь ласка, вкажіть, якою мірою ці симптоми заважали Вам займатися щоденними справами/працювати в останні 24 години *(Позначте один найбільш відповідний варіант)*:** ☐ 0 Зовсім не вплинули *(Працювала, як зазвичай в робочий день)* ☐ 1 Трохи вплинули *(Симптоми змусили мене працювати менше)* ☐ 2 Значно вплинули *(Звичайні щоденні справи вимагали значних зусиль)* ☐ 3 Надзвичайно вплинули *(Я була майже не в змозі працювати)*
	13	**Будь ласка, вкажіть, якою мірою ці симптоми заважали Вам займатися Вашою соціальною діяльністю *(відвідування друзів, вихід в люди тощо)* останні 24 години *(Позначте один найбільш відповідний варіант)*:** ☐ 0 Зовсім не вплинули *(Моя активність не була порушена. Повсякденна діяльність була звичайною)* ☐ 1 Трохи вплинули *(Активність нижча, ніж зазвичай)* ☐ 2 Значно вплинули *(Доводилося проводити багато часу вдома)* ☐ 3 Надзвичайно вплинули *(Я майже не могла виходити з дому)*
		Сума балів за розділом "Якість життя" = ☐ балів

Додаткові	14	**Будь ласка, вкажіть, що з переліченого нижче відноситься до Вас на момент заповнення цього опитувальника:**		
		Менструація?	☐ Ні	☐ Так
		У вас є передменструальний синдром (ПМС)?	☐ Ні	☐ Так
		Ознаки менопаузи?	☐ Ні	☐ Так
		Ви вагітні?	☐ Ні	☐ Так
		У вас є цукровий діабет (діагностований)?	☐ Ні	☐ Так

СТОП! **Будь ласка, перевірте свої відповіді та поверніть опитувальник вашому лікарю**

Дякуємо Вам за співпрацю!

Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) © 2015. http://inter.interoco.com/copyright-depository/work-of-science/1013-1951954939.html

Дизайн дослідження

Метою рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази було продемонструвати принаймні не меншу ефективність лікування BNO 1045 порівняно з такою антибіотикотерапії, а також оцінити безпеку та переносимість BNO 1045 у жінок із гострими нІСШ. Дослідження проводилося в 51 центрі Європи: 16 – у Німеччині, 22 – в Україні та 13 – у Польщі. Фосфоміцин (у вигляді ФТ) як препарат порівняння було обрано через те, що в сучасних рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) його позиціонують як препарат першої лінії (в однократній пероральній дозі 3 г).

У дослідження включали жінок віком 18-70 років із сумою балів ACSS >6 для оцінки 3 основних симптомів нІСШ (часте сечовипускання, дизурія й ургентні позиви до сечовипускання) в поєднанні з позитивним результатом аналізу на лейкоцитарну естеразу, що підтверджує наявність лейкоцитурії.

У 1-й день пацієнтки групи ФТ отримували 5,631 г ФТ (еквівалентно 3 г фосфоміцину) у вигляді гранул, розчинених у 100-200 мл води, і негайно ковтали препарат під наглядом персоналу дослідження. Учасниці групи BNO 1045 отримували таблетки, вкриті оболонкою, кожна з яких містила порошок трави золототисячника (*Centaurii herba*) 18 мг, коріння любистку (*Levistici radix*) 18 мг і листя розмарину (*Rosmarini folium*) 18 мг.

Лікування розпочиналося з 1-го дня (візит 1) і тривало ще 7 днів до 8-го дня (візит 3). На 4-й день (візит 2) проводили ранню клінічну оцінку. Контрольне обстеження здійснювали через 30 днів після останньої доби лікування (на 38-й день; візит 4), щоб визначити наявність рецидиву нІСШ. Єдиним дозволеним супутнім засобом симптоматичної терапії був парацетамол.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності була частота застосування антибіотиків, визначена як частка пацієнток, які додатково отримували антибіотики для лікування гострих нІСШ протягом дослідження до контрольного візиту. Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності включали клінічну оцінку за допомогою опитувальника ACSS, а також наявність бактеріурії та лейкоцитурії, підтверджених бактеріальним посівом сечі (зразок середньої порції сечі) при кожному відвідуванні центру.

Опитувальник ACSS

Опитувальник для оцінки тяжкості симптомів гострого циститу (Acute Cystitis Symptom Score, ACSS), використаний у дослідженні, складається з двох частин: частину А (діагностичну) застосували на 1-му візиті, частину Б – на всіх подальших візитах.

Частина А містить 18 запитань, які стосуються типових симптомів ГЦ (n=6), симптомів для диференційної діагностики (n=4), якості життя (n=3) і супутніх станів, які можуть впливати на лікування (n=5). Ці запитання оцінюються за 4-бальною шкалою Лікерта, де 0 – відсутність симптомів, 1 – легкі, 2 – помірні та 3 – тяжкі симптоми (крім домена супутніх станів, у якому даються відповіді «так/ні»). Сума балів 6-8 за типовим доменом свідчить про помірну (75-83%), ≥9 – про високу (90%) вірогідність ГЦ.

Частина Б включає всі розділи частини А, а також додатковий розділ для оцінки симптомів ІСШ у динаміці (порівняно з 1-м візитом) за 5-бальною шкалою, де 0 – усі симптоми покращилися, 1 – більшість симптомів

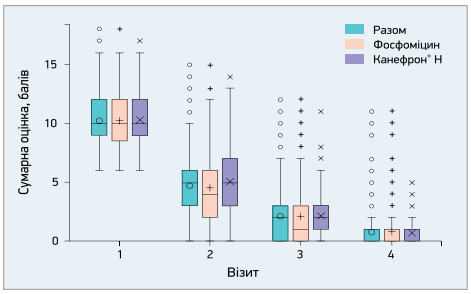


Рис. Сумарна оцінка за типовим доменом ACSS залежно від візиту та застосованого лікування

покращилися, 2 – деякі симптоми лишилися, 3 – усі симптоми лишилися й 4 – стан погіршився.

Пацієнтки з різних країн використовували окремі версії опитувальника рідною мовою.

Результати

У період із 10 лютого 2016 р. по 5 травня 2017 р. було залучено загалом 668 пацієнток, 659 із них були рандомізовані: 325 – у групу BNO 1045 і ФТ-подібного плацебо, 334 – у групу ФТ та BNO 1045-подібного плацебо. Більшість пацієнток у групі BNO 1045 (n=238; 83,5%) і в групі ФТ (n=272; 89,8%) не застосовували додатково антибіотики в період між 1-м і 38-м днем. Різниця між групами перебувала в дозволених межах 15%, тобто за первинною кінцевою точкою BNO 1045 забезпечував принаймні не меншу ефективність, аніж ФТ. Полегшення симптомів у динаміці супроводжувалося зіставним покращенням якості життя в обох групах.

Понад 95% пацієнток обох груп лікування не приймали парацетамол протягом 24 год до будь-якого візиту, без істотної різниці між групами (p>0,05).

Загалом у 92 (14,0%) жінок спостерігалося принаймні одне небажане явище під час дослідження. Кількість таких пацієнток у групах лікування була подібною: BNO 1045 – 49 (15,1%) учасниць, ФТ – 43 (12,9%) жінки. Найчастішими небажаними явищами були порушення з боку шлунково-кишкового тракту, про котрі повідомлялося з вищою частотою в групі ФТ (22 пацієнтки), ніж у групі BNO 1045 (13 пацієнток).

Середні оцінки за типовим доменом ACSS були зіставними між групами в 1-й день і значно знижувалися на 4-й день із подальшою позитивною динамікою (рис.). Статистичний аналіз показав, що в групі ФТ оцінка ACSS на 4-й день знижувалася дещо більше, ніж у групі BNO 1045, але після завершення терапії й на контрольному візиті цей показник не відрізнявся між групами.

Для валідації розглядалися розділи опитувальника ACSS, які містили питання про типові симптоми ГЦ (n=6), якість життя (n=3) та зміни симптомів у динаміці.

На візиті 1 більшість пацієнток повідомляли про 5 типових симптомів: часте сечовипускання (99,8%), ургентні позиви (99,2%), дизурію (98,6%), відчуття неповного спорожнення сечового міхура (89,5%) та біль у надлобковій ділянці (83,6%), але тільки 11,8% учасниць також скаржилися на кров у сечі, що є патогномонічною ознакою геморагічного циститу. У цьому дослідженні кількість пацієнток із макроскопічною гематурією була малою, і під час подальших візитів цей симптом практично не спостерігався. Інші 5 симптомів продемонстрували чітке й певною мірою паралельне зменшення за ступенем тяжкості.

На візиті 1 більшість пацієнток скаржилася на дискомфорт через наявність симптомів ГЦ (99,0%) і його негативний вплив на повсякденну активність або виконання професійних обов'язків (96,5%) і соціальну активність (93,5%). Кількість пацієнток із помірними чи тяжкими симптомами достовірно зменшувалася для трьох категорій якості життя з візиту 1 до візиту 4.

Щодо домену динаміки симптомів, то на візитах 2, 3 й 4 кількість пацієнток, які оцінили свій стан як «лише певне покращення», «відсутність змін» або «погіршення», дорівнювала 58,0; 21,6 та 12,3% відповідно. За загальною оцінкою дослідника, на візитах 3 та 4 частка жінок із «лише помірною» чи «поганою / дуже поганою» динамікою становила 14,7 та 8,5% відповідно, за власною оцінкою пацієнток – 16,7 та 9,1%.

Із використанням критеріїв ACSS*, Управління з контролю якості продуктів харчування й лікарських засобів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) частота клінічного вилікування дорівнювала 45,2; 47,6 та 50,1% на візиті 2; 81,5; 83,2 та 84,1% на візиті 3 й 95,0; 95,2 та 95,6% на візиті 4 відповідно.

Обговорення

Чинні міжнародні настанови досі рекомендують використовувати антибактеріальні препарати як терапію першої лінії в гострій фази нІСШ. Однак часте застосування антибактеріальних засобів може нашкодити кишковому мікробіому та збільшити ризик антимікробної резистентності.

З огляду на це в разі неускладненого ГЦ раціональним є призначення фітопрепарату Канефрон® Н у монотерапії, котрий за ефективністю є зіставним із лікуванням антибіотиками.

При використанні неантибактеріальних засобів усунення бактеріурії не може бути однією з головних цілей терапії, оскільки відомо, що сеча здорових людей не є стерильною, а безсимптомна бактеріурія навіть може захищати від рецидиву ІСШ. З іншого боку, клінічний діагноз нІСШ ґрунтується головним чином на анамнезі й типових симптомах, однак останні не є високоспецифічними для ГЦ. Отже, важливо оцінювати не тільки наявність, а й тяжкість цих симптомів, а також їхній вплив на якість життя. З урахуванням цих вимог був розроблений опитувальний ACSS, який успішно пройшов клінічну валідацію в міжнародному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази з порівняння антибіотика (ФТ) та фітопрепарату (BNO 1045) у лікуванні жінок із ГЦ.

Опитувальник ACSS може використовуватись як належний інструмент для діагностики й оцінки ефективності лікування жінок із нІСШ у повсякденній клінічній практиці, у клінічних дослідженнях різних способів лікування нІСШ, а також жінками для самостійного визначення вірогідності ГЦ.

Українська версія опитувальника доступна для особистого користування на http://www.acss.world/ACSS_UA.pdf.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Alidjanov J., Overesch A., Abramov-Sommariva D. et al. Acute cystitis symptom score questionnaire for measuring patient-reported outcomes in women with acute uncomplicated cystitis: clinical validation as part of a phase III trial comparing antibiotic and nonantibiotic therapy. Investig. Clin. Urol. 2020 Sep; 61 (5): 498-507.

Переклала з англ. ***Ольга Татаренко***

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

Канефрон® Н

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

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

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

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

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

** Сума балів за типовим доменом ≤5, але відсутня макрогематурія й жоден симптом не має оцінки >1.*

Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт

4 - кратна концентрація*

- усуває нежить[1]
- полегшує носове дихання[2]
- запобігає ускладненням[3]

Лікування гострого риносинуситу[4]

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

1-2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.
4. Рекомендації МОЗУ з лікуваня ГРС від 11.02.2016 №85.

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

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

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

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

корінь генціани

квітки бузини

квітки первоцвіту з чашечкою

трава вербени

трава щавлю

EPOS 2020: що нового для лікаря первинної ланки?

Актуальність гострого риносинуситу (ГРС) не потребує доказів, адже це одна з найпоширеніших патологій людства. За даними США, здорова доросла людина хворіє на ГРС у середньому 2-5 разів на рік, у дитини трапляється від 7 до 10 епізодів захворювання щороку. Така ситуація створює неабияке навантаження на систему охорони здоров'я.

Цьогоріч видано новий європейський узгоджувальний документ із лікування риносинуситу (РС) і поліпозу носа (EPOS 2020). Які зміни задекларовано в цих настановах порівняно з рекомендаціями 2012 року? Що нового для лікарів первинної ланки надання медичної допомоги?

Цим та іншим актуальним питанням присвятила свою доповідь **доцент кафедри терапії і сімейної медицини Інституту післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук Іванна Василівна Кошель** на IV Міжнародному педіатричному конгресі «Здоров'я дитини», що відбувся 2-3 жовтня.

Іванна Василівна нагадала слухачам, що сьогодні медична допомога при ГРС в Україні надається згідно з такими медико-технологічними документами:

- Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим і дітям «Гострі респіраторні інфекції», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 16.07.2014 року за № 499 (у редакції наказу МОЗ України від 11.02.2016 року № 85);
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит», затверджений наказом МОЗ України від 11.02.2016 року за № 85; Уніфікований клінічний протокол (УКП) було створено на базі попередньої версії Європейського узгоджувального документа з лікування риносинуситу та назального поліпозу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, Wytske Fokkens et al., EPOS 2012).

«Значним досягненням нашого УКП я вважаю гармонізацію класифікації», – зазначає І.В. Кошель. Історично склалося, що лікарі первинної ланки, лікарі-отоларингологи досить довго оперували різними діагнозами щодо одних і тих самих хворих. Вважалося, якщо нежить триває до 7-10 днів і не супроводжується відчуттям тяжкості / болем у проекції приносових пазух, то це є гострою респіраторною вірусною інфекцією; цими хворими займалися лікарі первинної ланки. Коли з'являлося відчуття тиску в проекції приносових пазух або якщо симптоми не минали через тиждень, таких пацієнтів сімейні лікарі скеровували до отоларинголога з діагнозом гайморит. Якщо на будь-якому етапі захворювання з'являлися жовто-зелені виділення з носа, встановлювали діагноз гнійного риніту чи гнійного гайморита та призначали антибіотики (АБ).

Наразі ми розуміємо, що всі ці стани є ГРС, який згідно із сучасними підходами поділяється на вірусний, післявірусний і бактеріальний.

Саме тому нині, якщо лікар ставить діагноз гострої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (згідно з міжнародною класифікацією первинної медичної допомоги), він звертається до УКП «Гострі респіраторні інфекції», в якому зазначено, що в разі відповідності клінічної картини гострої респіраторної інфекції критеріям ГРС, медична допомога надається згідно з клінічним протоколом «Гострий риносинусит».

Це логічно, оскільки переважна більшість ГРС розпочинається як вірусна інфекція. Найрозповсюдженішими збудниками є риновіруси та коронавіруси. Вірус спричиняє руйнування епітелію, збільшується кількість келихоподібних клітин і зменшується частка війчастих, порушується робота основного захисного механізму слизової оболонки респіраторного тракту – мукоциліарного кліренсу. Усе це надзвичайно швидко запускає каскад запалення й гострі вірусні РС (ГВРС) трансформуються в післявірусні, частина з яких зумовлена бактеріями.

У більшості людей ГРС перебігає у вигляді ГВРС і розвивається за сценарієм будь-якої гострої вірусної інфекції, тобто до 3-го дня триває наростання симптомів, 3-5-й день – фаза плато / пік захворювання, а після 5-го дня відбувається поступове покращення з одужанням на 7-10-й день.

Проте в 17-21% пацієнтів ГВРС трансформується в гострий післявірусний РС (ГПВРС). Лише в дуже незначної частки хворих (0,5-2% від усіх випадків ГВРС) недуга продовжується з приєднанням бактеріальної флори, тобто розвивається гострий бактеріальний РС (ГБРС). Водночас, згідно з вітчизняною статистикою, лікарі різних спеціальностей при діагнозі ГРС

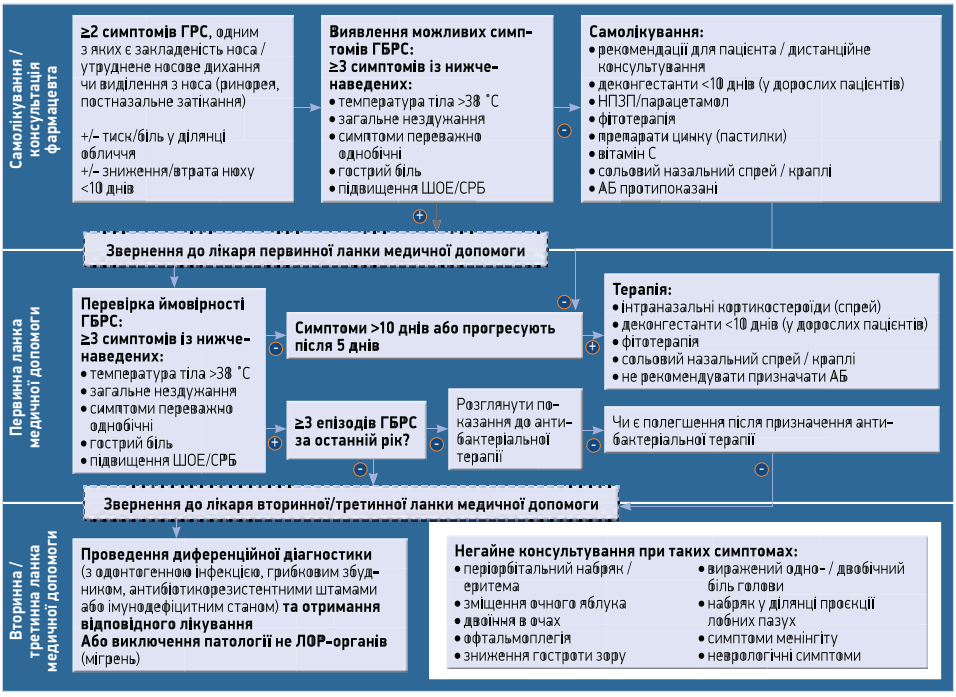


Рис. Інтегрований підхід до ведення ГРС

Примітка: СРБ – С-реактивний білок.

призначають АБ у 65% випадків. І це не лише наша проблема, а загальносвітова тенденція: ГРС є одним із «топових» діагнозів необґрунтованого призначення антибактеріальної терапії, про що акцентують в EPOS 2020.

Про що ще варто пригадати? Лише 4 роки тому скасовано старий протокол (наказ МОЗ України від 24.03.2009 року № 181), де було рекомендовано проводити риноскопію та рентгенографію для встановлення діагнозу синуситу. Саме тому діагностика синуситу та лікування цієї недуги покладалися на оториноларингологів.

Згідно із сучасними поглядами, діагноз ГРС установлюють, керуючись винятково клінічними критеріями. Не потрібно проведення риноскопії чи рентгенографії, а отже, це переходить до компетенції лікарів первинної ланки.

Далі доповідачка зупинилася на клінічних критеріях ГРС. РС – це запалення слизової оболонки носа та приносових пазух. Відповідно до EPOS 2020, ГРС визначається як раптова поява 2 або більше симптомів, одним з яких є закладеність носа / утруднене носове дихання чи виділення з носа (передня чи задня ринорея), а також:

- +/- тиск у ділянці обличчя;
- +/- зниження чи втрата нюху;
- симптоми зберігаються <12 тиж.

ГРС у дітей визначається як раптова поява 2 або 3 із нижчезазначених симптомів:

- закладеність носа / утруднене носове дихання;
- виділення з носа;
- кашель у нічний або денний час;
- симптоми зберігаються <12 тиж (EPOS 2020; наказ МОЗ України від 11.02.2016 року № 85).

Проте діагноз ГРС не дає нам змоги призначити прецизійне лікування, тобто терапію, орієнтовану на потреби конкретного пацієнта з урахуванням індивідуальної мінливості середовища, способу життя та генетичного фону для кожної людини; для цього необхідно встановити конкретний етіопатогенетичний варіант ГРС – вірусний, післявірусний або бактеріальний. Для всіх трьох форм симптоми однакові, тому, щоби провести диференційний діагноз між вірусним і післявірусним РС, варто звернути увагу на тривалість симптомів. Так, про ГВРС свідчать симптоми, що спостерігаються до 10 днів, а після 5-го дня від початку захворювання немає погіршення. Якщо ознаки хвороби тривають >10 днів або коли хворий відзначає погіршення перебігу після 5-го дня, встановлюється діагноз ГПВРС.

Бактеріальний РС вважається субодиницею післявірусного та встановлюється в тих самих часових межах, але цей варіант перебігу характеризується значнішою тяжкістю, а відповідно підтвердженим вважається за наявності щонайменше 3 симптомів/ознак, а саме:

- виділення з порожнини носа (переважно з одного боку) й одночасно наявність слизових або гнійних виділень у порожнині носа (при риноскопії);
- двофазність захворювання (погіршення після першої, легшої фази захворювання);
- значний локальний біль (переважно однобічний);
- підвищення температури тіла (>38 °С);
- лабораторними критеріями є підвищення С-реактивного білка в кількісному значенні та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Останній критерій є додатковим і використовується в клінічно складних випадках. Це пов'язано з тим, що за час активного використання лабораторних показників у встановленні діагнозу ГРС (із часу публікації настанов EPOS 2012 року) кількість випадків необґрунтованої антибіотикотерапії, на жаль, не зменшилася.

Окремо виділяють рецидивувальний РС, що визначається як ≥4 епізоди ГРС на рік з інтервалами без симптомів. Кожен епізод має відповідати критеріям гострого післявірусного (чи бактеріального) РС.

EPOS 2020 рекомендує мати хоча б один діагноз ГПВРС (підтверджений ендоскопією та/або комп'ютерною томографією) до того, як буде розглянуто діагноз рецидивувального РС.

Як результат співпраці професійних і пацієнтських організацій у EPOS 2020 було представлено інтегрований підхід до ведення ГРС, який включає три розділи (рис.).

1. Участь пацієнта у форматі відповідального самолікування / консультація фармацевта.
2. Первинна медична допомога.
3. Вторинна/третинна медична допомога.

Продовження на стор. 16.

EPOS 2020: що нового для лікаря первинної ланки?

Продовження. Початок на стор. 15.

ГРС – це захворювання з тенденцією до самоодужання, що часто перебігає досить легко, особливо в дорослому віці. Очевидно, що не за всіх випадків ГРС пацієнти звертаються по медичну допомогу. І правильно, оскільки це створило би величезне навантаження на систему охорони здоров'я. Аптека ж завжди поруч. Саме тому було вирішено визначити правила відповідального самолікування. На фармацевта покладається відповідальність активно виявляти у відвідувача симптоми ГРС; при цьому він повинен скерувати хворого до лікаря, якщо:

- симптоми тривають >10 днів;
- наявні ознаки ГБРС;
- виявлено загрозливі симптоми виникнення ускладнень.

Якщо відзначається ГВРС, фармацевт може надати рекомендації щодо самолікування з використанням таких груп препаратів:

- сольові назальні розчини;
- фітотерапія;
- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) / парацетамол;
- деконгестанти для дорослих пацієнтів (не більш як 10 днів);
- препарати цинку;
- вітамін С;
- АБ протипоказані.

Утім, незважаючи на тенденцію до самоодужання, навіть через 2 тиж самолікування симптоми зберігаються в 31,5% хворих. Ця когорта стає основним контингентом пацієнтів, які звертаються по допомогу до лікарів первинної ланки. На цьому етапі слід установити конкретний етіопатогенетичний діагноз (вірусний, післявірусний або бактеріальний РС).

Якщо немає ознак бактеріального РС, лікар первинної ланки призначає:

- інтраназальні кортикостероїди;
- деконгестанти в дорослих пацієнтів (не більш як 10 днів);
- фітотерапія;
- сольові назальні розчини.

АБ у цьому випадку також протипоказані.

Якщо наявні симптоми ГБРС, насамперед лікар первинної ланки повинен з'ясувати, який це епізод бактеріального РС за останній рік. Якщо випадків бактеріального РС протягом року було щонайменше 3, такий пацієнт скеровується на лікування до отоларинголога. В інших випадках розглядаються показання до призначення антибактеріальної терапії. До отоларинголога такий хворий має бути скерований у разі неефективності антибіотикотерапії.

Лікар первинної ланки не має втрачати пильності щодо виникнення загрозливих симптомів, які свідчать про розвиток внутрішньоорбітальних або внутрішньочерепних риногенних ускладнень, а саме:

- періорбітальний набряк / еритема;
- зміщення очного яблука;
- двоїння в очах;
- офтальмоплегія;
- зниження гостроти зору;
- виражений одно-/двобічний біль голови;
- набряк у проекції лобних пазух;
- симптоми менінгіту;
- неврологічні симптоми.

Які ж саме зміни відбулися в EPOS 2020 порівняно з EPOS 2012 щодо лікування ГРС?

У рекомендаціях EPOS 2012 (відповідно й у вітчизняних протоколах) було задекларовано доцільність призначення:

- АБ при ГБРС;
- топічних кортикостероїдів при ГПВРС;
- іригаційної терапії (ізотонічними розчинами) як симптоматична терапія при всіх формах ГРС;
- фітотерапії при вірусному та післявірусному РС.

Застосування деконгестантів було не рекомендовано (саме в цьому розділі є зміни).

Дослідження довели, що при ГВРС засоби цієї групи можуть мати незначний позитивний вплив на суб'єктивні відчуття закладеності носа в дорослих. При короткотривалому (до 10 днів) використанні деконгестанти не збільшують ризику побічних явищ у дорослих. Керівна група EPOS 2020 не може надати рекомендацій щодо застосування деконгестантів при ГПВРС (Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Heltings P., Kern R., Reitsma S. et al., 2020). Отже, деконгестанти призначати можна, але лише при ГВРС і тільки дорослим пацієнтам. Слід розуміти, що це група препаратів, які не впливають на тривалість і тяжкість перебігу захворювання, а лише покращують якість життя пацієнта з вираженим набряком слизової оболонки носа.

Також зміни стосуються фітотерапії. Так, фітопрепарати були включені в EPOS 2012, але з нижчим рівнем доказовості. За цей період проведено дослідження, накопичено знання, і в EPOS 2020 фітотерапія увійшла з високим рівнем доказовості – 1b. Звичайно, це стосується конкретних лікарських рослин і конкретних лікарських засобів, а не дієтичних добавок або функціональних харчових продуктів.

Цікавим є те, що відбувся перерозподіл лікарських препаратів за етіопатогенетичними формами:

- при ГВРС довели свою ефективність препарати, що містять цинеол (евкаліптол) й *Andrographis paniculata* SHA-10 (в Україні не зареєстрований як лікарський засіб);
- при ГПВРС рекомендовано *Pelargonium sidoides* і міртол;
- лише один препарат довів свою ефективність як при вірусному, так і при післявірусному РС – це фітоніринговий екстракт BNO 1016 – активна речовина препарату **Синупрет® екстракт**.

Перевагами Синупрету є можливість його застосування з першого дня захворювання, а також не змінювати призначення, якщо в пацієнта розвивається ГПВРС.

За даними рандомізованого подвійного сліпого дослідження з плацебо-контролем (Jund et al.), призначення Синупрету при ГВРС забезпечує прискорення ліквідації симптомів захворювання на 3,8 доби, а також значно (майже вдвічі) знижує ризик розвитку ГПВРС.

У журналі Clinical Phytoscienes було опубліковано дослідження, котрі довели, що під час застосування препарату Синупрет при ГВРС у 5 разів зменшується частота трансформації вірусного РС у післявірусний.

При ГПВРС застосування Синупрету сприяло зменшенню необхідності призначати АБ на 28,5%, тобто зниженню тенденції до приєднання бактеріальної флори (Popovich V.I et al., 2017, 2018).

Гармонійно цей препарат відповідає й концепції відстроченого призначення АБ, яка полягає в обговоренні з пацієнтом або з батьками хворої дитини можливості призначення антибактеріальних засобів через 48 год після застосування базової терапії та за умови відсутності належного ефекту від неї. Ця методика є доцільною, коли є сумніви щодо бактеріальної етіології ГРС, а також підвищує прихильність до лікування й довіру до лікаря, особливо в педіатричній практиці.

Підготувала ***Наталія Нечипорук***

АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує[4] ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС[1,3]

- Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран[1]
- Покращує пам’ять та пізнавальні здібності[1]
- Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки[1]

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). Виражене 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 минущими 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 потраплянні 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 півкульна 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 грудью. **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 слоганом. 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 ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ДАРНИЦЯ

M. Almeria, J. Cejudo, J. Sotoca, J. Deus, J. Krupinski, Іспанія

Когнітивний профіль пацієнтів, які перенесли COVID-19: клінічні предиктори нейропсихологічних порушень

Обґрунтування. **Когнітивні прояви, пов'язані з тяжкістю нової коронавірусної хвороби (COVID-19), невідомі. Раннє виявлення нейропсихологічних проявів може модифікувати ризик незворотного порушення та подальшого нейрокогнітивного зниження.**

Методи. **В одноцентрове когортне дослідження було послідовно включено всіх дорослих пацієнтів віком від 24 до 60 років із підтвердженою COVID-19. Нейропсихологічну оцінку здійснював один і той самий підготовлений нейропсихолог із 22 квітня по 16 червня 2020 року. Пацієнтів із раніше відомими когнітивними порушеннями, будь-якою патологією центральної нервової системи чи психіатричними захворюваннями було виключено. Демографічні, клінічні, фармакологічні та лабораторні дані було отримано з медичної документації.**

Результати. **Загалом 35 пацієнтів відповідали критеріям включення та були залучені в дослідження. У пацієнтів із головним болем, аносмією, дисгевзією, діареєю й у тих, хто потребував кисневої терапії, показники субтестів пам'яті, уваги та виконавчої функції були нижчими порівняно з такими в безсимптомних пацієнтів. Пацієнти з головним болем і клінічною гіпоксією мали нижчий показник загального когнітивного індексу (p=0,002; p=0,010). Показник T <30 спостерігався в доменах пам'яті, уваги та семантичної швидкості (2 [5,7%]), робочої пам'яті та розумової гнучкості (3 [8,6%]), у фонетичній швидкості (4 [11,4%]). Вищі показники тривоги та депресії (p=0,047; p=0,008) було виявлено в пацієнтів із когнітивними скаргами.**

Висновки. **У нашій когорті хворих на COVID-19 нерідко траплялися неврологічні прояви, включно з когнітивними порушеннями. Неврологічні симптоми під час захворювання, діарея та киснева терапія були факторами ризику нейрокогнітивних порушень. Когнітивні скарги асоціювалися з тривогою та депресією.**

Вірус SARS-CoV-2 (коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому-2) є етіологічним чинником коронавірусної хвороби (COVID-19), пандемія котрої швидко набирає обертів. Найпоширенішими симптомами цього захворювання є лихоманка, сухий кашель, утома та задишка. У тяжких випадках розвиваються пневмонія та дихальна недостатність, через які пацієнти часто потребують госпіталізації.

Лікарі дедалі частіше виявляють неврологічні прояви у хворих на COVID-19. Найчастішими з них є головний біль, міалгія, втрата смаку та нюху (Mao et al., 2020). Ці симптоми можуть бути наслідком прямого впливу вірусу на центральну нервову систему (ЦНС), результатом пара- чи постінфекційного імуноопосередкованого патологічного процесу, неврологічним ускладненням системного негативного впливу COVID-19 (Li et al., 2020; Helms et al., 2020).

Подібно до раніше відомого SARS-CoV, збудник COVID-19 використовує рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE2) для проникнення в клітини (Hoffmann et al., 2020). Це зумовлює необхідність вивчення експресії рецепторів ACE2 у ЦНС для визначення безпосереднього впливу COVID-19 на тканину мозку (Baig et al., 2020).

Мао та співавт. (2020) встановили, що 36,4% пацієнтів із COVID-19 мали неврологічні прояви. У кількох серіях спостережень повідомлялося про міалгію, головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості й епілептичні напади (Li et al., 2020; Wu et al., 2020; Chen et al., 2020; Guan et al., 2020; Arentz et al., 2020). Було опубліковано випадки енцефалопатії й інсульту, пов'язаних із легким і середньотяжким перебігом COVID-19, імовірно, через протромботичний і прозапальний характер коронавірусної інфекції.

Добре відомо, що вірусні інфекції ЦНС (Warren-Gash et al., 2019), запальні процеси в головному мозку (Sartori et al., 2012) та церебральна гіпоксія (McMorris et al., 2017) можуть спричиняти тимчасові чи стійкі когнітивні порушення. Лімбічна система, зокрема гіпокамп, і пов'язані з нею мозкові структури, такі як базальні гангліїї, містять значно більше прозапальних ферментів, аніж інші ділянки головного мозку. Тому існує підвищений ризик розвитку порушень таких нейрокогнітивних процесів, як пам'ять, увага й емоції (Sartori et al., 2012; Raz і Rodrigue, 2006). Пацієнти з хронічною гіпоксією на тлі легеневих захворювань можуть мати гірші показники тестів з оцінки уваги, виконавчих функцій і швидкості обробки інформації. Когнітивні порушення корелюють із тяжкістю легеневої хвороби та свідчать на користь діагнозу енцефалопатії підкіркового типу (Areza-Fegyveres et al., 2010).

Когнітивні порушення внаслідок набутих уражень мозку є частою скаргою в пацієнтів неврологічного профілю, адже вони спричиняють труднощі в повсякденній діяльності та роботі, мають значні негативні функціональні й емоційні наслідки не тільки для самого пацієнта, але й для членів його сім'ї.

Таблиця 1. **Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів із COVID-19**

Характеристика	Мінімальне значення	Максимальне значення	Середнє значення	Стандартне відхилення
Вік, роки	24	60	47,6	8,9
Освіта, роки	6	18	12,6	4,6
Виписка з лікарні, день захворювання	10	40	25,9	7,7
Тривалість госпіталізації, дні	0	30	10,8	9,2
Тривалість симптомів, дні	5	40	18,8	10,1
D-димер, нг/мл	241	5568	1655,3	1833,1
Феритин, нг/мл	21,2	5498,7	955	1258,5

Таблиця 2. **Нейропсихологічні характеристики пацієнтів із коронавірусною інфекцією**

Характеристика	Мінімальне значення	Максимальне значення	Середнє значення	Стандартне відхилення
TAVEC-1 (PT)	30	70	48,6	9,7
TAVEC-5 (PT)	30	70	50,9	9,8
TAVEC-Total (PT)	30	70	51,4	8,1
TAVEC-B (PT)	30	60	46,9	8,3
TAVEC-IMR (PT)	30	70	50,6	10
TAVEC-IMRSC (PT)	30	70	49,7	9,8
TAVEC-DFR (PT)	30	70	50,9	10,7
TAVEC-DFRSC (PT)	30	70	50,3	10,7
TAVEC-REC (PT)	30	60	52,9	8,4
WMS-IMR (PT)	35	57,5	46	5,6
WMS-DFR (PT)	37,5	65	48,9	6,9
Прямий рахунок (PT)	32,5	60	46,9	6,2
Зворотний рахунок (PT)	30	57,5	45,7	7,5
Тест із літерами та цифрами (PT)	32,5	65	45,1	5,8
TMT-A (PT)	30	62,5	45,9	7
TMT-B (PT)	27,5	57,5	42,9	8,2
SDMT (PT)	30	65	43,9	7
Читання в тесті Струпа (PT)	32,5	57,5	44,1	7,7
Розпізнавання кольору в тесті Струпа (PT)	30	57,5	44,2	6,4
Інтерференція в тесті Струпа (PT)	30	57,5	45,1	6,8
Семантична швидкість (PT)	27,5	60	47,6	8,1
Фонетична швидкість (PT)	26,7	57,5	43,7	7,4
FCRO (PT)	30,0	67,5	54,1	11,7
BNT (PT)	27,5	67,5	47,1	7,2
Когнітивний індекс (PT)	38,0	60,6	48,0	45,4
HAD/тривога (PD)	0	20	7,6	4,6
HAD/депресія (PD)	0	12	4,4	3,3

Примітки: PT – T-показник (відхилення від норми); PD – прямий показник.

Наскільки відомо авторам статті, раніше не проводили досліджень із вивчення розповсюдженості та клінічного визначення когнітивних порушень у хворих на COVID-19. Оскільки є підстави припускати безпосередній вплив SARS-CoV на ЦНС, найімовірніше, лікарі стикатимуться з більшою частотою нейрокогнітивних скарг у пацієнтів, які одужують після COVID-19. Ця проблема має велике наукове та клінічне значення, адже когнітивні розлади внаслідок COVID-19 можуть бути зворотними та мати інші відмінності від порушень вищих нервових функцій, спричинених нейродегенеративними захворюваннями. У цьому дослідженні автори мали на меті оцінити вплив COVID-19 на нейрокогнітивні показники.

Методи

Дизайн дослідження й учасники

У когортне дослідження включали дорослих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, які проходили обстеження в університетській лікарні Mútua Terrassa з 21 квітня (дата оцінки першого пацієнта) по 16 червня 2020 р. У всіх осіб, включених у дослідження, інфекція SARS-CoV-2 була підтверджена позитивним результатом полімеразно-ланцюгової реакції мазка з носоглотки та/або позитивною серологією.

Вік пацієнтів варіював від 24 до 60 років. Осіб старшого віку виключали з випробування, щоб уникнути похибки, пов'язаної з віковим зниженням когнітивних функцій. Також із дослідження виключали осіб із попередніми когнітивними порушеннями та будь-якими іншими захворюваннями ЦНС.

Випробування було схвалено місцевим комітетом із питань етики, всі пацієнти підписали інформовану згоду.

Збір даних і методи оцінки

Клінічні дані в лікарні було зібрано проспективно. Надалі автори ретроспективно проаналізували електронну базу медичних карток усіх пацієнтів із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2. Було оцінено демографічні показники, наявність супутніх захворювань, результати аналізів крові, у тому числі рівнів феритину та D-димеру, симптоми при зверненні, ускладнення, проведене лікування, когнітивні скарги в динаміці, наслідки захворювання. Ускладнення включали гіпоксичну дихальну недостатність, енцефаліт й інсульт. Наслідки захворювання включали тривалість перебування в стаціонарі, тривалість симптомів, необхідність інвазивної механічної вентиляції, статус під час виписки.

Автори відібрали низку тестів для оцінки когнітивних функцій і створили нейропсихологічну батарею, специфічну для досліджуваної популяції пацієнтів. Усі тести валідовані та використовуються на міжнародному рівні. До складу батареї тестів увійшли: тест оцінки словесної пам'яті TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal Espana-Complutense); субтест візуального відтворення WMS-IV (Wechsler Memory Scale IV); низка тестів із проєкту NEURONORMA – прямий і зворотний рахунок (Digits Forward and Backward), тест із поєднанням літер і цифр (Letter and Numbers), тест послідовних з'єднань TMT (Trail Making Test A and B), символьно-цифровий тест SDMT (Symbol Digit Modalities Test), тест Струпа, тест вербальної семантичної та фонетичної швидкості, тест копіювання складної фігури FCRO (Figure Complex Rey – Osterrieth), Бостонський тест найменування BNT (Boston Naming Test). Для загальної оцінки когнітивних функцій було використано когнітивний індекс (ICog), що розраховували як середнє арифметичне стандартизованих показників окремих тестів. Нарешті, для оцінки симптомів тривоги та депресії використовували шкалу HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Тестування проводилося між 10 і 35 днями після виписки з лікарні кваліфікованим нейропсихологом і тривало приблизно 1 год.

Продовження на стор. 20.

M. Almeria, J. Cejudo, J. Sotoca, J. Deus, J. Krupinski, Іспанія

Когнітивний профіль пацієнтів, які перенесли COVID-19: клінічні предиктори нейропсихологічних порушень

Продовження. Початок на стор. 19.

Результати

Демографічні та клінічні характеристики

У період із квітня по червень 2020 р. в університетській лікарні Mútua Terrassa в 454 пацієнтів виявили позитивний результат лабораторного аналізу на SARS-CoV-2. Після виключення осіб віком понад 60 років, із попередніми когнітивними порушеннями чи будь-якими іншими ураженнями ЦНС або психіки для аналізу було відібрано 35 пацієнтів.

Трохи більше половини становили жінки (54,3%). Середній вік пацієнтів – 47,6±8,9 років. Інші демографічні та клінічні характеристики учасників дослідження представлено в таблиці 1.

Найпоширенішими симптомами на початку захворювання були: лихоманка – в 16 хворих (45,7%), кашель – у 10 (28,6%), утома – в 6 (17,1%), головний біль – у 2 (5,7%), міалгія – в 1 (2,9%). При подальшому перебігу інфекції 33 пацієнти (94,3%) мали проблеми з диханням, 31 (88,6%) – кашель, 34 (97,1%) – лихоманку, 30 (85,7%) – міалгії, 31 (88,6%) – утому, 22 (62,9%) – головний біль, 20 (57,1%) – аносмію, 20 (57,1%) – дисгевзію, 14 (40%) – діарею, 4 (11,4%) – ураження шкіри. Госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) потребували 7 пацієнтів (20%), кисневої терапії – 21 (60%).

Середня тривалість перебування в лікарні становила 10,86 дня, а середня тривалість симптомів – 18,8 дня.

Лабораторні дослідження показали, що в чоловіків рівень феритину був вищим, аніж у жінок (1765,9 vs 346,9; p=0,010). Чоловіки також мали вищі рівні D-димеру (2415,5 vs 1047,2), хоча ця різниця не було статистично значущою (p=0,067). У пацієнтів, яким була потрібна інтенсивна терапія, виявлено вищі рівні феритину (p=0,034) та D-димеру (p=0,001). Такі самі результати отримано для хворих, які потребували кисневої терапії під час госпіталізації (p=0,024 та p=0,031 відповідно).

Нейропсихологічні дані

Із досліджуваної когорти 12 пацієнтів (34,3%) мали скарги на когнітивні порушення. Нейропсихологічні характеристики представлено в таблиці 2.

Патологічні показники нейропсихологічних тестів спостерігалися: TAVEC-1 – у 2 хворих (5,7%), TAVEC-5 – у 2 (5,7%), TAVEC-Total – в 1 (2,9%), TAVEC-B – у 2 (5,7%), TAVEC-IMR – в 1 (2,9%), TAVEC-IMRSC – у 2 (5,7%), TAVEC-DFR – у 2 (5,7%), TAVEC-DFRSC – у 3 (8,6%), TAVEC-REC – у 2 (5,7%), зворотний рахунок – у 3 (8,6%), TMT-A – в 1 (2,9%), TMT-B – у 3 (8,6%), SDMT – у 2 (5,7%), називання кольорів у тесті Струпа – в 1 (2,9%), інтерференція в тесті Струпа – в 1 (2,9%), семантична швидкість – у 2 (5,7%), фонетична швидкість – у 4 (11,4%), FCRO – в 1 (2,9%), BNT – в 1 (2,9%).

Було проведено аналіз зв'язку між результатами нейропсихологічних тестів і клінічними характеристиками, що відзначалися більш ніж у 5 пацієнтів. Лихоманка, кашель, утома та міалгія були виключені з аналізу через те, що практично всі пацієнти мали такі скарги. Водночас ураження шкіри виключили через недостатню кількість спостережень. У таблиці 3 представлено клінічні характеристики, що достовірно підвищували ризик когнітивних порушень у пацієнтів із COVID-19.

Пацієнти з такими неврологічними симптомами, як головний біль, аносмія та дисгевзія, мали гірші показники робочої пам'яті порівняно з хворими без цих симптомів (p=0,031, p=0,031 і p=0,031 відповідно). Пацієнти з головним болем також виявили нижчі показники тестів з оцінки кодування пам'яті (p=0,006), уваги (p=0,002), складної робочої пам'яті (p=0,037), швидкості обробки інформації (p=0,010), виконавчих функцій (p=0,034, p=0,018) і загального когнітивного індексу (p=0,002). Пацієнти з дисгевзією також мали нижчі показники тесту найменування (p=0,001).

Хворі, котрі відзначали діарею, мали нижчі показники відкладеної зорової пам'яті (p=0,045), робочої пам'яті (p=0,019) та складної робочої пам'яті (p=0,043).

У пацієнтів, які потребували інтенсивної терапії, було виявлено нижчі показники тестів з оцінки виконавчих функцій (p=0,037). У хворих, які потребували кисневої терапії, спостерігалися нижчі показники словесної пам'яті (p=0,030), зорової пам'яті (p=0,005), уваги (p=0,002), робочої пам'яті (p=0,036), складної робочої пам'яті (p=0,027), швидкості обробки інформації (p=0,035, p=0,029), виконавчих функцій (p=0,009, p=0,014) і загального когнітивного індексу (p=0,010).

Цікаво, що не було виявлено відмінностей у показниках нейропсихологічних тестів у пацієнтів, які мали скарги на зниження когнітивних функцій після COVID-19, і тих, які не мали. Водночас у підгрупі хворих із когнітивними скаргами було виявлено гірші показники тестів на тривогу та депресію (p=0,047 і p=0,008 відповідно).

Обговорення

Раніше не повідомлялося про зв'язок між COVID-19 і когнітивними порушеннями. Зважаючи на наявність інших неврологічних проявів при COVID-19 і когнітивний дефіцит після інших вірусних інфекцій, автори припустили, що така асоціація є дуже ймовірною.

В учасників проведеного дослідження перебіг COVID-19 відповідав типовому опису цього захворювання (Li et al., 2020; Wu et al., 2020; Chen et al., 2020; Guan et al., 2020; Arentz et al., 2020). У вивченій когорті найчастішим симптомом була лихоманка, за якою слідували кашель, міалгія, втома та головний біль.

Чоловіки демонстрували вищі рівні D-димеру та феритину, ніж жінки. Згідно з іншими дослідженнями, тяжкий перебіг COVID-19 частіше трапляється в чоловіків, можливо, внаслідок вищих рівнів рецепторів ACE2 (Sama et al., 2020).

Подібно до інших респіраторних вірусів SARS-CoV-2 теоретично може потрапляти в ЦНС гематогенним або ретроградним нейронним шляхом. Друга гіпотеза підтверджується тим, що 57% пацієнтів у проведеному дослідженні мали порушення нюху. Неврологічні симптоми, такі як головний біль, втрата нюху та смаку, мали сильну кореляцію з порушеннями вищих нервових процесів, зокрема уваги, пам'яті та виконавчих функцій. Із перелічених вище неврологічних симптомів головний біль був найсильніше пов'язаний із гіршими показниками нейропсихологічних тестів. Це підтверджує нейротропність SARS-CoV-2, яка описана в попередніх дослідженнях (Mao et al., 2020; Li et al., 2020).

Автори також виявили когнітивні порушення в пацієнтів, які потребували кисневої терапії під час госпіталізації. Це можна пояснити постійною гіпоксією, спричиненою ураженням легень унаслідок COVID-19 (Areza-Fegyveres et al., 2010).

Головний біль та оксигенотерапія незалежно одне від одного були основними клінічними характеристиками, пов'язаними з когнітивними порушеннями. Саме в пацієнтів із цими ознаками був істотно знижений загальний когнітивний індекс.

Пацієнти з діареєю також мали гірші показники нейропсихологічного тестування. Автори не визначали, чи була діарея спричинена інфекцією, чи була побічним явищем фармакологічного лікування. Цей момент було би корисно врахувати в подальших дослідженнях.

У дослідженій госпітальній когорті 12 (34,3%) пацієнтів мали когнітивні скарги після COVID-19. Цікаво, що не було знайдено відмінностей у показниках нейропсихологічних тестів у пацієнтів із когнітивними скаргами та без них. Водночас пацієнти, котрі скаржилися на погіршення когнітивних функцій, мали значно вищі показники тривоги та депресії. Пацієнти з когнітивними скаргами пов'язували їх із дефіцитом уваги й аномією (деморалізація, ослаблення зв'язку із суспільством, переживання відчуженості від людей, порожнечі життя тощо). Емоційний дистрес, у тому числі тривога, депресія та безсоння, можуть відігравати суттєву роль у суб'єктивному сприйнятті когнітивних скарг. Це підкреслює важливість раннього виявлення тривоги та депресії, щоб уникнути пізніших когнітивних скарг у пацієнтів із COVID-19.

Таблиця 3. **Зв'язок результатів нейропсихологічних тестів із клінічними характеристиками**

Симптоми/нейропсихологічні тести	Тест Левена на однорідність дисперсії вибірки		t-тест на однорідність дисперсії вибірки	
	F	Значущість	t	Значущість
Цефалгія (n=22)				
TAVEC-1	0,736	0,389	222,1	0,033
TAVEC-Total	0,752	0,392	2,937	0,006
TAVEC-B	0,029	0,866	2,805	0,008
TAVEC-IMR	0,824	0,371	2,331	0,026
Прямий рахунок	0,094	0,761	3,392	0,002
Зворотний рахунок	0,160	0,692	2,261	0,031
Тест із літерами та цифрами	0,173	0,680	2,177	0,037
TMT-B	0,254	0,617	2,488	0,018
SDMT	0,828	0,369	2,727	0,010
Читання в тесті Струпа	1,155	0,291	2,685	0,011
Фонетична швидкість	1,399	0,245	2,211	0,034
Когнітивний індекс	0,667	0,420	3,475	0,002
Аносмія (n=20)				
Зворотний рахунок	1,802	0,189	2,259	0,031
Дисгевзія (n=20)				
Зворотний рахунок	1,802	0,189	2,259	0,031
BNT	0,043	0,837	3,596	0,001
Діарея (n=14)				
WMS-DFR	0,341	0,563	2,082	0,045
Зворотний рахунок	0,183	0,671	2,470	0,019
Тест із літерами та цифрами	3,522	0,069	2,102	0,043
Розпізнавання кольору в тесті Струпа	5,504	0,025	-2,370*	0,032
Оксигенотерапія (n=21)				
TAVEC-IMR	0,053	0,820	2,270	0,030
WMS-DFR	0,974	0,331	3,046	0,005
Прямий рахунок	0,615	0,439	3,379	0,002
Зворотний рахунок	2,383	0,132	2,185	0,036
Тест із літерами та цифрами	0,071	0,791	2,320	0,02
TMT-A	0,159	0,693	2,193	0,035
TMT-B	0,491	0,488	2,778	0,009
SDMT	0,366	0,550	2,281	0,029
Читання в тесті Струпа	3,018	0,092	2,403	0,022
Розпізнавання кольору в тесті Струпа	1,292	0,264	2,090	0,045
Інтерференція в тесті Струпа	0,049	0,825	2,431	0,021
Семантична швидкість	6,923	0,013	2,601*	0,014
Когнітивний індекс	1,426	0,241	2,727	0,010
Госпіталізація до ВІТ (n=7)				
TMT-B	0,026	0,873	2,177	0,037
Когнітивні скарги (n=12)				
HAD/тривога	5,266	0,028	-2,172*	0,047
HAD/депресія	0,878	0,356	-2,817	0,008

*Примітка: * припускається неоднорідність дисперсії вибірки.*

Обмеження дослідження

Це випробування має кілька обмежень. Воно включало лише 35 учасників. Звісно, було би краще включити більше пацієнтів, щоб оцінити вплив інших симптомів, зокрема міалгії чи втоми, на когнітивні функції. Проте така кількість учасників була зумовлена найперше тим, що з дослідження виключали осіб старшого віку, щоб уникнути впливу вікових когнітивних порушень. Нейропсихологічну оцінку проводили якомога раніше після госпіталізації, щоб отримати свіжий когнітивний профіль, пов'язаний з інфекцією. Частина даних отримана з електронних медичних карток, тому деякі симптоми могли бути не зафіксовані, якщо вони були занадто легкими чи з інших причин проігноровані пацієнтами. Можливо, автори пропустили деяких пацієнтів із гіпоксичним ураженням ЦНС, що могло бути виявлено на МРТ. У майбутніх дослідженнях слід ширше використовувати нейровізуалізацію, а також здійснити довгострокову оцінку когнітивного дефіциту, щоб визначити можливість розвитку нейродегенеративних або цереброваскулярних захворювань після COVID-19.

Висновки

► Пацієнти, котрі перенесли COVID-19, можуть мати когнітивні порушення незабаром після виписки з лікарні.

► Неврологічні симптоми, такі як головний біль, аносмія та дисгевзія, були основними факторами ризику когнітивних порушень, пов'язаних з увагою, пам'яттю й виконавчими функціями.

► Потреба в кисневій терапії та діарея також були пов'язані з дефіцитом пам'яті, уваги й виконавчих функцій.

► Тривога та депресія асоціювалися з когнітивними скаргами, хоча суттєвих відмінностей у показниках нейропсихологічних тестів у пацієнтів із когнітивними скаргами та без них виявлено не було.

► Клініцисти мають бути обізнаними щодо можливості розвитку когнітивної дисфункції після COVID-19, виявляти й довгостроково спостерігати таких пацієнтів, щоб уникнути подальшого прогресування нейропсихологічних порушень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Almeria M., Cejudo J., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment. Brain Behav. Immun. Health. 2020 Dec; 9: 100163.

Переклала з англ. ***Наталя Александрук***

Консенсус Європейської академії неврології щодо лікування пацієнтів із неврологічними захворюваннями під час пандемії COVID-19

SARS-CoV-2, як й інші коронавіруси, є насамперед респіраторним патогеном, але, на жаль, існують досить переконливі докази його нейротропності. Рецептор ангіотензинперетворювального ферменту, з яким зв'язується SARS-CoV-2, експресується в ендотеліальних клітинах мозку й може індукуватися в нервових клітинах. Саме тому COVID-19 нерідко має неврологічні прояви та здатен обтяжувати перебіг наявних захворювань нервової системи. Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд рекомендацій Європейської академії неврології (EAN) щодо лікування пацієнтів із неврологічними захворюваннями під час пандемії COVID-19.

Кілька вузькоспеціалізованих неврологічних товариств представили свої рекомендації з ведення пацієнтів із неврологічними захворюваннями під час пандемії COVID-19. Але консенсус EAN на сьогодні є унікальним документом, який охопив усі напрями неврології та був створений за допомогою методу експертного оцінювання Delphi, а не простою компіляцією думок експертів. Нагадаємо, що суть дельфійського методу полягає в тому, щоби за допомогою серії послідовних дій (опитувань, інтерв'ю тощо) домогтися максимального консенсусу під час ухвалення рішення. При розробці саме цього документа на першому етапі було зібрано рекомендації від профільних наукових комітетів EAN. На другому етапі отримано оцінку рекомендацій від членів наукових комітетів, які не брали участі в їх написанні (згода/незгода). На третьому етапі зібрано рекомендації зі згодою >70% експертів, які були оцінені співголовами наукових комітетів щодо їх важливості за 5-бальною шкалою Лікерта.

Рекомендації EAN розподілено на чотири групи, кожна з яких розташована за зменшенням важливості. Крім того, кожен пункт містить позначку щодо частки експертів, які погодилися з відповідною порадою.

Рекомендації щодо організації медичної допомоги під час пандемії COVID-19

➢ Під час ендоваскулярного лікування хворих на гострий інсульт слід застосовувати особливі заходи для запобігання потенційному інфікуванню SARS-CoV-2, але не відтермінувати лікування (оцінка важливості – 4,66, показник згоди експертів – 96%).

➢ Необхідно забезпечити достатній запас ліків та обладнання для штучної вентиляції легень під час тривалого карантину (оцінка важливості – 4,42, показник згоди експертів – 94%).

➢ У разі декомпенсації дихання в пацієнтів із нервово-м'язовими розладами, наприклад із бічним аміотрофічним склерозом (БАС), які перебувають на домашній вентиляційній підтримці, чи за появи в них респіраторних симптомів сам пацієнт або його опікун повинен терміново зв'язатися з лікарем (оцінка важливості – 4,39, показник згоди експертів – 96%).

➢ Варто дотримуватися спеціальних гігієнічних заходів для запобігання розповсюдженню інфекції, якщо необхідне проведення електроенцефалографії (ЕЕГ) та електроміографії (ЕМГ) (оцінка важливості – 4,34, показник згоди експертів – 98%).

➢ Під час проведення нейрофізіологічних тестів технічні працівники повинні дотримуватися тих самих правил, яких дотримується медичний персонал відділень інтенсивної терапії, включаючи використання спеціальних індивідуальних засобів захисту (оцінка важливості – 4,3, показник згоди експертів – 95%).

➢ За можливості консультації фахівців варто проводити телефоном або (якщо такий метод доступний) за допомогою телекомунікацій. Це може допомогти визначити тих пацієнтів, яким потрібна очна зустріч із лікарем (оцінка важливості – 4,26, показник згоди експертів – 94%).

➢ Неврологи мають бути залучені до ведення пацієнтів із COVID-19 навіть на ранніх стадіях і в реанімаційних відділеннях для виявлення неврологічних симптомів і розладів (оцінка важливості – 4,16, показник згоди експертів – 73%).

➢ Беручи до уваги дефіцит засобів індивідуального захисту та потенційний ризик зараження як медичного персоналу, так і пацієнтів, пропонується відкласти всі дослідження ЕЕГ та ЕМГ, якщо вони не є терміновими та, ймовірно, істотно не змінять схеми лікування (оцінка важливості – 4,12, показник згоди експертів – 84%).

➢ Пацієнтам із нервово-м'язовими розладами, особливо з тими, що впливають на дихальну функцію (наприклад, БАС), варто дотримуватися самоізоляції, щоби запобігти зараженню, оскільки негативний вплив респіраторних інфекцій для них буде серйознішим, аніж для загальної популяції (оцінка важливості – 3,93, показник згоди експертів – 92%).

➢ За можливості слід визначити для пацієнта головного опікуна, котрий повинен координувати надання допомоги. Опікун має залишатися з пацієнтом у само-/соціальній ізоляції (оцінка важливості – 3,88, показник згоди експертів – 80%).

➢ Засоби для ходьби, інвалідні візки, вхідну зону, де зберігається вуличний одяг, а також інші поверхні варто дезінфікувати за допомогою мийних або спиртовмісних засобів (оцінка важливості – 3,86, показник згоди експертів – 90%).

➢ За можливості для кожного пацієнта необхідно визначити резервного опікуна, для котрого слід обмежити зовнішні контакти, щоб уникнути ризику розповсюдження інфекції (оцінка важливості – 3,59, показник згоди експертів – 89%).

➢ Потрібно розглянути можливість відтермінування контрольної магнітно-резонансної томографії в безсимптомних хворих у тривалій ремісії з менш злоякісними пухлинами мозку, як-от менінгіоми та шванноми (оцінка важливості – 3,5, показник згоди експертів – 77%).

Рекомендації щодо лікування неврологічних симптомів/синдромів під час пандемії COVID-19

➢ Широко розповсюджені неврологічні захворювання, що вимагають госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (наприклад, черепно-мозкова травма, ішемічний і геморагічний інсульти, епілептичний статус, нейроімунологічні захворювання тощо), потребують звичайного лікування незалежно від статусу COVID-19 (оцінка важливості – 4,55, показник згоди експертів – 86%).

➢ Перед початком цитотоксичної терапії (наприклад, окрелізумаб, ритуксимаб, алемтузумаб, кладрибін) слід ураховувати ризик пригнічення імунітету та сприйнятливості до інфекцій протягом декількох тижнів після початку лікування. Може бути доцільним відтермінувати початок цитотоксичної терапії, доки пік пандемії в регіоні не мине. Для окремих пацієнтів ризики, пов'язані з несвоєчасним початком цитотоксичної терапії, можуть перевищувати ризик тяжкої COVID-19, тому цей момент необхідно докладно обговорити з хворим (оцінка важливості – 4,02, показник згоди експертів – 83%).

➢ Слід уникати внутрішньовенної пульсотерапії кортикостероїдами за відсутності чітких клінічних показань або обґрунтувань (оцінка важливості – 4,0, показник згоди експертів – 87%).

➢ При лікуванні препаратами, котрі мають властивості, що виснажують імунітет, або первинними імуносупресорами (наприклад, окрелізумабом, ритуксимабом, кладрибіном, алемтузумабом, мітоксантроном) у перші тижні після початку лікування можливий підвищений ризик інфекцій. У пацієнтів старшого віку та хворих із супутніми захворюваннями (серцево-судинними, легеневими) початок лікування слід відтермінувати, якщо активність захворювання дає змогу це зробити (оцінка важливості – 3,98, показник згоди експертів – 83%).

➢ Наразі немає доказів того, що внутрішньовенний імуноглобулін (IVIG) або плазмообмін (Plex) можуть зумовити додатковий ризик зараження COVID-19. Plex та IVIG слід призначати пацієнтам із загостренням неврологічного захворювання за наявності показань (оцінка важливості – 3,82, показник згоди експертів – 75%).

➢ Для хворих, які вже отримують терапію препаратами, котрі мають властивості, що виснажують імунітет, або первинними імуносупресорами (наприклад, окрелізумабом, ритуксимабом, кладрибіном, алемтузумабом, мітоксантроном), слід переглянути час наступного введення та за можливості відтермінувати його чи розглянути альтернативні варіанти лікування (оцінка важливості – 3,82, показник згоди експертів – 70%).

➢ Як жарознижувальний або знеболювальний засіб бажано використовувати парацетамол, якщо відсутні протипоказання (оцінка важливості – 3,55, показник згоди експертів – 86%).

➢ Такі стани, як ортостатична гіпотензія чи синдром постуральної ортостатичної тахікардії, можуть з'являтися у хворих, які одужують від COVID-19, унаслідок втрати рідини через шлунково-кишковий тракт, тривалого постільного режиму й дисфункції серцево-судинної та вісцеросенсорної систем (оцінка важливості – 3,55, показник згоди експертів – 77%).

➢ Ібупрофен може бути розглянутий як жарознижувальний або знеболювальний засіб (якщо лікар вважатиме це необхідним) і за відсутності альтернативних варіантів (див. рекомендації Європейського агентства з лікарських засобів) (оцінка важливості – 3,41, показник згоди експертів – 72%).

➢ Наразі немає доказів того, що інгібування комплементу за допомогою моноклонального антитіла екулізумабу підвищує ризик зараження чи тяжких наслідків COVID-19 (оцінка важливості – 3,33, показник згоди експертів – 70%).

Рекомендації щодо лікування неврологічних ускладнень COVID-19

➢ Під час госпіталізації в пацієнтів із COVID-19 можуть з'являтися тяжкі неврологічні ускладнення, як-от судоми, енцефалопатія, енцефаліт і цереброваскулярні події, включаючи ішемічний інсульт і внутрішньомозковий крововилив (оцінка важливості – 4,35, показник згоди експертів – 85%).

➢ Тривале перебування у відділенні інтенсивної терапії може зумовити розвиток багатофакторної енцефалопатії, нейропатії та міопатії критичних станів (оцінка важливості – 4,3, показник згоди експертів – 94%).

➢ У пацієнтів відділень інтенсивної терапії слід виявляти та відстежувати в динаміці когнітивні, психічні та/або фізичні порушення, що зазвичай називають синдромом наслідків інтенсивної терапії (оцінка важливості – 4,16, показник згоди експертів – 86%).

➢ Для кращого розуміння патогенезу хвороби необхідно надавати запит на невропатологічне обстеження померлих пацієнтів із підозрою на нейроінвазивну інфекцію SARS-CoV-2 для оцінки ураження довгастого мозку та мозочка (оцінка важливості – 4,12, показник згоди експертів – 81%).

➢ Може бути підвищений ризик підгострих неврологічних ускладнень, включаючи синдром Гієна-Барре, некротизувальний енцефаліт, та інших автоімунних захворювань (оцінка важливості – 4,09, показник згоди експертів – 78%).

Рекомендації для пацієнтів із хронічними неврологічними станами під час пандемії COVID-19

➢ Хворі, котрі отримують імуносупресивні ліки, повинні суворо дотримуватися соціальної дистанції, уникати публічних зборів / натовпу та переповненого громадського транспорту (оцінка важливості – 4,47, показник згоди експертів – 94%).

➢ При інформуванні пацієнта слід наголошувати на важливості дотримання рекомендацій лікаря щодо прийому призначених препаратів і забезпечення їх запасу (оцінка важливості – 4,45, показник згоди експертів – 97%).

➢ У будь-яких випадках гострих ознак інфекції імунотропну терапію не потрібно розпочинати чи продовжувати; зокрема, застосування імуносупресивних засобів необхідно відтермінювати до усунення симптомів (оцінка важливості – 4,2, показник згоди експертів – 84%).

➢ Особливу увагу варто приділити симптомам інфекції, оскільки люди з деменцією можуть не повідомляти про них (оцінка важливості – 4,12, показник згоди експертів – 88%).

➢ Модулятори сфінгозин-1-фосфатного рецептора (фінголімод, сипонімод) зазвичай пов'язані з підвищеним ризиком респіраторних інфекцій, але припинення терапії асоціюється зі значним ризиком повернення активності захворювання в пацієнтів із розсіяним склерозом (включаючи ефект відскоку). Таким хворим потрібно особливо рекомендувати обмежувати соціальні контакти, щоби мінімізувати ризик зараження (оцінка важливості – 4,07, показник згоди експертів – 86%).

➢ Хворі, котрі отримують плазмообмін або внутрішньовенний імуноглобулін як підтримувальну терапію, повинні продовжувати її (за потреби), але можуть знадобитися додаткові заходи обережності у зв'язку з необхідністю поїздок до медичного закладу та з нього (оцінка важливості – 4,02, показник згоди експертів – 75%).

➢ Пацієнти з хворобами Гантінгтона та Паркінсона можуть бути особливо вразливими до респіраторних інфекцій або пневмонії через обмежену дихальну здатність, пов'язану зі зниженою рухливістю їхньої грудної клітки. Саме тому важливо бути особливо пильними при консультуванні таких хворих, а також ужити всіх запобіжних заходів для зменшення ризику їх інфікування (оцінка важливості – 3,93, показник згоди експертів – 94%).

➢ Нові варіанти лікування COVID-19 включають противірусні, імуномодулювальні й імуносупресивні препарати, що можуть мати лікарські взаємодії з протиепілептичними засобами. Отже, може знадобитися корегування дози тих або інших (оцінка важливості – 3,91, показник згоди експертів – 84%).

➢ Деякі варіанти інфузійної терапії (наприклад, наталізумаб, ритуксимаб, окрелізумаб, алемтузумаб) можуть потребувати поїздок до медичних центрів, тому наполегливо рекомендується приймати рішення щодо такого лікування на основі регіональної захворюваності на COVID-19 і співвідношення ризику/користі для окремого пацієнта (оцінка важливості – 3,86, показник згоди експертів – 92%).

За матеріалами: Von Oertzen T., Macerollo A., Leone M. EAN consensus statement for management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic.

Підготувала ***Наталя Александрук***

SANDOZ A Novartis Division

ЛІНБАГ

- *перша лінія терапії нейропатичного болю*[1]
- *препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу*[2]
- *швидке регресування симптомів тривоги*[3]

Показання. Епілепсія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin). Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 50 мг, або75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. **Термін придатності.** 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, № UA/15586/01/02, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

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, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

1. NICE clinical guideline. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Last updated 2019.
2. BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012.
3. О.А. Левада. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

3-14-ЛИН-РЕЦ-1219

М.М. Орос, д.м.н., О.Т. Ємець, В.Ю. Махлинець, В.Ю. Вавринчак, І.І. Сапіга, Д.О. Бабинець,
кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету

Вегетосудинна дистонія чи панічний розлад: де істина?

М.М. Орос

Вегетосудинна дистонія (ВСД) – діагноз, який часто встановлюють пацієнтам різного віку як у терапевтичній, так і в неврологічній практиці. Ця патологія не внесена в чинну Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і не входитиме до її оновленої версії (МКХ-11). Термін ВСД не застосовується у світовій медицині й тільки в пострадянських країнах залишається популярним. Зокрема, в DSM-5 фігурує діагноз «панічний розлад», тотожний «нашій» ВСД.

Встановлення помилкового діагнозу ВСД призводить до призначення неефективного лікування, формування в пацієнтів неправильних уявлень про свій стан, а в багатьох випадках – і до погіршення справжнього захворювання. Тож необхідно з'ясувати, що приховує діагноз «ВСД» та що спільного він має з панічним розладом [5].

ВСД є найпоширенішою патологією. Згідно з даними медичної статистики МОЗ України за 2012 рік, було зареєстровано 620 980 осіб із цією патологією, що становить 1656,8 випадку на 100 тис. населення. Уперше у 2012 році цей діагноз встановлено в 139 444 випадках (372,0 на 100 тис. населення). На частку ВСД припадає до 15-20% функціональних розладів серцево-судинної системи. Серед осіб молодого працездатного віку близько 30% хворих – пацієнти з ВСД [1].

Сам термін ВСД за останні десятиліття піддавався критиці через неспроможність при аналізі нозологічної сутності патології правильно її діагностувати та лікувати [1].

Помилковий діагноз ВСД часто встановлюється пацієнтам молодого та зрілого віку без структурних пошкоджень нервової та серцево-судинної систем зі скаргами на головний біль, відчуття тяжкості в голові, зниження пам'яті, запаморочення, підвищену стомлюваність, зниження настрою, тривожність, відчуття серцебиття та нестачу повітря. Під маскою ВСД можуть виявлятися різні неврологічні захворювання (первинні головні болі, вестибулопатії, інсомнія, нейрогенна непритомність), психічні порушення (тривожні розлади, депресія, соматоформні розлади) та низка соматичних захворювань (порушення ритму серця, ішемічна хвороба серця (ІХС), захворювання щитоподібної залози та ін.) [6].

ВСД – це багатофакторне міждисциплінарне захворювання, зумовлене незбалансованістю функцій симпатичного й парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, що проявляється різноманітною перманентною та пароксизмальною симптоматикою [2, 3]. У медичній літературі наразі бракує чітких критеріїв щодо термінології, патогенезу, класифікації, діагностики та лікування вегетативних розладів, а також не визначено їхнє місце в низці патологічних станів [3].

Етіологічними чинниками можуть виступати: конституційні особливості, фізіогенні впливи (патології перинатального періоду, повторювані інфекційні захворювання, інтоксикації), виражені психосоматичні захворювання (гіпертонічна хвороба, ІХС, виразкова хвороба), стрес тощо [7].

Сумація етіологічних чинників, розділених різними інтервалами часу, – досить характерна риса ВСД. Формування порушення вегетативно-судинного регулювання в багатьох хворих проходить тривалий субклінічний період становлення, нерідко з дитячого або юнацького віку, з нашаруванням декількох патогенних впливів. При цьому пусковий фактор, пов'язаний із дебютом захворювання, може бути однією з ланок складного патогенетичного ланцюга в розвитку ВСД.

Загадковий діагноз

Вегетативна нервова система забезпечує гомеостаз і пристосування організму до мінливих умов навколишнього середовища, впливаючи на численні параметри внутрішнього середовища (температуру тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, потовиділення, швидкість обміну речовин тощо), тож ВСД слід розглядати як синдром, який включає порушення зазначених параметрів. Дистонія – це відображення дисбалансу активності (тонусу) симпатичної та парасимпатичної систем. Помилки в роботі вегетативної нервової системи проявляються порушеннями внутрішньої рівноваги (кровообігу, теплообміну, травлення) – саме це й називають дистонією. Прояви дистонії можуть мати постійний характер або проявлятися у вигляді кризів (панічних атак, непритомності й інших нападоподібних станів) [10].

У сучасній класифікації МКХ-10 розлади вегетативної нервової системи шифруються кодом G90 (табл. 1).

Таблиця 1. Хвороби нервової системи за МКХ-10

Розлади вегетативної [автономної] нервової системи **(G90)**
Виключено: розлад вегетативної нервової системи, зумовлений алкоголем **(G31.2)**
G90.0 Ідіопатична периферична вегетативна нейропатія
G90.1 Сімейна дизавтономія (Райлі-Дея)
G90.2 Синдром Горнера
G90.3 Полісистемна дегенерація
G90.8 Інші розлади вегетативної [автономної] нервової системи
G90.9 Розлад вегетативної [автономної] нервової системи неуточнений

Наведена класифікація – доказ того, що в МКХ-10 немає місця для ВСД, проте спеціалісти, котрі досі використовують цей діагноз у своїй лікарській практиці, шифрують його кодом G90.8 [18].

Об'єктивно оцінити стан вегетативної нервової системи практично неможливо. Дійсно, діагностика ВСД великою мірою суб'єктивна й залежить від досвіду лікаря, оскільки базується на клінічній симптоматиці. Утім, алгоритм діагностики ВСД включає й спеціальні методи дослідження для об'єктивізації стану вегетативної нервової регуляції:

- оцінка вихідного вегетативного тонусу;
- вегетативна реактивність;
- варіант вегетативного забезпечення;
- нейропсихологічні тести та ін.

Зважаючи на чинні системи класифікації, під грифом синдрому вегетативної дисфункції об'єднують, з одного боку, яскраві вегетативні кризи, тривалий субфебрилітет, нейрогенні синкопи, а з іншого – судинно-трофічні локальні синдроми, ортостатичну гіпотензію, нейрогенний сечовий міхур.

У такий спосіб виділили три узагальнені синдроми. Перший – психовегетативний, для котрого характерні перманентно-пароксизмальні порушення, зумовлені дисфункцією неспецифічних систем мозку. Другий – синдром прогресивної вегетативної недостатності, основними проявами якого є непритомні стани в картині ортостатичної гіпотензії, еректильна дисфункція, артеріальна гіпертензія в горизонтальному положенні, симптом «фіксованого пульсу», зниження ваги, нетримання сечі, закрепи, дизартрія, стенокардія. Цей синдром виникає значно рідше, ніж психовегетативний, наразі його активно досліджують. Третім є синдром вегетативно-судинно-трофічних порушень, спричинений ураженням нервів, сплетінь і корінців, що іннервують верхні та нижні кінцівки [1].

Попередня практика ведення пацієнтів із ВСД полягала в призначенні додаткових методів досліджень за відсутності обґрунтованих показань до їх проведення, а також у використанні нейрометаболічних препаратів, анксіолітиків, антигіпертензивних засобів, які не лише не поліпшували стан пацієнтів, а й призводили до катастрофізації сприйняття симптомів пацієнтом через повторні відвідування медичних установ, очікування результатів досліджень і часто помилкову інтерпретацію клінічно незначущих змін за даними інструментальних досліджень як причин захворювання [6].

Вегетативній дисфункції притаманний як постійний, так і пароксизмальний тип перебігу, й більшість вегетативних кризів, особливо таких, які мають симпатоадреналовий характер, відповідає критеріям панічної атаки [1].

Панічний розлад – захворювання, що проявляється виникненням панічних атак із різною частотою та тривожним очікуванням цих атак у міжнападовому періоді [6].

Панічні атаки – напади раптової тривоги, що проявляються низкою фізичних відчуттів і страхом втрати контролю над своїм станом, страхом втрати свідомості, страхом збожеволіти чи страхом смерті [6].

Походження терміну «панічний розлад» пов'язують із давньогрецькою міфологією, а саме з Паном – козлоногою істотою, великим поціновувачем німф, сопілки й алкоголю. Пан активно займався тим, що нині називають харасментом, але загалом був досить миролюбним. Проте його незвичайний зовнішній вигляд і раптова поява часто спричиняли в інших напад страху. Власне, в оповідках про Пана древні греки першими описали феноменологічну техніку психовегетативних пароксизмів, які в наш час отримали назву панічних атак [8].

В основі цієї патології, поза сумнівом, лежить нейрохімічна дисфункція, що може проявлятися зниженням умісту гамма-аміномасляної кислоти, алельним поліморфізмом гена катехол-О-метилтрансферази, зростанням функції рецепторів аденозину, підвищенням рівня кортизолу, зменшенням функції бензодіазепінових рецепторів, порушеною функцією серотоніну, а також ноадреналіну, дофаміну, холецистокініну тощо [13]. Крім того, існує ціла низка етіологічних теорій щодо схильності, формування та клінічних проявів: спадкова теорія; нейробіологічні основи; психодинамічна модель; теорія генезису фобічного неврозу [12].

Згідно з МКХ-10, панічний розлад належить до групи тривожних розладів, поряд із генералізованим тривожним розладом (ГТР), змішаним тривожним і депресивним розладом, фобічним тривожним розладом (агорафобією, соціальною фобією, специфічною фобією) [5].

Хоча панічний розлад наразі є достатньо вивченою патологією, до 1980 року його та ГТР розглядали як єдине захворювання під назвою «невроз тривоги». Панічний розлад уперше було виділено як окрему патологію в DSM-3 [16].

Клініка

Перший напад часто виникає на тлі повного здоров'я та проявляється наростанням протягом декількох хвилин тривоги й комплексу вегетативних порушень, які залишають слід у пам'яті хворого, що призводить до появи синдрому тривоги очікування нападу, котрий, своєю чергою, закріплює повторюваність атак [4, 8]. Діагностичні критерії панічного розладу наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Діагностичні критерії панічного розладу за МКХ-10

1	Повторне виникнення панічних атак: щонайменше 2 спонтанні панічні атаки протягом 1 міс. У пацієнтів із панічним розладом можуть виникати ситуативно зумовлені панічні атаки
2	Панічні атаки спостерігаються протягом ≥1 міс і супроводжуються такими симптомами: • постійне занепокоєння з приводу повторення атак • занепокоєння з приводу ускладнень атак або їхніх наслідків (втрата контролю над собою, тяжка органічна патологія) • значущі зміни поведінки через виникнення атак

Виникнення атак не зумовлене соматичною патологією, дією будь-яких речовин й іншими психічними захворюваннями. Ознаки та симптоми панічної атаки наведено в таблиці 3.

Вираженість панічної атаки може варіювати в широких межах – від відчуття внутрішнього напруження до сильного страху смерті. В одного й того самого пацієнта, поряд із розгорнутими панічними атаками, можуть виникати малі панічні атаки, що проявляються 2-3 симптомами. Спостерігаються й так звані панічні атаки без страху, або «паніка без паніки», при яких переважають фізичні відчуття, а емоційний компонент проявляється лише невеликим відчуттям внутрішнього напруження.

Продовження на стор. 24.

М.М. Орос, д.м.н., О.Т. Ємець, В.Ю. Махлинець, В.Ю. Вавринчак, І.І. Сапіга, Д.О. Бабинець,
кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету

Вегетосудинна дистонія чи панічний розлад: де істина?

Продовження. Початок на стор. 23.

Таблиця 3. **Ознаки та симптоми панічної атаки**

1	Страх втрати контролю над собою, страх втрати свідомості, страх збожеволіти чи страх смерті
2	*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, відчуття серцебиття, «перебої» в роботі серця, кардіалгії, неприємні відчуття в грудній ділянці, підвищення чи зниження артеріального тиску, дистальний акроціаноз, відчуття жару чи холоду
3	*З боку дихальної системи:* відчуття браку повітря, задишка, утруднене дихання, відчуття «кома» в горлі, непродуктивний кашель
4	*З боку шлунково-кишкового тракту:* сухість у роті, нудота, блювання, відрижка, болі в животі, метеоризм, запори чи проноси
5	*З боку систем терморегуляції та потовиділення:* неінфекційне субфебрильне підвищення температури тіла, відчуття ознобу, дифузний або локальний гіпергідроз
6	*З боку нервової системи:* запаморочення, відчуття нестійкості, переднепритомний стан, тремор, парестезії
7	*З боку м'язової системи:* підвищення тонусу скелетних м'язів, відчуття напруги в тілі, біль у м'язах, м'язові посмикування, тремор
Достовірний критерій панічної атаки – наявність тривоги та 4 з вищеперелічених фізичних відчуттів	

Тривалість панічної атаки зазвичай становить 15-30 хв. Панічні атаки можуть виникати в денний (найчастіше) та нічний час доби. Більшість пацієнтів вказують на спонтанність виникнення нападів, але при детальнішому розпитуванні можуть виявлятися й ситуативно зумовлені панічні атаки, що виникають за певних ситуацій або обставин: у громадському транспорті, закритих або задушливих приміщеннях тощо. Панічна атака може провокуватися прийомом алкоголю, курінням, нестачею сну, менструацією тощо [5].

Розрізняють 2 ступені панічних розладів – помірний і тяжкий: F41.00 – панічний розлад помірного ступеня (щонайменше 4 панічні атаки в 4-тижневий період); F41.01 – панічний розлад тяжкого ступеня (щонайменше 4 панічні атаки на тиждень за 4 тиж спостереження) [18].

Діагностичні критерії DSM-5 300.01

A. Повторні непередбачувані панічні атаки. Панічна атака – це несподіваний (може з'явитися під час спокійного чи тривожного стану) спалах інтенсивного страху чи дискомфорту, що досягає піку протягом декількох хвилин, і за цей час з'являються 4 (або більше) симптоми:

1) прискорене серцебиття;
2) пітливість;
3) тремтіння;
4) відчуття нестачі повітря;
5) відчуття задишки;
6) біль або дискомфорт у грудях;
7) нудота чи неприємні відчуття в ділянці живота;
8) запаморочення, слабкість, непритомність;
9) відчуття лихоманки чи гарячки;
10) парестезія (відчуття оніміння чи поколювання);
11) дереалізація (відчуття нереальності) чи деперсоналізація (стан відчуження від самого себе);
12) страх втрати контролю чи страх збожеволіти;
13) страх смерті.

Примітка: можна спостерігати культурально-специфічні симптоми (наприклад, шум у вухах, болючість у ділянці шиї, головний біль, неконтрольований крик або плач). Такі симптоми не слід брати до уваги як один із 4 обов'язкових симптомів.

B. Щонайменше одна з атак протягом місяця (чи довше) супроводжувалася одним або двома проявами з описаних нижче:

1) стійке хвилювання чи переживання через повторні панічні атаки або їхні наслідки (наприклад, втрата контролю, серцевий напад, страх збожеволіти);

2) значні дезадаптивні зміни в поведінці, пов'язані з атаками (наприклад, поведінка, спрямована на уникнення панічних атак, зокрема ухиляння від фізичних вправ або незнайомих ситуацій).

C. Цей розлад не зумовлений фізіологічним наслідком дії речовин (наприклад, наркотиками, медикаментами) або іншим клінічним станом (наприклад, гіперфункцією щитоподібної залози, серцево-легеневими розладами).

D. Це порушення не пояснюється іншими психічними розладами (наприклад, панічні атаки не виникають лише у відповідь на соціальні ситуації, котрі лякають, як у разі соціофобії; у відповідь на конкретні фобічні об'єкти чи ситуації, як у разі специфічної фобії; у відповідь на обсесії, як при обсесивно-компульсивному розладі; у відповідь на нагадування про травматичні події, як при ПТСР; або у відповідь на сепарацію від особи, до котрої є прив'язаність, як при розладі сепараційної тривоги) [14].

Терапевтична тактика

Відповідно до вищенаведеного, можемо зробити висновок, що ВСД і панічна атака – поняття тотожні. Згідно з МКХ-10 і DSM-5, панічна атака належить до тривожних розладів, отож принципи лікування будуть аналогічними.

Американська психіатрична асоціація (American Psychiatric Association, 2009) рекомендує лікувати пацієнтів із панічним розладом, коли останній значно порушує якість життя, тобто заважає виконувати повсякденні функції. Цілями лікування є:

- складання індивідуального лікувального плану;
- зниження частоти й інтенсивності нападів;
- зменшення очікуваної тривоги;
- лікування супутньої психіатричної патології;
- досягнення повної ремісії;
- повернення до преморбідного рівня [13].

На сьогодні найефективнішим (рівень рекомендацій А) й найбільш вивченим методом психотерапії визнається когнітивно-поведінкова терапія (КПТ). Показано, що КПТ панічного розладу забезпечує клінічно значуще поліпшення, що в 75-95% випадках зберігається до 2 років. У рамках КПТ виділяють 2 методи – когнітивний і поведінковий. Когнітивний метод передбачає виявлення та структуровану роботу з думками пацієнта, що визначають розвиток і підтримку тривоги та депресії. У межах поведінкового методу пацієнт спільно з лікарем або психологом обговорює можливі варіанти поведінки в ситуації, що його турбує [6].

У лікуванні тривожних розладів і симптомів тривоги доведена ефективність такого психологічного методу лікування, як майндфулнес (практики усвідомленості, або просвітління). Цей метод полягає у виконанні медитаційних вправ без релігійної складової в зручних фізіологічних позах. Основна ідея терапевтичної техніки майндфулнес – повне перенесення уваги на дійсний момент, без будь-якої оцінки себе й навколишньої дійсності. За допомогою майндфулнес пацієнт навчається бути «тут і зараз», зупиняти нав'язливі думки, що непокоять, контролювати емоції; це допомагає підвищити емоційну стійкість до стресу й отримувати задоволення від життя [5].

Фармакологічне лікування

Стандартна лікарська терапія тривожних розладів – антидепресанти. Відповідно до сучасних рекомендацій, до психофармакотерапії панічного розладу належать 3 групи антидепресантів: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН) і трициклічні антидепресанти (ТЦА). СІЗЗС і СІОЗСН – препарати першого вибору, ТЦА – препарати другого вибору в лікуванні панічного розладу. Рекомендується приймати препарат протягом 6-12 міс після регресу панічних атак [6].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Якщо говорити про панічний розлад, то приблизно 60% пацієнтів, які приймають ці препарати, позбавляються від панічних атак після нетривалого курсу лікування [16]. СІЗЗС характеризуються хорошою переносимістю та зручністю застосування (більшість препаратів достатньо приймати 1 раз на день); також є дані про менш виражену антихолінергічну дію СІЗЗС і менший вплив на серцево-судинну систему порівняно з ТЦА [8].

Бензодіазепіни. Через занепокоєння, побічні ефекти, залежність, толерантність і потенціал зловживання бензодіазепіни не вважають агентами першої лінії терапії. Бензодіазепіни досі є найкращим методом короткочасної терапії тривоги. Висока протитривожна активність транквілізаторів бензодіазепінового ряду заснована на їхньому механізмі дії. Більшість цих засобів формують необоротний зв'язок своїх молекул із ГАМК-бензодіазепіновим рецептором. Бензодіазепіни слід призначати короткими курсами (2-4 тиж) для купірування тривоги; при тривалішому використанні та зловживанні ймовірний розвиток бензодіазепінової залежності й формування синдрому відміни [16].

Бета-адреноблокатори. Ці лікарські засоби малоефективні як при панічному розладі, так і при ГТР. Можливо, єдине встановлене показання для β-адреноблокаторів – так звана тривога виконання, що виникає, наприклад, під час іспиту чи публічного виступу та є специфічною формою соціальної фобії. Основна перевага цих препаратів перед бензодіазепінами полягає в мінімальному впливі на когнітивні функції [9].

Коли панічні атаки періодично повторюються, йдеться про панічний розлад. Очікування панічних атак погіршує якість життя пацієнтів, але все-таки між епізодами панічних атак постійна тривога відсутня. Якщо тривога має постійний дифузний характер середньої чи слабкої інтенсивності й пацієнти частіше описують її як постійний неспокій, це свідчить про ГТР. Панічний розлад і ГТР можуть мати одночасний перебіг, коли на тлі тривалого неспокою низької інтенсивності виникають панічні атаки. Одним із препаратів, який широко використовується для лікування ГТР, є прегабалін (Лінбаг). Супутні симптоми ГТР, зокрема безсоння, порушення роботи шлунково-кишкового тракту та депресія легкого ступеня, згідно з результатами клінічних плацебо-контрольованих досліджень, редукуються внаслідок прийому прегабаліну (Baldwin et al., 2013) [15].

Призначаючи медикаментозне лікування, варто брати до уваги нюанси призначення препаратів (табл. 4).

Таблиця 4. **Рекомендації щодо медикаментозного лікування генералізованого тривожного розладу**

- Призначення будь-яких препаратів слід розпочинати з низьких дозувань застосовуваного препарату, поступово їх підвищуючи.
- Щоб досягти анксіолітичного ефекту антидепресантів, лікування має тривати щонайменше 6-8 тиж, а для отримання відповіді на терапевтичні втручання може знадобитися до 12 тиж.
- Одночасний прийом різних антидепресантів та/або трамадолу може зумовити серотоніновий синдром.
- Седативний ефект бензодіазепінів може бути небезпечним у разі керування автотранспортом.
- При застосуванні антидепресантів (зокрема, СІЗСС), особливо в жінок та осіб віком від 80 років, є ризик гіпонатріємії.
- У разі прийому пароксетину, венлафаксину, а також бензодіазепінів необхідно пам'ятати про синдром відміни психотропних засобів.
- Бензодіазепіни через ризик виникнення залежності слід призначати лише на короткий термін.
- Необхідно враховувати рівень суїцидального ризику пацієнта в разі призначення препаратів, особливо ТЦА.
- Слід звертати увагу на попередження щодо застосування вальпроату жінками дітородного віку.
- Одним із препаратів першого ряду є прегабалін.

Прогноз

Панічний розлад – це хронічне захворювання зі змінним перебігом. Відповідна фармакологічна терапія та КПТ, індивідуально чи в комбінації, ефективні в більш ніж 85% випадків. Пацієнти з хорошим преморбідним функціонуванням і короткою тривалістю симптомів мають хороший прогноз. Приблизно в 10-20% пацієнтів зберігаються значні симптоми. Загалом довгостроковий прогноз здебільшого хороший, майже 65% пацієнтів із панічним розладом досягають ремісії, як правило, протягом 6 міс. Рівень самогубств серед людей із панічним розладом у багато разів вищий, аніж у загальній популяції.

Висновки

1. Діагноз ВСД не має доказової бази, проте ці три літери приховують багато неврологічних, психічних і соматичних розладів, які впливають на якість життя людей. Тривожні розлади, зокрема панічний розлад, є клінічним аналогом ВСД, що підтверджується багатьма спільними симптомами.
2. У зв'язку з неможливістю об'єктивної оцінки ВСД її дослідження базується на суб'єктивних ознаках, що унеможливлює виведення критеріїв її діагностики та створює передумови для заміни цього пострадянського терміну на чітко діагностований панічний розлад.
3. Оскільки тривожний синдром лежить в основі цих патологій (панічний розлад належить до категорії тривожних), логічно обґрунтованим буде використання принципів протитривожного лікування, що включає психотерапію, фармакотерапію та комбінацію цих двох методів.
4. Зважаючи на побічні дії та вплив на якість життя, препаратами вибору при тривожних розладах є СІЗЗС і прегабалін (Лінбаг). Для кращого терапевтичного ефекту доцільне застосування фармакологічних агентів у комбінації з КПТ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

3-20-ЛИН-РЕЦ-1120

Безсоння та вживання алкоголю: взаємозв'язки й особливості лікування

Розлади сну є дуже поширеною медичною скаргою. Наприклад, у дослідженні Medical Outcomes Study, що охопило понад 20 тис. осіб, тяжке безсоння протягом останніх 4 тиж мали 16%, легке – 34%, а значна частина решти 50% опитаних повідомили про ті чи інші прояви порушеного сну. Після 2 років спостереження 59% із легким і 83% із тяжким безсонням досі страждали від проблем зі сном. Безсоння асоціюється з подальшим розвитком соматичних і психічних розладів, погіршенням якості життя й підвищенням смертності.

Хронічне безсоння визначають як труднощі із засинанням або підтриманням сну, що тривають понад 3 тиж. Коротші періоди розладів сну зазвичай пов'язані зі стресом або гострим захворюванням. Безсоння часто має декілька причин, тому лікарям варто оцінювати психологічні (тривогу, депресію), медичні (біль, обструктивне апное уві сні) та поведінкові (вживання алкоголю тощо) фактори ризику. Зловживання психоактивними речовинами лежить в основі 10-15% випадків хронічного безсоння.

Усвідомлення взаємозв'язку між безсонням і алкоголем, який історично застосовували як седативний засіб, є важливим із декількох причин. Розлади сну можуть бути першою ознакою зловживання чи залежності від алкоголю. Крім того, проблеми зі сном часто виникають після припинення хронічного вживання алкоголю й підвищують ризик рецидиву. Зрештою, виявлення небезпечної питної поведінки чи факту вживання алкоголю як снодійного може змінити стратегію лікування розладів сну, зокрема щодо вибору лікарських засобів.

Вплив алкоголю на нормальний сон

Сон складається з двох фаз: сну зі швидкими рухами очей (rapid eye movement, REM) і не-REM-сну (non-REM, NREM). Своєю чергою, NREM-сон розподіляють на 4 стадії: стадія 1 (засинання, дрімота) – початкова стадія сну в дорослої людини; стадія 2 (неглибокий, або легкий, сон) – проміжна; стадії 3-4 (повільнохвильовий, дельта-сон) – період найглибшого сну. Зазвичай сон розпочинається зі стадії 1, прогресує в глибші стадії NREM-сну з подальшим першим періодом REM-сну. Потім REM- і NREM-сон чергуються приблизно в 90-хвилинних циклах. Стадії сну гомеостатично регулюються так, що депривація REM-сну прискорює входження в REM-сон і подовжує його. Так само відбувається й після депривації повільнохвильового сну.

Алкоголь часто застосовують із метою полегшення засинання. Ужитий увечері алкоголь має загалом передбачувані ефекти на REM- і повільнохвильовий сон, тривалість і безперервність сну, але його вплив на латентність сну (час до засинання) є більш змінним (табл.). У дослідженнях за участю добровольців уживання високої дози алкоголю (1 г/кг) за 1 год до сну пригнічувало REM-сон. У разі хронічного вживання цей ефект вечірньої дози стає менш вираженим, а після припинення вживання спостерігається рикошетне збільшення REM-сну. Повільнохвильовий сон, навпаки, подовжується після вечірнього вживання алкоголю в середній або високій дозі, але з часом, в разі повторюваного вживання перед сном, цей ефект зменшується.

Таблиця. **Вплив вживання та припинення вживання алкоголю на архітектуру сну**

Питна поведінка	REM-сон	Повільнохвильовий сон	Безперервність сну	Час до засинання	Загальна тривалість сну
Гостре вживання Висока доза	↓↓	↑↑	↓	↓	↓
Низька доза	↓↑	↑	↓↑	↑	↑
Хронічне вживання	↓	↑	↓	↑	↓
Припинення вживання після хронічного вживання	↑↑	↓	↓	↑↑	↓

Залежно від дози й інтервалу між уживанням до сну алкоголь може мати стимулювальний ефект, збільшуючи час до засинання, чи седативний, сприяючи засинанню. Стимулювальні ефекти відзначаються за вживання низьких доз і тривають упродовж підвищення рівня алкоголю в крові (зазвичай у першу годину після вживання). Натомість седативні ефекти виникають за вживання високих доз і впродовж зниження рівня алкоголю в крові. Пізнє післяобіднє вживання алкоголю (в т. зв. щасливу годину), приблизно за 6 год до сну, також порушує сон, навіть якщо алкоголь у головному мозку на початок сну вже відсутній. Цей феномен свідчить про відносно тривалий вплив алкоголю на регуляцію сну.

Седативний ефект алкоголю є дозозалежним за помірного вживання (0,4-0,8 г/кг; 2-3 стандартні дози – СД; 1 СД дорівнює 330 мл пива, 150 мл вина або 40 мл міцного напою та містить приблизно 15 г етилового спирту) та триває декілька годин. При підвищенні дози до 4-6 СД час до засинання зазвичай скорочується. Як і для інших седативних засобів короткої дії, через 2-3 год після того, як концентрація алкоголю наблизиться майже до нуля, виникає рикошетний ефект із посиленням збудження. Клінічно це супроводжується підвищенням рівнів катехоламінів посеред ночі. Якщо припустити швидкість метаболізму алкоголю 1 СД за годину, після вживання 5 СД о 22:00 рівень алкоголю наблизиться до нуля близько 03:00, що спричиняє посилення збудження з цього часу. У другій половині ночі виникає рикошетне збільшення REM-сну, що супроводжується яскравими сновидіннями чи кошмарами. Ці ефекти сприяють фрагментації сну. У разі повторюваного вечірнього вживання алкоголю в здорових людей розвивається толерантність до ефектів алкоголю на архітектуру сну, а після 3-9 ночей відбувається нормалізація полісомнографічної картини. Толерантність до седативних ефектів з'являється після 3-7 днів уживання. Віддаленіші ефекти помірного вживання алкоголю на сон в осіб без алкогольної залежності не відомі.

Ефекти алкоголю при безсонні

Опитування в загальній популяції свідчать, що алкоголь сприймається як зручний, доступний і безпечний снодійний засіб. 15-28% респондентів уживали алкоголь із цією метою, з них кожен восьмий застосовував алкоголь як снодійне понад 4 тиж. Чоловіки вживають алкоголь для полегшення засинання в 1,4 раза частіше, ніж жінки. Що тяжчі проблеми зі сном, то вищий рівень уживання алкоголю як снодійного. Особи, котрі вживають алкоголь як снодійне, мають вищий рівень сонливості в денний час, навіть із поправкою на тяжкість безсоння, загальну тривалість сну й соціально-демографічні фактори. Це узгоджується з результатами лабораторних досліджень, які свідчать, що алкоголь швидко втрачає свою ефективність як снодійний засіб, зберігаючи негативний вплив на архітектуру сну.

Загалом в осіб із частковою депривацією сну, зокрема в пацієнтів із безсонням, седація після вживання алкоголю є сильнішою й розвивається швидше, ніж у людей без дефіциту сну. Втім, навіть в осіб, які добре виспалися після вечірнього вживання алкоголю, вранці спостерігається зниження пильності, достатнє для погіршення працездатності. Зниження швидкості реакції триває декілька годин після зниження рівня алкоголю до нуля. Люди, котрі вживають алкоголь для полегшення засинання, є більш втомленими й менш пильними порівняно з особами, котрі утримуються від вечірнього та нічного вживання. Уживання алкоголю перед сном асоціюється з удвічі вищою ймовірністю денної сонливості. Отже, депривація сну в поєднанні з навіть низькою дозою алкоголю напередодні є значним фактором ризику дорожньо-транспортних пригод, інцидентів на роботі чи вдома. Навіть доза алкоголю, що дорівнює одній пляшці пива, в пацієнтів із безсонням може підвищувати ризик нещасних випадків. Найнебезпечнішим є помірне вживання алкоголю особами з хронічною нестачею сну, як-от працівники нічних змін і молодь, які мають високий ризик заснути за кермом.

Від тяжкості безсоння залежить те, чи покладатиметься пацієнт на рецептурні, безрецептурні препарати чи самолікування. Більшість осіб із розладами сну не звертаються до свого лікаря з приводу безсоння, що порушує питання про те, як часто застосовуються альтернативні снодійні речовини. Частота безсоння та використання снодійних засобів зростають із віком; алкоголь часто застосовується разом із безрецептурними препаратами.

Зв'язок між розладами сну та вживанням алкоголю

У пацієнтів з алкогольною залежністю поширеність розладів сну досягає 72% – значно вище, ніж у загальній популяції. У таких осіб гостра алкогольна інтоксикація зумовлює сон, який стає переривчастим у другій половині ночі. Сон більшою мірою порушується в період після припинення вживання алкоголю, що проявляється подовженням часу засинання, низькою ефективністю сну, скороченням повільнохвильового сну й рикошетним підвищенням REM-сну. Приблизно в половини залежних від алкоголю осіб розлади сну зберігаються впродовж місяців після припинення вживання та можуть тривати 2 роки й довше.

Пацієнти із залежністю від алкоголю й безсонням схильні вважати, що алкоголь покращує їхній сон. Якщо безсоння є симптомом відміни, вживання алкоголю як снодійного видається для таких хворих привабливою й підкріплювальною стратегією, хоча є контрпродуктивною. Значна частка залежних від алкоголю осіб після періоду абстиненції усвідомлюють, що алкоголь порушував їхній сон, але все одно відчувають потребу випити, щоб заснути. У міру збільшення нестачі сну алкоголь спочатку полегшує засинання, аж доки не розвинеться стійкий розлад сну. Алкоголь підтримує порушення сну, що, своєю чергою, провокує збільшення вживання алкоголю. Через це розлади сну в ранньому періоді абстиненції є фактором ризику рецидиву після поправки на тяжкість алкогольної залежності та депресивних симптомів. Окрім того, за даними полісомнографічних досліджень, порушення архітектури сну під час абстиненції асоціюється з гіршим прогнозом зцілення від залежності.

Також алкоголь може чинити негативний ефект на сон шляхом інших механізмів. Навіть після одноразового вживання в осіб, які зазвичай добре сплять, можуть з'являтися хропіння й синдром обструктивного апное уві сні (СОАС), що зумовлює гіпоксію. Алкоголь розслаблює м'язи-дилататори верхніх дихальних шляхів, що зменшує прохідність останніх, і подовжує час, необхідний для пробудження після епізоду апное. Алкоголь також селективно пригнічує активність під'язикового нерва та порушує хеморецепторну функцію каротидних тілець.

Алкоголь погіршує пов'язані зі сном розлади дихання (зокрема, СОАС), особливо в перші години сну, коли рівні алкоголю в крові є найвищими. Поєднання СОАС з алкоголем значно збільшує ризик інфаркту міокарда, інсульту й раптової смерті. Серед пацієнтів із СОАС, які вживають 14 або більше СД алкоголю на тиждень, ризик дорожньо-транспортних пригод уп'ятеро вищий, аніж у тих, хто вживає алкоголь у меншій кількості.

У чоловіків і жінок, які вживають 2 або більше СД на день, у 2-3 рази збільшуються періодичні рухи нижніми кінцівками, що фрагментує сон. Уживання алкоголю може спричинити гастрит, езофагеальний рефлюкс і поліурію, котрі, своєю чергою, можуть порушувати сон. Зрештою, частіші пробудження протягом другої половини ночі (часто внаслідок спраги й поліурії) можуть зумовити порушення рівноваги та падіння під час нічних переміщень, особливо в осіб похилого віку.

Пов'язані з алкоголем розлади сну та коморбідні психічні порушення

За даними епідеміологічних досліджень, алкоголем зловживають 7% пацієнтів із безсонням проти 3,8% осіб, які не мають проблем зі сном; хоча б один психічний розлад спостерігається в 40,4 проти 16,4% відповідно. Розлад сну тривалістю 2 тиж або довше майже втричі підвищує ризик розвитку залежності від алкоголю протягом 1 року.

Особи з небезпечною питною поведінкою можуть страждати на депресію та/або тривогу незалежно від уживання алкоголю чи під час або після вживання великих доз.

Порушення сну внаслідок вживання алкоголю складно диференціювати від ознак і симптомів психічних розладів. Складнощі із засинанням, раннє пробудження вранці, втома та знижена концентрація ускладнюють оцінку афективних симптомів. Окрім того, розлади сну часто погіршують перебіг первинних психіатричних симптомів. Наприклад, навіть невеликі кількості алкоголю асоціюються з розвитком тривожних і депресивних проявів у раніше безсимптомних осіб. Наступного дня після вживання алкоголь зумовлює зміни поведінки й настрою, що тривають і після елімінації алкоголю з крові. Порушення пильності, судження, прийняття рішень і контролю імпульсів пацієнти та лікарі можуть сприймати як симптоми первинних психіатричних розладів, не зважаючи на ефекти алкоголю.

Сон у пацієнтів із депресивними та/або тривожними розладами нагадує такий в осіб з алкоголізмом. Зміни REM-сну, що з'являються після припинення хронічного вживання, є схожими незалежно від наявності вторинної депресії. При цьому полісомнографія не дає змоги диференціювати ці стани, а отже, не має застосовуватись як первинний метод діагностики в пацієнтів із психіатричними розладами та порушеннями сну.

Взаємозв'язки між уживанням алкоголю, тривожно-депресивними розладами й порушеннями сну залишаються погано вивченими, проте зрозуміло, що проблеми зі сном в осіб з алкогольною залежністю часто мають більш ніж одну причину. Безсоння є важливим фактором ризику рецидиву депресії й алкогольної залежності, тому пацієнтів, які мають розлади сну, завжди необхідно обстежувати на наявність психічних розладів і проблем зі зловживанням психоактивними речовинами.

Лікування безсоння

Ведення хронічного безсоння в пацієнтів, які мають супутні проблеми з алкоголем, розпочинається з дотримання гігієни сну. Найпростіші поради полягають в утримуванні від стимуляторів (наприклад, кофеїну) за 6 год до сну, пізніх прийомів їжі та денного сну. Просунутіші техніки, як-от когнітивно-поведінкова терапія чи метод біологічного зворотного зв'язку (біофідбек-терапія), можуть бути ефективними, але залишаються малодоступними в нашій країні.

Утім, більшість залежних від алкоголю пацієнтів продовжують страждати від проблем зі сном попри нефармакологічні втручання, а отже, потребують призначення лікарських препаратів. Багато снодійних засобів, які традиційно застосовувалися при безсонні, є протипоказаними через їхню взаємодію з алкоголем. Наприклад, алкоголь потенціює ефекти фенобарбіталу, що входить до складу деяких заспокійливих препаратів у формі крапель. Бензодіазепіни в цьому сенсі є відносно безпечнішими, проте застосовуються обмежено через потенційне зловживання. Не в усіх залежних від алкоголю пацієнтів спостерігається ейфорична відповідь на бензодіазепіни; схильність до зловживання неможливо прогнозувати.

Бензодіазепіни зумовлюють толерантність і втрачають здатність сприяти засинанню впродовж 2 тиж; після їх тривалого застосування розвиваються фізична залежність, а всі препарати цього класу можуть спричиняти рикошетне безсоння після відміни. У жодному дослідженні не було продемонстровано снодійну ефективність бензодіазепінів при застосуванні понад 12 тиж. Із цих міркувань бензодіазепіни варто вважати терапією останньої лінії, коли всі інші препарати виявилися неефективними.

На думку багатьох експертів, найбільший потенціал для зловживання мають засоби зі швидким початком і швидким припиненням дії; з іншого боку, ці фармакокінетичні характеристики є бажаними для швидкої індукції сну та запобігання денній сонливості. Отже, деякі автори часто рекомендують небензодіазепінові препарати, як-от залеплон або золпідем, з огляду на швидку дію й елімінацію. Проте слід зазначити, що потенціал зловживання цими препаратами в залежних від алкоголю осіб не вивчався; так само не відомо про їхню ефективність і безпеку в цій популяції. Альтернативні засоби, як-от антигістамінні препарати, антиконвульсанти та слабкі нейролептики, недостатньо досліджувались як снодійні.

Препаратом, який експерти найчастіше застосовують для лікування безсоння в залежних від алкоголю осіб, є тразодон – представник найсучаснішого класу антидепресантів – мультимодальних модуляторів серотонінової системи. Завдяки подвійному механізму дії (блокаді серотонінових рецепторів 2A та 2C й інгібуванню зворотного захоплення серотоніну) тразодон, окрім потужного антидепресивного впливу, відновлює фізіологічну структуру сну, покращує сексуальну функцію та лібідо як у чоловіків, так і в жінок, чинить протитривожний і прокогнітивний ефекти. Такий широкий спектр призначень тразодону пояснюється дозозалежними ефектами та різноманітними формами випуску препарату. Національне дослідження, проведене серед профільних спеціалістів США, показало, що тразодон у невеликих дозах (25-150 мг) є препаратом першого вибору для лікування розладів сну в пацієнтів з алкогольною залежністю; його призначали вчетверо частіше (38%), ніж інші антидепресанти (12%) або антигістамінні засоби (12%). Середня тривалість терапії тразодоном перевищувала 1 міс.

Ефективність тразодону в лікуванні безсоння, асоційованого зі вживанням алкоголю, була продемонстрована в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні O. Le Bon і співавт. (2003). Ефективність сну значно підвищилася в групі тразодону вже після першого прийому; це покращення зберігалося впродовж 4 тиж терапії. Тразодон скорочував кількість пробуджень серед ночі, подовжував періоди безперервного та NREM-сну, зменшував вираженість депресивних симптомів за рейтинговою шкалою Гамільтона (HAM-D) та покращував оцінку за глобальною шкалою клінічного враження (GCI). Важливо, що тразодон індукує й підтримує сон, не формуючи толерантності та сонливості в денний час; до того ж цей препарат можна приймати літнім і коморбідним пацієнтам.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

- У низьких і помірних дозах алкоголь спочатку прискорює засинання, але зрештою порушує фізіологію сну навіть в осіб, які не відповідають критеріям алкогольної залежності.
- Розлади сну підвищують ризик зловживання алкоголем; так само алкогольна залежність спричиняє розвиток хронічного безсоння. Ці обидва стани асоціюються з психічними порушеннями, як-от тривога й депресія.
- З огляду на чіткий зв'язок між безсонням і вживанням алкоголю клінічне обстеження пацієнтів із розладами сну має включати оцінку питної поведінки.
- Ведення безсоння в пацієнтів, які вживають алкоголь, складається з нефармакологічних методів і застосування лікарських засобів. Серед останніх препаратом першого вибору вважають тразодон, особливо за наявності супутніх депресивних симптомів.

Ліксарит

Оперативне **ВІДНОВЛЕННЯ** ритму
СТАБІЛЬНИЙ контроль

ЛІКСАРИТ | Європейський флекаїнід для українського пацієнта

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу **ЛІКСАРИТ (LIXARIT)**
Склад: діюча речовина: flecainide acetate; 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату; **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ С01В С04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування загрозливої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркіньє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електрофізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабке пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. **Показання.** АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життю пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії; Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсумнівної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небажаного підсилення аритмії. **Протипоказання.** Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією; Кардіогенний шок; Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників; Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня; Застосування у комбінації з протиаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів); Синдром Бругада; Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді ніжки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів; Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астенія, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторіос Нормон, С.А. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

UA-LICS-IMI-092020-004

acino

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- **Єдиний нікорандил на території України [1]**
- **Антиангінальний препарат з двома механізмами дії [2]**
- **Покращує прогноз ІХС [3]**

Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОРЕЛЬ® (NICOREL)

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ С01D Х16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). AV-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexcel Ltd.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020
2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01
3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

acino

Тикагрелор vs клопідогрель у хворих на гострий коронарний синдром, яким провели черезшкірне коронарне втручання в умовах реальної клінічної практики

Дані шведського реєстру коронарної ангіографії й ангіопластики

У чинних європейських й американських настановах віддано перевагу тикагрелору порівняно з клопідогрелем для лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) (ESC/EACTS: Neumann F.J. et al., 2018; ACC/AHA: Levine G.N. et al., 2016). Ці рекомендації базуються на даних дослідження PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), у якому було продемонстровано, що застосування тикагрелору сприяє вираженішому зниженню ризику виникнення судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда (ІМ) чи інсульту (комбінована первинна кінцева точка) порівняно з клопідогрелем. Тикагрелор став дедалі популярнішим у всьому світі як антагоніст рецепторів P2Y12 (ESC/EACTS: Neumann F.J. et al., 2018; ACC/AHA: Levine G.N. et al., 2016; Angeras O. et al., 2016). Однак із часу оприлюднення результатів випробування PLATO (2009) з'явилися нові спостережні дослідження ефективності тикагрелору та клопідогрелю в невідібраних популяціях пацієнтів із ГКС. Результати цих випробувань є суперечливими.

Деякі звіти спостережень у постмаркетинговому періоді підтвердили дані PLATO (Sahlen A. et al., 2016; Peyracchia M. et al., 2020; Ahn J. et al., 2020), а за результатами інших досліджень тикагрелор не перевершує клопідогрель за ефективністю (Zocca P. et al. 2017; Olier I. et al., 2018; Alexopoulos D. et al., 2016; Turgeon R. et al., 2020). Ця невідповідність оживила дискусію про валідність випробування PLATO в умовах реальної клінічної практики та стала обґрунтуванням для роботи шведських дослідників S. Völz, P. Petursson, J. Odenstedt і співавт. «Тикагрелор не перевершує клопідогрель у пацієнтів із ГКС, яким провели черезшкірне коронарне втручання: звіт шведського реєстру коронарної ангіографії й ангіопластики» (Ticagrelor is Not Superior to Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI: A Report from Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry, SCAAR). Метою вчених було дослідити, чи є терапія тикагрелором ефективнішою й безпечнішою порівняно з лікуванням клопідогрелем у невідібраній популяції пацієнтів із ГКС, яким провели черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

Пропонуємо до вашої уваги огляд цього випробування (з повною версією публікації можна ознайомитися за посиланням http://ahajournals.org).

Методи та матеріали

Було використано матеріали бази даних SCAAR (Шведський реєстр коронарних ангіографій та ангіопластики) з 5 лікарень в окрузі Вестра-Йоталанд на заході Швеції, що становить ≈20% від загального реєстру SCAAR.

Вивчено й узагальнено інформацію про всі процедури ЧКВ у період між 2005 і 2015 роком щодо нестабільної стенокардії / ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) та без неї (Non-STEMI). Діагнози було встановлено відповідно до критеріїв, визначених Європейським кардіологічним товариством (ESC/EACTS: Neumann F.J. et al., 2018).

Базові характеристики пацієнтів і методи лікування

До дослідження залучили 15 097 пацієнтів; 12 168 (80,6%) отримували клопідогрель, 2929 (19,4%) – тикагрелор. 27% з усіх хворих становили жінки, 30% учасників мали вік >75 років. STEMI діагностовано в 44% хворих, 16% страждали на цукровий діабет. Не виявлено статистично значимої різниці між групами клопідогрелю та тикагрелору за віком, статтю, рівнем кліренсу креатину, індексом маси тіла, наявністю цукрового діабету, оклюзією коронарних судин і виконанням аспірації тромбу під час ЧКВ. Схожим виявилося відсоткове співвідношення курців.

Серед хворих, які отримували тикагрелор, спостерігалася більша частка тих, хто переніс ІМ і кому були проведені ЧКВ і шунтування коронарних артерій (попередньо). У цій групі пацієнтів більше застосовували бівалірудин, менше – антагоніст рецептора глікопротеїну тромбоцитів (GP) 2b/3a. Ці хворі частіше були повністю реваскуляризовані, а також у них ширше застосовували стенти, що елюють ліки. Пацієнти, котрі отримували клопідогрель, частіше мали гіперліпідемію. Більша частка учасників цієї групи перенесла ГКС без елевації сегмента ST і кардіогенний шок, а також їм частіше проводилася аортальна балонна контрапульсація. 4515 (30%) пацієнтам ЧКВ було проведено після переходу від клопідогрелю до тикагрелору як препарату вибору в лютому 2012 року.

Клінічні результати

Первинна кінцева точка

Первинний результат оцінювали через 30 днів після госпіталізації. За місяць було зафіксовано 555 несприятливих подій, із них 53 (9,5%) – тромбози стентів. Лікування тикагрелором не асоціювалося з нижчим ризиком для первинної кінцевої точки (скореговане співвідношення шансів (aOR) 1,20; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,87-1,61; p=0,250) (табл.).

Вторинні кінцеві точки

У період із 2000 по 2015 рік рівень загальної смертності за 30 днів (aOR 1,01; 95% ДІ 0,97-1,06; p=0,514) і через 1 рік (aOR 1,02; 95% ДІ 0,99-1,06; p=0,174) не змінився.

Ризик летальності через 30 днів (aOR 1,18; 95% ДІ 0,88-1,64; p=0,287) і через рік (aOR 1,28; 95% ДІ 0,86-1,93; p=0,222) не відрізнявся між групами клопідогрелю та тикагрелору. Не було різниці й у частоті виникнення тромбозів стента через 30 днів (aOR 1,30; 95% ДІ 0,54-3,10; p=0,556). Дані про внутрішньолікарняні кровотечі та внутрішньолікарняні неврологічні ускладнення відсутні в 1757 (11,6%) пацієнтів. Ризик появи внутрішньогоспітальних кровотеч був вищим у разі застосування тикагрелору (aOR 2,88; 95% ДІ 1,53-5,44; p=0,001).

Кількість неврологічних ускладнень під час госпіталізації була схожою в обох когортах (aOR 0,95; 95% ДІ 0,44-2,02; p=0,891). Середній час спостереження становив 1633±1048 днів (діапазон – 0-3692) у всій вибірці. Пацієнти, котрі отримували клопідогрель, мали довший середній час спостереження (1918±963 дні, діапазон – 0-3692), ніж хворі, котрі отримували тикагрелор (454±280 днів, діапазон – 0-1179). За весь час спостереження померли 2618 (17,3%) осіб. Дослідники не виявили значимої різниці у віддаленій смертності між 2 групами (скореговане співвідношення ризиків (aHR) 1,07; 95% ДІ 0,89-1,29; p=0,437) (рис.).

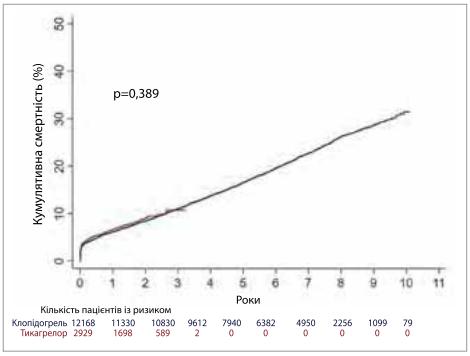


Рис. Порівняльний аналіз груп лікування клопідогрелем і тикагрелором

Також не було значимої різниці між групами щодо розвитку віддалених основних несприятливих серцево-судинних (СС) подій (смерть, ІМ або інсульт) (aHR 1,08; 95% ДІ 0,91-1,28; p=0,400). Не виявлено взаємозв'язку між ефективністю застосування антагоністів P2Y12 і віком, статтю, наявністю цукрового діабету, STEMI/Non-STEMI, призначенням інгібітора GP 2b/3a (всі p>0,05).

Обговорення

Серед 15 097 осіб із ГКС, яким було проведено ЧКВ у період із січня 2005 по січень 2015 року в Швеції, лікування тикагрелором не асоціювалося з меншим ризиком смертності та появою тромбозу стентів. Однак пацієнти, котрі

Таблиця. **Клінічні результати лікування клопідогрелем і тикагрелором у пацієнтів із ГКС**

Клінічні результати	Клопідогрель (n=12 168)	Тикагрелор (n=2929)	Скореговане співвідношення шансів	95% ДІ	Значення p	Missing, n (%)
Первинна кінцева точка						
Смерть або тромбоз стента через 30 днів, n (%)	439 (3,6)	116 (4,0)	1,20	0,87-1,61	0,250	0
Вторинні кінцеві точки						
Смерть, ІМ або інсульт через 30 днів, n (%)	697 (6,5)	205 (8,1)	1,25	0,95-1,63	0,104	2128 (14,1)[3]
Смерть, ІМ або інсульт через 1 рік, n (%)	1441 (13,4)	340 (13,4)	1,15	0,93-1,45	0,192	2128 (14,1)[3]
Смерть через 30 днів, n (%)	439 (3,6)	116 (4,0)	1,18	0,88-1,64	0,287	0
Тромбоз стента через 30 днів, n (%)	45 (0,4)	8 (0,3)	1,30	0,54-3,10	0,556	0
Смерть через 1 рік, n (%)	729 (6,1)	115 (6,3)	1,28	0,86-1,93	0,222	0
Тромбоз стента через 1 рік, n (%)	76 (0,7)	10 (0,4)	1,18	0,54-2,56	0,682	0
Внутрішньогоспітальна кровотеча, n (%)[1]	489 (4,2)	163 (6,6)	2,88	1,53-5,44	0,001	979 (6,5)
Неврологічні ускладнення, n (%)[2]	19 (0,2)	5 (0,2)	0,95	0,44-2,02	0,891	778 (5,2)

Примітки: [1] значна кровотеча (типу 3, згідно з Академічним дослідницьким консорціумом із кровотеч), незначна кровотеча (типу 2, згідно з Академічним дослідницьким консорціумом із кровотеч); [2] інсульт або транзиторна ішемічна атака; [3] дані відсутні для ІМ та інсульту.

отримували тикагрелор, мали вищий ризик внутрішньолікарняних кровотеч. Ці висновки відрізняються від результатів дослідження PLATO, а отже, постають важливі питання для обговорення.

Результати цього випробування відповідають висновкам кількох інших спостережних досліджень.

У роботі, проведеній на базі даних реєстру ЧКВ Британського товариства серцево-судинних втручань, вивчався вплив антагоністів рецепторів P2Y12 на смертність від усіх причин через 1 рік у хворих зі STEMI, щодо котрих було застосовано первинне ЧКВ (Olier I. et al., 2018). За результатами не виявлено різниці смертності між групами тикагрелору чи клопідогрелю. Автори повідомили про поліпшення результатів у хворих, які отримували прасугрель, порівняно з клопідогрелем і тикагрелором.

У популяції голландських пацієнтів із ГКС тикагрелор збільшував ризик комбінованої кінцевої точки – смерті від усіх причин, ІМ, інсульту чи великої кровотечі через 1 рік від моменту госпіталізації (Zocca P. et al., 2017). Хоча тикагрелор не асоціювався з перевагами щодо ішемічних кінцевих точок, ризик серйозних кровотеч був майже втричі вищим у хворих, які отримували цей препарат.

Нещодавно опубліковані дані канадського аналізу, де показано, що тикагрелор не перевершує клопідогрель за ефективністю запобігання основним несприятливим СС подіям у пацієнтів із ГКС, яким проведено ЧКВ (Turgeon R.D. et al., 2020).

В обсерваційному дослідженні SWEDEHEART (Sahlen A. et al., 2016) повідомлено, що терапія тикагрелором асоціюється з нижчою смертністю від усіх причин, але з вищим ризиком кровотечі. Проте тут оцінювали лише виживання після виписки з лікарні (тобто з аналізу було виключено 1434 випадки внутрішньолікарняних летальних випадків). У цій роботі включено всі випадки смерті від моменту госпіталізації до кінця періоду спостереження. Автори стверджують, що такий підхід є доречнішим для оцінки валідності випробування PLATO щодо смертності від усіх причин в умовах реальної клінічної практики.

Результати випробування також підтверджуються даними кількох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). У РКД ARTEMIS (Affordability and Real-World Antiplatelet Treatment Effectiveness After Myocardial Infarction Study: Wang T.Y. et al., 2019) оцінили кількість оплачених рецептів на антагоністи рецепторів P2Y12 й основні несприятливі СС події у хворих, яким було виписано ці ліки. Серед >11 000 осіб з ІМ із понад 300 різних лікарень США вищу прихильність виявлено до тикагрелору, але це не зумовило клінічної користі.

Крім того, в дослідженні TOPIC (Timing of Platelet Inhibition after ACS: Cuisset T. et al., 2017) була вивчена деескалація антагоніста рецептора P2Y12 (від тикагрелору до клопідогрелю) в сучасній популяції хворих на ГКС. Ризик комбінованої клінічної точки (серцево-судинна смерть, незапланована госпіталізація, термінова реваскуляризація, інсульт, кровотеча) протягом 1 року був нижчим у пацієнтів, які перейшли з тикагрелору на клопідогрель. Відмінність зумовлена частотою кровотеч без різниці в ішемічних кінцевих точках.

Розбіжності між висновками дослідження PLATO та результатами цього випробування можна пояснити деякими особливостями. Тоді як у PLATO понад ⅓ хворих лікувалися консервативно, всім пацієнтам у цьому дослідженні було проведено ЧКВ. Хворі в PLATO були молодшими (зазвичай чоловіки), що підтверджує добре відомі розбіжності між РКД і невідібраною популяцією пацієнтів (Steg P.G. et al., 2007). З огляду на встановлені предиктори кровотечі (Moscucci M. et al., 2003; Kinnaird T. et al., 2003) невідібрана за визначеними критеріями когорта хворих у цьому дослідженні могла бути схильнішою до кровотеч під впливом потужного антитромбоцитарного агента. Ще одним простим, але потужним посередником для послаблення ефективності тикагрелору поза РКД може бути більший рівень побічних явищ (задишка, кровотеча).

Крім того, як і багато медичних новинок після виходу на ринок, тикагрелор спричинив значне економічне навантаження на ресурси охорони здоров'я. У регіоні, де проводилося дослідження, ці фінансові витрати щороку сягають додаткових 2 млн євро порівняно з клопідогрелем. Звісно, шведська практика не обов'язково відображає серцево-судинну допомогу в інших країнах, але сукупність доказів, що існують на сьогодні, неоднозначно підтверджує економічну рентабельність тикагрелору.

Автори визнають, що спостережний дизайн дослідження створює ризик залишкового змішування. Проте статистичні моделі базувалися на інструментальному аналізі змінних, який є одним із найкращих методів усунення як відомих, так і невідомих факторів, які впливають на результати спостереження. Крім того, більшість відомих змінних, пов'язаних із характеристиками пацієнта та процедурними деталями, віддавали перевагу тикагрелору.

Хоча доступні дані не давали змоги диференціювати серцеву та несерцеву смерть, смертність є надійною кінцевою точкою. Дослідники не могли врахувати тривалість лікування антитромбоцитарними засобами та можливий перехід між групами, оскільки ця інформація не передається до реєстру.

Висновки

У цьому обсерваційному дослідженні терапія тикагрелором не перевершувала лікування клопідогрелем у пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ, за ефективністю, що супроводжувалося підвищеним ризиком кровотечі. Переваги тикагрелору, що продемонстровано в дослідженні PLATO, можуть бути нерелевантними в умовах реальної клінічної практики.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

Результати обсерваційного дослідження на базі даних реєстру SCAAR (Völz S. et al., 2020) спричинили в медичній спільноті активне обговорення. Експертну думку щодо цього висловив доктор Brian A. Bergmark у ґрунтовному матеріалі «Порівняння тикагрелору та клопідогрелю в реальній клінічній практиці: розетський камінь чи труднощі перекладу?» (з оригінальною версією публікації можна ознайомитися за посиланням http://ahajournals.org).

Пацієнти з ГКС мають підвищений ризик додаткових ішемічних подій (Sabatine M.S. et al., 2018; Bonaca M.P. et al., 2015; Sabatine M.S. et al., 2017; Schwartz G.G. et al., 2018). Шляхи модифікації цих ризиків ми отримуємо з результатів РКД, що демонструють ефективність і безпеку кількох типів втручань у пацієнтів із попереднім ІМ (включно з антитромботичними засобами) (CURE Trial Investigators, 2001; Mega J.L. et al., 2012; Wallentin L. et al., 2009; Wiviott S.D. et al., 2007), гіполіпідемічною терапією (Sabatine M.S. et al., 2017; Schwartz G.G. et al., 2018; Cannon C.P. et al., 2015; Cannon C.P. et al., 2005) та реваскуляризацією (Mehta S.R. et al., 2018).

Частина підвищеного ризику після ГКС зумовлена саме причиною ураження, хоча багато повторюваних подій не пов'язані з індексом ушкодження ГКС, судиною чи навіть судинним руслом (Scirica B.M. et al., 2020). Ця різниця набуває особливої актуальності у випадку пацієнтів, яким проводять ЧКВ, оскільки в них існує ризик нецільових уражень, а також є ймовірність ускладнень, пов'язаних зі стентами (особливо їх тромбозом).

Що стосується антитромбоцитарної терапії, то у великих РКД PLATO (Wallentin L. et al., 2009) та TRITON-TIMI 38 (Wiviott S.D. et al., 2009) було продемонстровано більшу ефективність інгібіторів P2Y12 третього покоління тикагрелору та прасугрелю порівняно з клопідогрелем у пацієнтів із ГКС, які отримували аспірин. У PLATO було залучено 18 624 хворих на ГКС, які були рандомізовані в групи, що отримували тикагрелор 90 мг 2 р/день, проти тих, які застосовували клопідогрель 75 мг/день. Спостереження тривало 12 міс. Частота основних несприятливих СС подій була на 16% нижчою в пацієнтів, яким призначили тикагрелор, включаючи нижчий рівень смертності від усіх причин. Однак частота кровотеч у цій групі була вищою.

Що стосується підгрупи пацієнтів із ГКС, які перенесли планове ЧКВ, у групі тикагрелору відзначалося зниження смертності від усіх причин на 19% і зменшення кількості тромбозів стента на 36%.

У дослідженні TRITON-TIMI 38, у якому 99% хворих перенесли ЧКВ (95% установлено стент), ризик виникнення тромбозу стента зменшився на 52% при застосуванні прасугрелю.

Найвища ефективність і прийнятний профіль безпеки тикагрелору та прасугрелю, продемонстровані в цих випробуваннях, зумовили те, що стосовно більшості пацієнтів із ГКС (включно з тими, хто переніс ЧКВ) клініцисти віддають перевагу призначенню цих препаратів порівняно з клопідогрелем (ESC: Ibanez B. et al., 2017; ESC/EACTS: Neumann F.J. et al., 2018; ACC/AHA: Levine G.N. et al., 2016). Хоча великі РКД – механізм, за допомогою котрого можна оцінити ефективність і безпеку одного втручання порівняно з іншим, вони, очевидно, не дають відповіді на всі запитання, що стосуються використання цих препаратів у повсякденній практиці. Так, у дослідженнях терапії СС захворювань зазвичай беруть участь білошкірі чоловіки віком 60 років із Північної Америки та Західної Європи, що зумовлює питання стосовно генералізації запропонованих методів лікування для різних груп населення та клінічних сценаріїв (Tahhan A.S. et al., 2020).

Окрім того, соціальні фактори, як-от економічна доцільність, виходять за рамки дослідження, призначеного для розуміння ефективності та безпеки лікарського засобу чи терапевтичної стратегії в конкретній групі пацієнтів із певним захворюванням. З огляду на це дані з реальної практики мають можливість надати важливе допоміжне уявлення про те, як внутрішньо обґрунтовані висновки того чи іншого РКД перевести в зовнішній світ.

Отже, які підсумки можна підбити за результатами обсерваційного дослідження S. Völz і співавт. з урахуванням даних рандомізованих випробувань? Як цей аналіз допомагає перевести наявну інформацію про ефективність і безпеку тикагрелору та клопідогрелю в реальну практику? По-перше, SCAAR – всеосяжний реєстр, який дає змогу досить докладно описати перехід від клопідогрелю до тикагрелору в широкій системі охорони здоров'я. З першого місяця виходу на ринок тикагрелору в березні 2012 року минуло лише 2 міс після того, як цей лікарський засіб став препаратом вибору серед інгібіторів P2Y12. Таке спостереження дає всі підстави наголошувати на швидкому переведенні керівних принципів і рішень на рівні системи охорони здоров'я в реальну медичну допомогу на рівні пацієнтів у таких системах, як шведська, а отже, це свідчить про важливість аналізів, як-от дослідження S. Völz і співавт. По-друге, хоча це дослідження керується демографічними показниками, схожими на оригінальне випробування PLATO, є важлива різниця у віці учасників. Тільки ≈15% пацієнтів, які брали участь у PLATO, мали вік >75 років, тоді як когорта літніх хворих у зазначеному дослідженні складала майже 30%. Середній вік учасників становить ≈68 років, що відображає сучасний демографічний розподіл серед хворих на СС хвороби в Північній Америці та Європі. У цій категорії осіб можуть бути важливі відмінності щодо ризику кровотеч і розвитку ішемічних подій порівняно з PLATO.

Кількісний рівень кровотеч складно порівняти, враховуючи оцінку цих несприятливих подій лише в межах стаціонарного лікування, але абсолютні показники смертності від усіх причин та її склад, а також ризик розвитку ІМ або інсульту за 1 рік є вищими в аналізі SCAAR (аніж у PLATO). Важливе обмеження – відсутність даних про припинення лікування. Навіть у РКД спостерігалися суттєві показники відмови від прийому тикагрелору (Wallentin L. et al., 2009; Steg P. et al., 2019).

Доречно відзначити низькі показники встановлення стентів, що елюють ліки, проведення внутрішньокоронарної візуалізації та повної реваскуляризації, що рекомендовані сучасними настановами. Враховуючи, що ці підходи продемонстрували клінічну користь (Mehta S.R. et al., 2019; Neumann F.J. et al., 2018; Hong S.J. et al., 2015; Tonino P.A. et al., 2015), доцільно припустити, що в сучасну епоху користь від потужної антитромбоцитарної терапії може бути менш очевидною, ніж це було в минулому. Такі припущення, звичайно, є спекулятивними, але оптимізовані ЧКВ швидко розвиваються, тому нерозумно очікувати, що ці зміни не вплинуть на залишковий ризик, а отже, на абсолютну користь додаткової медикаментозної терапії в майбутньому.

Постає питання щодо дослідження S. Völz і співавт.: чи існує пряме клінічне застосування його висновків? Оскільки наведені результати є обсерваційними, вони вразливі до значних невимірних факторів. Однак ці спостереження – важливе нагадування клініцистам про те, що багато пацієнтів, з якими їм доводиться мати справу в щоденній практиці, не підходять під чітко визначені рамки популяцій і клінічних сценаріїв, які досліджуються в РКД. Отже, необхідне ретельно обґрунтоване й орієнтоване на пацієнта рішення. Зокрема, отримані результати зумовлюють появу значимих питань щодо терапевтичної стратегії у хворих старшого віку.

S. Völz і співавт. проаналізували переваги й недоліки використання тикагрелору та клопідогрелю в реальній клінічній практиці Швеції, зробивши важливі спостереження щодо поточного ведення пацієнтів із ГКС, яким провели ЧКВ; вони висунули низку гіпотез, які потребують подальшого вивчення. Отже, комплексні набори даних, як-от реєстр SCAAR, надають безцінний інформаційний ресурс, оскільки ми прагнемо інтегрувати дані РКД у реальне життя пацієнтів.

Підготувала ***Наталія Нечипорук***

КОРДОКТОР

У серця є персональний лікар

- **Максимальна доза аргініну – 3000 мг**
- **Карнітіну – 500мг**
- **K+Mg 200 mg**

- **Потужний донатор NO[1]**
- **Покращує ендотеліальну функцію[2]**
- **Нормалізує ліпідний обмін[3]**
- **Максимальна доза аргініну в зручній формі саше[4]**

Коротка інструкція «Кордоктор+». Склад: 15 мл розчину містить: аргініну сукцинату - 3000 мг, L-карнітину тартрат – 500 мг, магнію - калію цитрат - 200 мг; допоміжні речовини: глюкозо-фруктозний сироп, лимонна кислота (Е 330), калію сорбат (Е 202), ароматизатор натуральний, очищена вода. **Рекомендації до споживання:** добавка дієтична до раціону харчування - додаткове джерело аргініну, L-карнітину, магнію та калію. Сприяє нормалізації функціонування серцево-судинної, центральної і периферичної нервової систем та загальному зміцненню організму при розумових і фізичних навантаженнях. Має детоксикаційні властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб вживання:** дорослим 15 мл 1-2 рази на добу після прийому їжі, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 3-4 тижні. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Протипоказання:** дітям, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Форма випуску:** 15 мл в пакетах з комбінованого матеріалу № 20. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці, при температурі не вище ніж 25°С. Відкритий флакон зберігати в холодильнику не більше 28 діб. ТУ У 10.8-41038549:007-2020.

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

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

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

xantis pharma

Як допомогти пацієнту зі складним кардіометаболічним профілем?

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності в усьому світі, поширеність яких неухильно зростає водночас із тенденцією постаріння населення. Згідно з даними офіційної статистики, в Україні налічується близько 9 млн пацієнтів, які страждають на ішемічну хворобу серця (ІХС). У нашій країні щороку діагностують понад 45 тис. випадків інфаркту та понад 100 тис. епізодів мозкового інсульту, причому ⅓ випадків припадає на осіб працездатного віку. Незважаючи на значну кількість сучасних лікарських засобів, ситуація постійно лише погіршується. Чому так відбувається? Чи маємо можливість вплинути на таку сумну статистику? Спробуємо відповісти на ці запитання.

Добре відомо, що кардіоваскулярні захворювання не з'являються несподівано, а розвиваються протягом тривалого проміжку часу. Так, атеросклеротичні ураження артерій можна спостерігати навіть у ранньому віці, проте швидкість прогресування цих змін залежить від багатьох чинників – так званих факторів кардіоваскулярного ризику.

Розвиток ССЗ, в основі яких лежить прогресування атеросклерозу з подальшою появою його ускладнень, останніми роками розглядається з позицій серцево-судинного континууму. Ця концепція, що вперше була представлена V. Dzau й E. Braunwald (1991), описує кардіоваскулярне захворювання як безперервну низку взаємопов'язаних змін у серцево-судинній системі, ідея котрої полягає в тому, що ССЗ, як-от стенокардія, інфаркт міокарда, аритмії, ремоделювання лівого шлуночка, є стадіями чи пізніми ускладненнями безперервно прогресуючого процесу, що спричиняє хронічну серцеву недостатність (ХСН) і передчасну смерть.

Зазначені патологічні зміни запускають такі модифіковані фактори ризику, як артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, порушення вуглеводного обміну, інсулінорезистентність, ожиріння, малорухомий спосіб життя, куріння тощо. Цей процес розпочинається в ранньому віці та триває десятиліттями. Сьогодні основні зусилля лікарів спрямовані на попередження та сповільнення прогресування ССЗ, пов'язаних саме з корекцією зазначених факторів.

На жаль, ефективно контролювати фактори серцево-судинного ризику досить складно. Наприклад, менше половини пацієнтів з АГ досягають цільових показників артеріального тиску (АТ). Не набагато кращою є ситуація з корекцією глікемії та дисліпідемії. Чимало проблем пов'язано з побічними ефектами фармакотерапії та низькою прихильністю пацієнтів до неї.

Водночас вільною залишається ніша для природних речовин мультитаргетної дії, здатних одночасно впливати на декілька патогенетично поєднаних факторів ризику, до переліку яких належать L-карнітин і L-аргінін.

L-карнітин

Карнітин – необхідний компонент для β-окиснення жирних кислот у мітохондріях, що забезпечує транспорт молекул жирних кислот крізь мітохондріальну мембрану в матрикс мітохондрії, де й відбувається процес окиснення жирних кислот із подальшим вивільненням енергії. Крім того, карнітин бере участь у транспортуванні ацетил-Ко-А (сполука, що має важливу роль у циклі Кребса, а також у процесі синтезу жирних кислот) до цитоплазми клітини.

За участю карнітину забезпечується також і звільнення клітини від токсичних проміжних продуктів окислювальних процесів. Отже, карнітин – важливий фактор забезпечення нормального енергетичного статусу клітини [1, 2].

Добова потреба в карнітині є індивідуальною та становить для дорослих осіб 200-500 мг/добу, проте в разі підвищених фізичних і психоемоційних навантажень, захворювань потреба в ньому зростає в рази. Забезпечення організму карнітином відбувається здебільшого за рахунок надходження з їжею (велика його кількість міститься в червоному м'ясі та м'ясних субпродуктах), тоді як за рахунок ендогенного синтезу з лізину та метіоніну забезпечується не більше 10% від потреби.

Карнітин було схвалено Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в 1985 р. для лікування «первинного дефіциту карнітину», а пізніше (в 1992 р.) – для лікування «вторинного дефіциту карнітину», що включало більшість відповідних метаболічних порушень, пов'язаних із низьким чи аномальним умістом карнітину в плазмі [3]. На сьогодні є доволі вагома доказова база ефективності карнітину при багатьох патологічних процесах і захворюваннях.

В основі кардіопротекторного й інших цитопротекторних ефектів L-карнітину лежить зниження рівня активних форм внутрішньоклітинного кисню в екстремальних станах, зумовлене системним збільшенням антиоксидантного захисту (на багатьох рівнях). Зокрема, було доведено, що L-карнітин збільшує експресію й активність антиоксидантних ферментів, а також пригнічує активність ферментів, які беруть участь в утворенні активних форм кисню за рахунок зв'язування металів зі змінною валентністю (Fe^{2+}, Cu^{2+}). L-карнітин розкладає пероксиди та перетворює їх на неактивні сполуки, бере участь у репарації й відновленні ушкоджених макромолекул, чим зберігає життєздатність клітин в умовах оксидантного стресу.

Основним механізмом дії L-карнітину вважають його вплив на процеси клітинної редокс-сигналізації та сукупність факторів транскрипції генів, які контролюють антиоксидантні та протизапальні процеси. Саме зі зниженням активності цих факторів пояснюють захист клітин серцево-судинної системи від ушкоджень і загибелі, спричиненої різними видами стресу, включаючи оксидантний [4].

Рівень L-карнітину в міокарді знижується при ІХС, гострому інфаркті міокарда та серцевій недостатності різного генезу [5-6]. У зв'язку з цим науковці продовжують ретельно вивчати вплив додаткового забезпечення L-карнітином на перебіг кардіоваскулярної патології.

Наразі накопичено чималий досвід застосування L-карнітину в пацієнтів із різними формами ІХС і кардіоміопатіями. Зокрема, позитивний клінічний ефект L-карнітину в осіб зі стенокардією було підтверджено в кількох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, які довели достовірне збільшення толерантності до фізичного навантаження й часу до розвитку депресії сегмента ST на електрокардіограмі при проведенні навантажувальних проб [5, 7, 8]. Дослідники звертають увагу на те, що антиангінальний і антиішемічний ефекти L-карнітину не пов'язані зі зміною АТ і частоти серцевих скорочень, а зумовлені поліпшенням метаболізму міокарда та збереженням запасів АТФ у період ішемії [5, 9].

У дослідженні CEDIM продемонстровано, що додавання до терапії хворих із переднім гострим інфарктом міокарда L-карнітину дає змогу зменшити прояви дегенеративних змін, що в подальшому зумовлюють розвиток ХСН і спричиняють смерть.

Найвідомішою та найзначимішою роботою, котра довела ефективність L-карнітину при гострому інфаркті міокарда, є рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження CEDIM-2, проведене в Італії, результати якого підтвердили можливість зниження ранньої смертності від гострого інфаркту міокарда при додаванні L-карнітину до стандартної терапії.

Також розчин L-карнітину для ін'єкцій продемонстрував позитивну дозозалежну інотропну дію при введенні хворим із синдромом малого викиду в гострому періоді інфаркту міокарда [10, 11]. Велике значення має здатність L-карнітину запобігати розвитку фатальних аритмій, спровокованих ішемією міокарда та дисметаболічними порушеннями [12, 13].

Значний інтерес зумовлюють результати досліджень, присвячених впливу карнітину на метаболізм глюкози. Огляд результатів клінічних спостережень вказує, що призначення L-карнітину супроводжується підвищенням чутливості до інсуліну в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу й осіб із метаболічним синдромом. На думку авторів огляду, додавання L-карнітину може бути ефективним інструментом для поліпшення вуглеводного обміну в пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу [14]. Також було встановлено, що регулярне споживання карнітину з їжею забезпечує зниження концентрації глюкози в периферичній крові натще [15].

Варто зазначити, що в переважної більшості пацієнтів із метаболічним синдромом спостерігається жирова дистрофія гепатоцитів, а майже в половини – стеатогепатит. У такій ситуації додаткову користь може мати гепатопротекторний ефект L-карнітину, пов'язаний здебільшого зі стимуляцією β-окиснення жирних кислот і зниженням їх рівня в гепатоцитах [16].

Здатність L-карнітину утилізувати жирні кислоти як субстрат для енергетичного метаболізму широко використовується для корекції надлишкової маси тіла, в комплексі заходів зі збільшення м'язової маси в спортивній медицині [18-21].

L-аргінін

Іншою сполукою з мультитаргетним механізмом дії є L-аргінін. Ця амінокислота задіяна у великій кількості клітинних процесів. L-аргінін – попередник багатьох біологічно активних молекул, зокрема оксиду азоту (NO). Добре відомо, що NO є одним з основних регуляторів тонусу судин. Окрім того, NO чинить антипроліферативну дію, перешкоджаючи утворенню неоінтими та гіпертрофії судин. NO також має антитромботичний ефект, який реалізується через пригнічення агрегації тромбоцитів між собою та їх адгезії до ендотелію. Крім того, NO має імуномодулюючі, антиоксидантні та протизапальні властивості, регулює апоптоз тощо.

Аргінін є донатором і природним носієм азоту, котрий постачає систему ферментів, задіяних у синтезі NO. Логічно припустити, що використання попередника NO – L-аргініну може бути обґрунтованою стратегією комплексного лікування низки захворювань із переважним ураженням судин, зокрема ССЗ. Ефективність L-аргініну в лікуванні кардіальної патології була продемонстрована в клінічних дослідженнях.

За результатами метааналізу 13 рандомізованих досліджень, проведених Y. Bai та співавт. (2009), застосування L-аргініну навіть нетривалими курсами при різних патологічних станах (захворювання периферичних артерій, стабільна стенокардія, ХСН тощо) суттєво збільшувало ендотелійзалежну вазодилатацію плечової артерії порівняно з плацебо.

В іншому дослідженні призначення L-аргініну пацієнтам з ІХС сприяло значному поліпшенню якості життя, зниженню споживання нітрогліцерину, а в багатьох хворих – зникненню ангінозного болю в спокої [22, 23]. За даними велоергометричного обстеження, додавання L-аргініну до стандартної терапії в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження I-III функціонального класів забезпечувало суттєве підвищення толерантності до фізичного навантаження (на 18,7%; p<0,05), а також збільшення часу навантаження (на 23,8%; p<0,05), при цьому в контрольній групі показники часу навантаження під час лікування майже не змінилися (p>0,05 між показниками до та після лікування) [24].

Важливою є роль L-аргініну в лікуванні АГ. Огляд результатів 7 метааналізів, проведений McRae та співавт. (2016), продемонстрував суттєві переваги застосування L-аргініну в хворих на АГ. Так, додавання L-аргініну супроводжувалося зменшенням систолічного АТ на 2,2-5,4 мм рт. ст. і діастолічного АТ на 2,7-3,1 мм рт. ст. порівняно зі стандартною терапією. Ще вагомішого зниження діастолічного АТ вдалося досягти у вагітних із гестаційною АГ – у середньому на 4,9 мм рт. ст.

Засобом, який поєднав властивості L-карнітину та L-аргініну є Кордоктор Плюс. Комплексна дія цих речовин дозволяє покращити як енергетичне забезпечення кардіоміоцитів, так і кровопостачання міокарда за рахунок впливу на ендотеліальну дисфункцію. Крім того, поєднання зазначених речовин має виражену метаболічну дію, що дає змогу оптимізувати ефекти гіполіпідемічної, цукрознижувальної, антигіпертензивної, антиангінальної терапії в пацієнтів із ССЗ і супутніми метаболічними порушеннями.

Слід зазначити, що до складу засобу Кордоктор Плюс входять такі важливі елементи, як калій і магній. Їх призначення є важливим методом профілактики небезпечних аритмій у пацієнтів із ССЗ, особливо із серцевою недостатністю, що часто з'являються на тлі тривалого прийому сечогінних засобів. Одна з найважливіших функцій магнію полягає в гальмуванні процесів збудження в центральній нервовій системі, з чим пов'язані його стресопротекторні та нейроседативні властивості. Тому корекція дефіциту магнію має велике значення в лікуванні астенії, психічного та фізичного стресу, а також вегетативних порушень, насамперед гіперсимпатикотонії.

Кордоктор Плюс містить унікальне поєднання діючих речовин, що забезпечує покращення роботи серцево-судинної системи.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

М.М. Долженко, д.м.н., професор, **В.А. Несукай**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Тромбоемболія легеневої артерії як окремий випадок венозної тромбоемболії

М.М. Долженко

Продовження. Початок у № 20.

Тактика ведення пацієнтів із ТЕЛА

Після підтвердження діагнозу ТЕЛА постає питання щодо обрання тактики ведення пацієнта, методу лікування, але насамперед слід пригадати класифікацію ТЕЛА, оскільки саме вона визначає вибір тактики.

Якщо звернутися до джерел різних років, можна знайти багато класифікацій. Існувала класифікація ТЕЛА залежно від обсягу ураження: надмасивна (головного стовбура), обструкція 75-100%; масивна (головних гілок), обструкція 50-75%; немасивна (середніх гілок), обструкція 15-50%; дрібних гілок, обструкція <15%. На жаль, ця класифікація мало допомагає в обранні тактики, оскільки швидко визначити обсяг ураження легеневих артерій без додаткових обстежень неможливо, а отже, при критичному стані гемодинаміки вона не дає змоги швидко визначити тактику.

У 1983 р. розглядалася класифікація залежно від тяжкості ураження: тяжка (легеневий стовбур, головні гілки легеневої артерії); середньотяжка (дольові сегментарні гілки); легка (дрібні гілки). Проте й ця класифікація виявилася недосконалою з тієї самої причини.

У 2000 р. ESC було запропоновано розрізняти види ТЕЛА залежно від клініки: масивна (характеризується шоком, гіпотензією); субмасивна (перебігає з ознаками дисфункції правого шлуночка); немасивна (без виражених ознак правошлуночкової недостатності). Певною мірою ця класифікація допомагає лікарю швидко обрати метод лікування.

Із 2014 р. ESC рекомендовано клінічну класифікацію тяжкості епізоду гострої ТЕЛА на базі оцінки ризику (30-денної) смертності, пов'язаної з ТЕЛА (табл. 14).

Як бачимо, крім клінічних параметрів, інструментально підтверджених даних про наявність/відсутність дисфункції правого шлуночка та рівня серцевого тропоніну, необхідна оцінка за шкалою PESI чи sPESI (спрощеною шкалою) (табл. 15).

Таблиця 14. **Класифікація ступеня тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (внутрішньолікарняної чи 30-денної) смерті**

Ризик ранньої смерті		Індикатори ризику			
		Нестабільність гемодинаміки	Клінічні параметри ТЕЛА та/або супутніх захворювань, PESI III-V класів або sPESI ≥1	Дисфункція ПШ за даними ЕхоКГ або КтАГ	Підвищений рівень серцевого тропоніну
Високий		+	+	+	+
Проміжний	Проміжний-високий	–	+	+	+
	Проміжний-низький	–	+	Один або жодного позитивного	
Низький		–	–	–	Оцінка необов'язкова; при оцінці – негативний

Примітки: ПШ – правий шлуночок; ЕхоКГ – трансторакальна ехокардіографія; КтАГ – комп'ютерна ангіопульмонографія.

Таблиця 15. **Шкала PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)**

Параметр	Оригінальна версія	Спрощена версія
Вік	*Вік у роках*	*1 бал (якщо вік >80 років)*
Чоловіча стать	+10 балів	–
Рак	+30 балів	1 бал
Хронічна серцева недостатність	+10 балів	1 бал
Хронічне захворювання легень	+10 балів	–
Частота пульсу ≥110 уд./хв	+20 балів	1 бал
Систолічний тиск крові <100 мм рт. ст.	+30 балів	1 бал
Частота дихання >30 вдихів/хв	+20 балів	–
Температура <36 °С	+20 балів	–
Зміна психічного стану	+60 балів	–
Насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем <90%	+20 балів	1 бал
Оцінка за шкалою PESI		
Оригінальна версія	*Спрощена версія*	
Клас I: ≤65 балів дуже низький ризик (0-1,6%) Клас II: 66-85 балів низький ризик (1,7-3,5%) Клас III: 86-105 балів помірний ризик (3,2-7,1%) Клас IV: 106-125 балів високий ризик (4,0-11,4%) Клас V: >125 балів дуже високий ризик (10,0-24,5%)	0 балів = 30-денний ризик смерті 1% (95% ДІ 0,0-2,1%) ≥1 бала = 30-денний ризик смерті 10,9% (95% ДІ 8,5-13,2%)	

Таблиця 16. **Клінічні критерії визначення пацієнтів із ТЕЛА, яким не показано амбулаторне лікування**

Критерії Hestia	
Чи є пацієнт гемодинамічно нестабільним?[1]	так/ні
Чи необхідні тромболізис або емболектомія?	так/ні
Активна кровотеча чи високий ризик кровотечі?[2]	так/ні
Чи потрібна інсуфляція кисню протягом >24 год для підтримки насичення киснем >90%?	так/ні
Чи була діагностована ТЕЛА при лікуванні антикоагулянтами раніше?	так/ні
Чи є сильний біль, який потребує внутрішньовенного знеболювання протягом >24 год?	так/ні
Медичні чи соціальні причини для лікування в лікарні >24 год (інфекція, злоякісне новоутворення чи відсутність системи сімейної та соціальної підтримки)?	так/ні
Чи має пацієнт кліренс креатиніну <30 мл/хв (розрахований за формулою Кокрофта-Голта)?	так/ні
Чи має пацієнт серйозне порушення функції печінки? (рішення за лікарем)	так/ні
Наявність вагітності	так/ні
Чи має пацієнт документовану історію зумовленої гепарином тромбоцитопенії?	так/ні
Амбулаторне лікування показано: немає факторів ризику. Амбулаторне лікування не є прийнятним: наявність хоча б одного фактора ризику	

Примітки: [1] систолічний АТ <100 мм рт. ст., частота серцевих скорочень >100 уд./хв – умови, що потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії (рішення за лікарем); [2] шлунково-кишкові кровотечі в попередні 14 днів, нещодавній інсульт (<4 тиж тому), нещодавня операція (<2 тиж тому), постгеморагічні стани, тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <75×10⁹/л), неконтрольована гіпертензія (систолічний АТ >180 мм рт. ст. або діастолічний АТ >110 мм рт. ст.).

Основне значення шкали PESI полягає в надійній ідентифікації пацієнтів із низьким ризиком 30-денної смертності (PESI I та II класів). В одному рандомізованому дослідженні низький показник PESI був використаний як головний критерій включення в амбулаторне лікування ТЕЛА [19].

Оцінивши стан гемодинаміки та ризик 30-денної смерті, підходимо до обрання тактики ведення пацієнта (рис. 4).

Критерії Hestia (табл. 16) згадувалися і в ESC 2014 р., але з приміткою щодо недостатньої валідизації. В ESC 2019 р. їх наведено в додаткових таблицях.

В ESC 2019 р. також зазначені ознаки дисфункції правого шлуночка за ехокардіографічними критеріями (рис. 5).

Як бачимо, пацієнти з низьким ризиком і можливістю адекватного виконання наданих рекомендацій після обстеження можуть бути виписані на амбулаторне лікування. За даними одного дослідження, частка таких пацієнтів у Харкові становила 9,8% [15].

Лікування

Тепер розглянемо наступне запитання, що постає перед практичним лікарем при виявленні пацієнта з ТЕЛА. Які методи лікування застосувати, де та як довго має лікуватися такий пацієнт?

З огляду на рекомендації ESC 2019 р. усі пацієнти з ТЕЛА, незалежно від ризику смерті, повинні отримувати антикоагулянти. В умовах стаціонару щодо хворих із високим ризиком смерті перевага має віддаватися парентеральному введенню НМГ, або фондапаринуксу, або нефракціонованому гепарину. Зважаючи на зручність застосування, на практиці перевага віддається НМГ. У рекомендаціях ESC 2014 р. наводилися рекомендовані дозування деяких парентеральних антикоагулянтів. У рекомендаціях ESC 2019 р. вибір парентерального антикоагулянта залишається за лікарем (табл. 17).

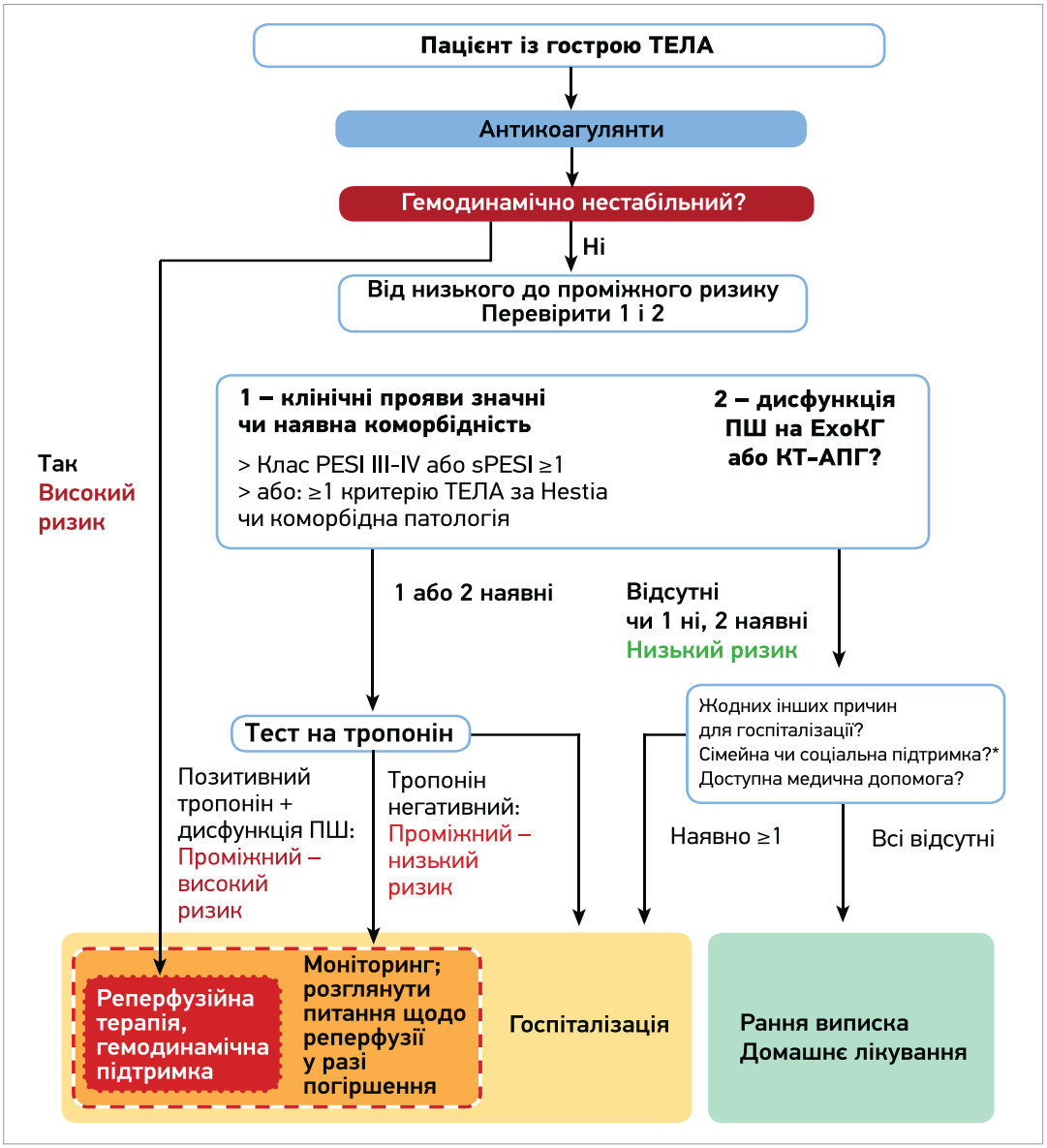


Рис. 4. Тактика ведення пацієнта з ТЕЛА з урахуванням ризику смертності (за рекомендаціями ESC 2019)

*Примітка: * враховувати й критерії Hestia.*

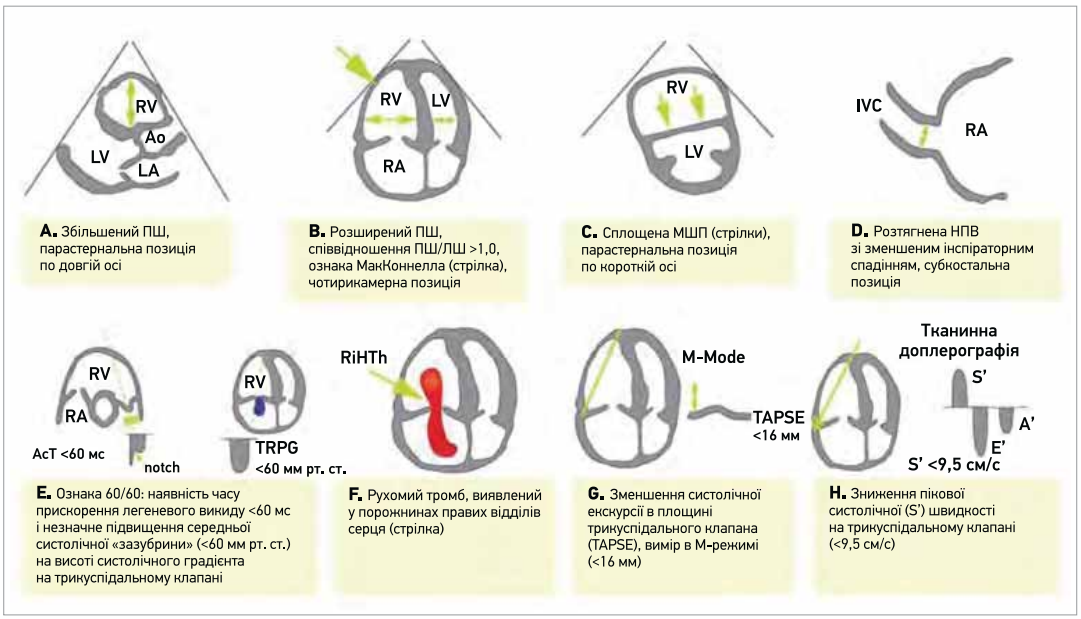


Рис. 5. Графічне зображення трансторакальних ехокардіографічних параметрів при оцінці перевантаження тиском правого шлуночка

Примітки: ПШ – правий шлуночок; ЛШ – лівий шлуночок; МШП – міжшлуночкова перетинка; НПВ – нижня порожниста вена; A' – пікова пізня діастолічна (під час скорочення передсердь) швидкість на трикуспідальному клапані; AcT – час прискорення доплерівського потоку правого шлуночка; Ao – аорта; E' – пікова рання діастолічна швидкість на трикуспідальному клапані при тканинній доплерографії; IVC – нижня порожниста вена; LA – ліве передсердя; RA – праве передсердя; RiHTh – тромб правого серця (чи тромби); LV – лівий шлуночок; RV – правий шлуночок; S' – пікова систолічна швидкість на трикуспідальному клапані при тканинній доплерографії; TRPG – пік систолічного градієнта на трикуспідальному клапані.

Таблиця 17. **Рекомендовані дози парентеральних антикоагулянтів для лікування ТЕЛА**

Антикоагулянт	Доза	Інтервал
Гепарин	Залежно від АЧТЧ	Інфузія
Еноксапарин	1,0 мг/кг або	Кожні 12 год
	1,5 мг/кг	1 р/добу
Тинзапарин	175 МО/кг	1 р/добу
Дальтепарин	100 МО/кг або	Кожні 12 год
	200 МО/кг	1 р/добу
Надропарин	86 МО/кг або	Кожні 12 год
	171 МО/кг	1 р/добу
Фондапаринукс	5 мг (маса тіла <50 кг)	1 р/добу
	7,5 мг (маса тіла 50-100 кг)	
	10 мг (маса тіла >100 кг)	

Щодо пацієнтів із низьким і проміжним ризиком перевага має віддаватися прямим оральним антикоагулянтам (ПОАК): дабігатрану, апіксабану, едоксабану та ривароксабану. За відсутності протипоказань і за винятком окремих коморбідних станів ПОАК мають перевагу над антагоністами вітаміну К (АВК). Рекомендовані дози ПОАК були апробовані в низці досліджень (табл. 18).

Таблиця 18. **Призначення ПОАК пацієнтам із ТЕЛА**

Препарат	Дослідження	Терапії та дози	Тривалість
Дабігатран	RE-COVER293	Еноксапарин/дабігатран (150 мг 2 р/день) або еноксапарин/варфарин	6 міс
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT295	Ривароксабан (15 мг 2 р/день упродовж 3 тиж, потім 20 мг 1 р/день) або еноксапарин/варфарин	3, 6 або 12 міс
Апіксабан	AMPLIFY294	Апіксабан (10 мг 2 р/день протягом 7 днів, потім 5 мг 2 р/день) або еноксапарин/варфарин	6 міс
Едоксабан	Hokusai-VTE298	НМГ/едоксабан (60 мг 1 р/день; 30 мг 1 р/день за кліренсу креатиніну 30-50 мл/хв або маси тіла <60 кг) і НФГ або НМГ/варфарин	Змінна, 3-12 міс

АВК можуть призначатися вагітним, оскільки безпечність ПОАК для них не вивчалася.

Що стосується онкологічних хворих, то слід зазначити, що отримано позитивні результати стосовно двох ПОАК: едоксабану та ривароксабану. В європейських й американських рекомендаціях 2019 р. зазначено, що за результатами досліджень едоксабан і ривароксабан не поступаються за ефективністю НМГ, але ризик кровотеч дещо більший. Саме тому щодо таких пацієнтів (насамперед це стосується хворих із раком шлунково-кишкового тракту) перевага має віддаватися НМГ. Також онкохворим можуть призначатися нефракціонований гепарин або фондапаринукс.

Продовження на стор. 42.

М.М. Долженко, д.м.н., професор, **В.А. Несукай**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Тромбоемболія легеневої артерії як окремий випадок венозної тромбоемболії

Продовження. Початок на стор. 40.

Отже, всім пацієнтам із ТЕЛА негайно слід призначати антикоагулянтну терапію. Подальша тактика лікування залежить від ризику смерті.

Хворі з високим ризиком мають перебувати у відділеннях реанімації. Їм призначаються оксигенотерапія (під контролем сатурації), помірна інфузія (низький серцевий викид пов'язаний насамперед із недостатністю правого шлуночка), для стабілізації артеріального тиску призначаються симпатоміметики (певну перевагу має норепінефрин), можуть призначатися вазодилататори. За рефрактерного колапсу чи в разі зупинки кровообігу може використовуватися екстракорпоральна серцево-легенева підтримка в поєднанні з хірургічною емболектомією. Проте основним патогенетичним методом лікування пацієнтів із високим ризиком залишається тромболітична терапія. Дози тромболітичних препаратів наведено в таблиці 19.

Винятково хірургічні методи лікування ТЕЛА найчастіше використовуються в разі критичного стану, при протипоказаннях для тромболітичної терапії, а відтерміновані (після стабілізації стану) – при масивних ураженнях.

Слід зазначити, що тенектеплази немає в рекомендаціях, оскільки час дії цього лікарського засобу обмежений; його ефективність у разі венозного тромбозу буде меншою порівняно з іншими тромболітиками. Проте відомі випадки використання тенектеплази практичними лікарями як метод відчаю за явищ шоку та відсутності можливості негайного призначення іншого тромболітичного лікарського засобу чи застосування хірургічних методів.

За відсутності критичного стану для зменшення спазму судин (зумовлених вивільненням тромбоксану А2 та серотоніну), а також для зниження тиску в малому колі кровообігу в низці випадків практичні лікарі призначають спазмолітичні препарати. На жаль, ця данина застарілим рекомендаціям пов'язана іноді з банальною неможливістю екстрено застосувати найдієвіші методи діагностики та лікування.

Профілактика ВТЕ

Зрозуміло, що краще не припускати появи ВТЕ, ніж проводити лікування в критичному стані, тому завжди потрібно пам'ятати про необхідність і методи профілактики ВТЕ.

В основі профілактики лежить призначення ПОАК або НМГ чи фондапаринуксу пацієнтам із високим ризиком ТЕЛА. Оскільки ризик появи ТЕЛА для хворих різного профілю вже обговорювався вище, зупинимося лише на деяких особливостях профілактики.

Вагітним і породіллям, які вигодовують грудним молоком, не призначають ПОАК, тому схема призначення антикоагулянтної терапії може бути такою:

- I триместр – перевага може бути віддана АВК. У разі госпіталізації терапія АВК може бути продовжена, але зазвичай АВК замінюють на НМГ;
- II-III триместри – перевага віддається АВК;
- із 36-го тижня – заміна АВК на НМГ або нефракціонований гепарин;
- за 36 год до планового розродження перехід на нефракціонований гепарин, інфузію котрого слід припинити за 4-6 год до пологів і відновити (при кровотечі) через 4-6 год після пологів.

Таблиця 19. **Рекомендовані дози тромболітичних лікарських засобів при ТЕЛА, наведені у вебдодатку до ESC 2014 р.**

Стрептокіназа	250 000 МО як навантажувальна доза протягом 30 хв із подальшим 100 000 МО/год протягом 12-24 год. Прискорений режим: 1,5 млн МО протягом 2 год
Урокіназа	4400 МО/кг як доза навантаження протягом 10 хв, потім 4400 МО/кг/год протягом 12-24 год. Прискорений режим: 3 млн МО протягом 2 год
rtPA	100 мг протягом 2 год; або 0,6 мг/кг протягом 15 хв (максимальна доза – 50 мг)

Примітки: МО – міжнародні одиниці; rtPA – рекомбінантний тканинний активатор плазміногену.

Таблиця 20. **Окремі положення рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2019)**

Тривалість лікування та профілактика рецидивів	Клас
Безстрокове лікування за допомогою АВК рекомендується для пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом	I
Тривала антикоагулянтна терапія має розглядатися для хворих без ідентифікованого фактора ризику для ТЕЛА	IIa
Тривалу антикоагулянтну терапію слід розглядати для пацієнтів із постійним фактором ризику, крім синдрому антифосфоліпідних антитіл	IIa
Тривала антикоагулянтна терапія має розглядатися для хворих із незначним перехідним/зворотним фактором ризику для ТЕЛА	IIa
Зниження дози апіксабану чи ривароксабану слід розглянути після перших 6 міс	IIa
Прямі ОАК не рекомендовані під час вагітності та лактації	III
Подальша тактика	
Ретельна клінічна оцінка рекомендується через 3-6 міс після гострої ТЕЛА	I
Комплексне лікування рекомендується після гострої ТЕЛА для забезпечення оптимального переходу від стаціонарного до амбулаторного лікування	I
Рекомендовано через 3 міс після гострої ТЕЛА спрямувати симптомних пацієнтів із дефектами перфузії при вентиляційно-перфузійному скануванні в експертний центр легеневої гіпертензії з урахуванням результатів ехокардіографії, натрійуретичного пептиду та/або серцево-легеневого навантажувального тесту	I

Таблиця 21. **Тромбоемболізм і ризик кровотеч у пацієнтів із COVID-19**

	Кількість пацієнтів (n=1125)
ВТЕ, n (%)	82 (7,3)
ТЕ глибоких вен, n (%)	42 (3,7)
Ішемічний інсульт, n (%)	37 (3,3)
ТЕЛА, n (%)	3 (0,3)
Випадки кровотеч*, n (%)	128 (11,4)
Шлунково-кишкові кровотечі, n (%)	18 (1,6)
Внутрішньочерепні кровотечі, n (%)	6 (0,5)
Великі кровотечі*, n (%)	113 (10,0)
Поєднання ТЕ та кровотеч, n (%)	25 (2,2)

*Примітка: * враховували шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньочерепні кровотечі та великі кровотечі. Критерії великих кровотеч: необхідність інфузії гемоглобіну >2 г/л або еритроцитів >2 одиниць.*

Під час вигодовування грудним молоком можуть призначатися АВК.

За неможливості призначення НМГ й АВК іноді призначають ацетилсаліцилову кислоту, хоча її ефективність недостатня, а ризик кровотеч збільшується.

Хворим онкологічного профілю профілактику ВТЕ проводять як парентеральними антикоагулянтами, так і тими самими ПОАК, які призначаються для лікування ТЕЛА цій групі пацієнтів.

Тривалість фармакологічної профілактики ВТЕ залежить від наявності факторів ризику ВТЕ та закінчується за їх відсутності. Тривалість профілактики ВТЕ для окремих груп пацієнтів згідно з рекомендаціями ESC 2019 р. наведено в таблиці 20.

Серед інших методів профілактики в арсеналі профілактики ТГВ також залишаються призначення при відповідних показаннях компресійних панчох і встановлення кавафільтрів. Але ці вузькопрофільні питання можна знайти у відповідних рекомендаціях, тому ми не зупинятимемося на них детально.

Наостанок зазначимо, що на сьогодні доведено участь COVID-19 у розвитку тромбоемболічних ускладнень. У виступі Yutao Guo (Китай) на Європейському конгресі кардіологів у 2020 р. наведено дані про кількість хворих із порушенням згортання крові та ризиком кровотеч (табл. 21), які мають COVID-19, а також такі висновки:

- пацієнти з COVID-19 мали високий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень і кровотеч, а також смертності;
- застосування антикоагулянтів, особливо парентеральних, істотно знижує ризик наслідків тромбоемболії, кровотеч і смерті;
- наявність фібриляції передсердь спричиняла системну тромбоемболію в пацієнтів із COVID-19;
- дисфункція печінки була незалежним фактором ризику як тромбоемболізму (ТЕ), так і великих кровотеч.

Отже, при захворюванні на COVID-19 показана профілактика ВТЕ. Сьогодні й досі ще дискутуються методи та дози лікарських засобів, не виключена можливість призначення ПОАК або прямих антикоагулянтів із метою профілактики в дозах, які перевищують загальноприйняті в 1,5-2 рази.

Список літератури знаходиться в редакції.

Антикоагулянтна терапія в пацієнтів із COVID-19: місце у вітчизняних і міжнародних стандартах лікування

Коронавірусна хвороба (COVID-19) стала справжнім викликом для сучасної медицини, адже SARS-CoV-2 не є звичайним респіраторним вірусом; він не тільки вражає клітини дихальних шляхів, а й провокує низку не менш серйозних системних патофізіологічних процесів. Найвивченіші з них сьогодні – цитокіновий шторм і порушення згортання крові з підвищенням ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ). Розвиток коагулопатії є однією з найзначиміших несприятливих прогностичних ознак у пацієнтів із COVID-19. Саме тому важливе місце в лікуванні COVID-19 посідають антикоагулянтні препарати, що не лише знижують ризик ВТЕ, а й (за новими даними) перешкоджають проникненню вірусу SARS-CoV-2 у клітини та пригнічують цитокіновий шторм. У цьому огляді ми окреслимо місце антикоагулянтної терапії в сучасних стандартах медичної допомоги при COVID-19.

Протокол Міністерства охорони здоров'я України

Актуальну редакцію Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України за № 2693 від 20 листопада 2020 року, в якому цілий розділ присвячено антикоагулянтній терапії.

Препаратами першого вибору для фармакологічної тромбопрофілактики в більшості пацієнтів із COVID-19 і факторами високого ризику розвитку ВТЕ є низькомолекулярні гепарини (НМГ).

Виняток – пацієнти з вираженою дисфункцією нирок, для котрих на основі ретельної оцінки ризик/користь можна розглядати нефракціонований гепарин (НФГ), а також хворі з гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі, в яких альтернативою є фондапаринукс.

У Протоколі рекомендовано різні алгоритми для госпіталізованих і амбулаторних пацієнтів із наявною COVID-19.

Антикоагулянтна терапія в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Хворим із раніше призначеною антикоагулянтною терапією в лікувальних дозах (наприклад, із фібриляцією передсердь, штучним клапаном серця, ВТЕ в анамнезі тощо) слід обов'язково її продовжувати. Перехід на терапевтичну дозу НМГ замість пероральної антикоагулянтної терапії (антагоніста вітаміну К або прямого пероральної антикоагулянту) необхідно розглядати в таких випадках: у тяжкохворих пацієнтів, за наявності шлунково-кишкових захворювань, перед запланованими інвазивними процедурами, за нестабільного показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та/або за наявності взаємодій між лікарськими засобами. Терапевтична доза НМГ складає 100 МО анти-Ха/кг 2 р/добу.

Антикоагулянтна терапія в лікувальних дозах також показана **хворим із ВТЕ, що розвинулася на тлі COVID-19**.

Антикоагулянтна терапія в лікувальних дозах може бути пов'язана з покращенням результатів і в **інших тяжкохворих пацієнтів із COVID-19**, особливо в тих, які знаходяться на штучній вентиляції легень, але відповідне рішення слід приймати, зважаючи на ризик кровотечі.

У хворих, які попередньо не мали показань до антикоагулянтної терапії, слід розглянути профілактичне призначення НМГ у разі ризику ВТЕ за шкалою Падуа ≥4 балів (табл.).

Для **пацієнтів, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ)**, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 1 р/добу за кліренсу креатиніну (КК) >30 мл/хв. За КК від 15 до 30 мл/хв дозу НМГ слід зменшити вдвічі – 2000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) 1 р/добу.

Таблиця. **Оцінка ризику розвитку ВТЕ за шкалою Падуа**

Фактор ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні чи віддалені метастази та/або хіміотерапія, або радіотерапія впродовж останніх 6 міс)	3
ВТЕ в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥3 діб із можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні в пацієнта обмеження чи за приписом лікаря	3
Відома тромбофілія (дефекти антитромбіну, протеїну С або S, фактора V (Лейдена), мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤1 міс тому	2
Вік ≥70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда чи ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥30 кг/м²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Сума балів ≥4 свідчить про високий ризик ВТЕ та необхідність призначення фармакологічної тромбопрофілактики	

Для **хворих, які перебувають у ВІТ,** рекомендуються високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 2 р/добу для пацієнтів із КК >30 мл/хв. Для хворих із КК від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 1 р/добу.

У **пацієнтів із високим ризиком кровотечі** (наприклад, за низького рівня тромбоцитів, у разі нещодавніх великих кровотеч, гемодіалізу тощо) ризики та переваги тромбопрофілактики слід розглядати в індивідуальному порядку.

Протипоказаннями до медикаментозної профілактики ВТЕ є кількість тромбоцитів $<50\times10^9$/л; високий ризик кровотечі; травма з високим ризиком кровотечі; активна кровотеча; гепарин-індукована тромбоцитопенія; геморагічний інсульт; гострий бактеріальний ендокардит; нестабільна артеріальна гіпертензія (систолічний артеріальний тиск >180 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск >110 мм рт. ст.); печінкова недостатність. У таких випадках слід застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок).

Не рекомендується регулярно адаптувати режим антикоагулянтної терапії на основі рівнів **D-димеру**, оскільки результати можуть змінюватися залежно від аналізу, що використовується. Проте підвищення рівня D-димеру може свідчити про розвиток ВТЕ, а також може бути причиною рішення щодо проведення візуалізації ВТЕ.

Систематичний скринінг на ВТЕ у хворих із COVID-19 не рекомендується, але слід підвищити рівень обізнаності щодо можливого розвитку ВТЕ під час госпіталізації (звертайте увагу на клінічні ознаки, як-от припухлість нижньої кінцівки, гіпоксемія, непропорційна дихальному стану, гостра правошлуночкова недостатність або розширення правого шлуночка за даними ультразвукового дослідження, проблеми з катетером тощо, поява судом у нижніх кінцівках, які можуть бути наслідком тромбозу глибоких вен, особливо вночі). Візуалізацію слід здійснювати в усіх випадках підозри на ВТЕ. У разі клінічно схожого (але непідтвердженого діагнозу ВТЕ) потрібно розглянути можливість проведення антикоагулянтної терапії, особливо у ВІТ.

Не рекомендується проводити **систематичний моніторинг антикоагулянтної терапії за допомогою**

Продовження на стор. 44.

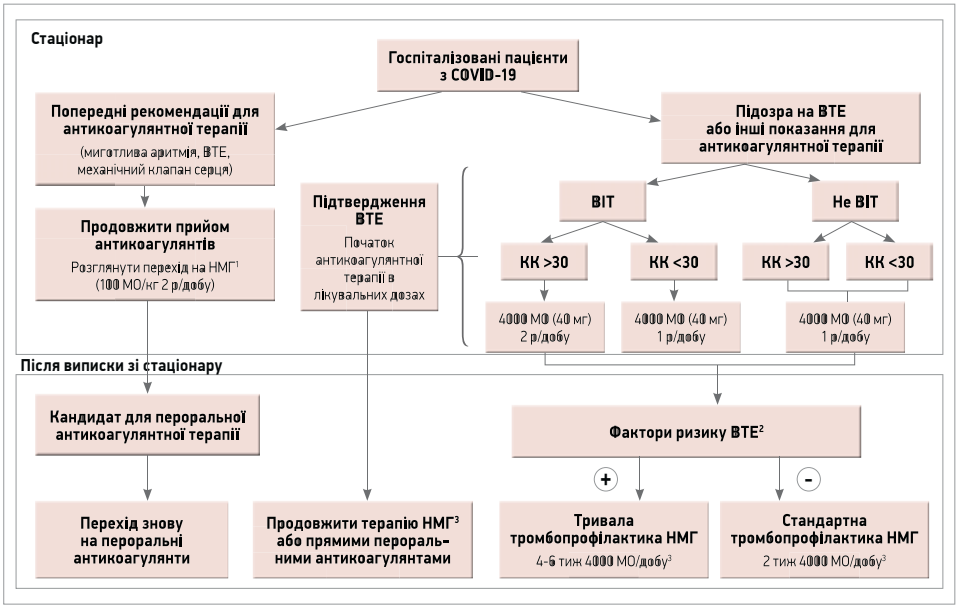


Рис. 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписки зі стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину; дозування інших НМГ, зареєстрованих в Україні, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування)

Примітки: [1] розгляньте можливість переходу на НМГ за таких умов: тяжкохворий пацієнт, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), заплановані інвазивні процедури, нестабільний показник МНВ та/або наявність взаємодії лікарських препаратів; [2] перебування в стаціонарному відділенні, тромбофілія, ожиріння, іммобілізація, серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, особистий або сімейний анамнез ВТЕ, активний перебіг раку та/або велика хірургічна операція за останні 3 міс; [3] якщо можливо (прихильність, відповідальний прийом пероральних препаратів тощо), розгляньте лікування прямими пероральними антикоагулянтами чи самостійне введення НМГ.

Антикоагулянтна терапія в пацієнтів із COVID-19: місце у вітчизняних і міжнародних стандартах лікування

Продовження. Початок на стор. 43.

визначення рівнів анти-Ха (крім випадків застосування НМГ у лікувальних дозах). За можливості пропонується провести визначення анти-Ха при підозрі на накопичення НМГ (а отже, за підвищеного ризику появи кровотечі) в такому разі: в пацієнтів із низькою чи надмірною масою тіла (індекс маси тіла <18 або >30 кг/м^2), нирковою недостатністю (зниження КК <60 мл/хв) або геморагічним діатезом.

Антикоагулянтна терапія у хворих на COVID-19 після виписки зі стаціонару

Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписки з лікарні (рис. 1).

Пацієнтам із попередніми показаннями до антикоагулянтної терапії в лікувальних дозах рекомендується повернутися до початкової пероральної антикоагулянтної терапії та режиму її застосування.

Хворим, у яких розвинулася ВТЕ в період госпіталізації, слід продовжувати терапію НМГ під амбулаторним контролем. Перехід на пероральну терапію можна розглядати щодо окремих пацієнтів, які знаходяться в задовільному загальному стані та в яких немає симптомів COVID-19. Тривалість антикоагулянтної терапії в лікувальних дозах має становити не менш ніж 3 міс.

Хворим без попередніх показань до антикоагулянтної терапії, котрі отримували тромбопрофілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити прийом еноксапарину дозою 4000 анти-Ха МО 1 р/добу протягом 2 тиж. Якщо спостерігаються додаткові чинники ризику ВТЕ, пропонується розглянути розширену тромбопрофілактику протягом 4-6 тиж після виписки з урахуванням ризику кровотеч.

Антикоагулянтна терапія в негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19

У всіх випадках **пацієнти, котрі вже отримують постійну антикоагулянтну терапію**, повинні її продовжувати (якщо це не протипоказано). Хворим, які постійно приймають антагоністи вітаміну К, рекомендовано не змінювати стандарт медичної допомоги за умови, що пацієнт може продовжувати пероральний прийом і має стабільний показник МНВ.

Призначення антикоагулянтних препаратів є корисним для **більшості хворих на COVID-19**, але в пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, за низького рівня тромбоцитів, у разі нещодавніх великих кровотеч, гемодіалізу тощо) ризики та переваги тромбопрофілактики варто зважувати в індивідуальному порядку.

Рекомендована тривалість тромбопрофілактики в негоспіталізованих пацієнтів (якщо немає потреби в постійній антикоагулянтній терапії) складає 14 днів, після чого слід розглянути потребу в її пролонгації.

Якщо НМГ потрібно приймати вдома, необхідно заохочувати самостійне його застосування хворими, щоб уникнути контакту з працівниками закладів охорони здоров'я.

Якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення його активності для зниження ризику ВТЕ.

Амбулаторним хворим без підвищеного ризику ВТЕ з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не мають симптомів або мають незначні симптоми, не рекомендовано проводити медикаментозну профілактику ВТЕ.

Пацієнтам і лікарям загальної практики слід знати про ознаки та симптоми ВТЕ. У разі підозри на ВТЕ хворого потрібно скерувати на відповідне діагностичне тестування.

Якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким, антикоагулянтну терапію в лікувальних дозах можна розпочинати до отримання результатів тестування.

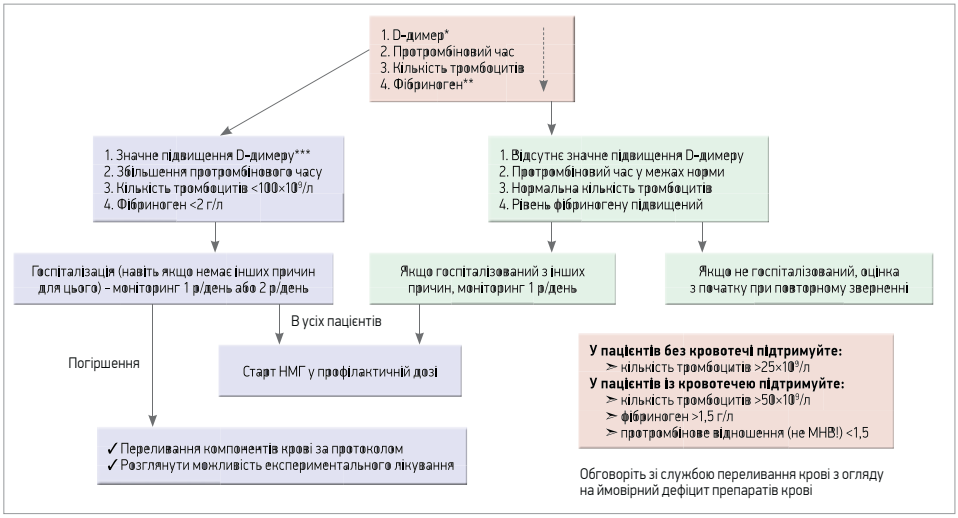


Рис. 2. Алгоритм керування коагулопатією при COVID-19 на основі простих лабораторних маркерів

*Примітки: * список маркерів подано за порядком зменшення важливості; ** визначення рівня фібриногену може бути неможливим у багатьох лабораторіях, але контроль цього показника може бути корисним після госпіталізації; *** конкретне граничне значення неможливо визначити, але збільшення рівня D-димеру в 3-4 рази може вважатися значним.*

Настанови Міжнародного товариства з вивчення тромбозу та гемостазу

У квітні Міжнародне товариство з вивчення тромбозу та гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH) презентувало медичній спільноті **Проміжні вказівки щодо розпізнавання та лікування коагулопатії при COVID-19**. Вони розробили простий алгоритм для керування коагулопатією при COVID-19 (рис. 2), який може ефективно використовуватись як у добре обладнаних медичних закладах, так і в умовах гіршого забезпечення ресурсами.

Маркери коагуляції при вирішенні питання про госпіталізацію

Однією з ключових проблем, з якою довелося зіткнутися під час пандемії коронавірусної інфекції, є дуже велика кількість пацієнтів, які звертаються до медичних центрів або лікарень. Наявні людські та матеріальні ресурси не перекривають цього потоку, особливо потреби в критичній допомозі. Саме тому в таких умовах украй необхідною є стратифікація ризику; сьогодні вона базується на клінічних характеристиках тяжкої пневмонії та наявності лімфопенії.

Крім того, було встановлено, що одним із предикторів госпіталізації та смертності хворих на COVID-19 є підвищений рівень D-димеру.

Іншими лабораторними показниками, для котрих установлено зв'язок із гіршим прогнозом при COVID-19, є подовжений протромбіновий час (ПТЧ) і тромбоцитопенія. Саме тому експерти ISTH рекомендують вимірювати рівень D-димеру, ПТЧ і кількість тромбоцитів (за порядком зменшення важливості) в усіх пацієнтів, які захворіли на COVID-19, що допоможе у визначенні хворих, яким може знадобитися госпіталізація.

У пацієнтів, у яких суттєво (умовно в 3-4 рази) підвищений рівень D-димеру, слід розглядати питання про госпіталізацію навіть за відсутності інших тяжких симптомів.

У будь-якому разі результати цих лабораторних тестів необхідно оцінювати з урахуванням супутніх захворювань (наприклад, печінки) чи прийому ліків (наприклад, антикоагулянтів), що можуть впливати на систему згортання крові.

Моніторинг маркерів коагуляції під час перебування в стаціонарі

Моніторинг рівнів ПТЧ, D-димеру, фібриногену та кількості тромбоцитів може бути корисним для динамічної оцінки прогнозу в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.

Якщо спостерігається погіршення цих параметрів, необхідне агресивніше лікування, в т. ч. потрібно розглянути можливість проведення «експериментальної» терапії.

Якщо ці маркери стабільні чи покращуються (особливо на тлі поліпшення клінічного стану), це додає впевненості в правильності лікування.

Керування коагулопатією при COVID-19

Єдиним широко доступним методом керування коагулопатією є профілактична доза НМГ, яку слід призначати всім госпіталізованим пацієнтам із COVID-19 (включаючи некритично хворих) за відсутності протипоказань.

Протипоказаннями до медикаментозної тромбопрофілактики є лише активна кровотеча чи кількість тромбоцитів <25×10^9/л. Аномальний рівень протромбіну чи ПТЧ не вважається протипоказанням. Кровотеча рідко трапляється при COVID-19. Якщо вона спостерігається, можна дотримуватися принципів ведення септичної коагулопатії, рекомендованих ISTH.

Існує кілька методів корекції коагулопатії при COVID-19, які наразі можна вважати експериментальними (антитромбін, рекомбінантний тромбомодулін, імуносупресанти тощо).

Наприкінці травня ISTH було представлено детальніші **Клінічні вказівки щодо діагностики, профілактики та лікування ВТЕ в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.**

Діагностика ВТЕ в госпіталізованих хворих на COVID-19

У хворих на COVID-19 із підозрою на ВТЕ слід використовувати стандартні методи діагностики: КТ-ангіографія, вентиляційно-перфузійне сканування, МРТ вен, ультразвукова доплерографія.

Прагматичний підхід (наприклад, портативна компресійна ультрасонографія або ехокардіографія біля ліжка хворого) може поєднуватися зі стандартними методами діагностики (наприклад, для уточнення ступеня клінічної підозри на ВТЕ в разі незрозумілого раптового погіршення легеневого статусу, а також за появи гострої еритеми чи набряку нижніх кінцівок).

Рутинний скринінг ВТЕ в пацієнтів із COVID-19 із використанням портативної доплерівської ультрасонографії нижніх кінцівок або на основі підвищеного рівня D-димеру не рекомендується.

Профілактика ВТЕ в госпіталізованих хворих на COVID-19

Після ретельної оцінки ризику кровотечі слід застосовувати універсальну стратегію рутинної тромбопрофілактики з використанням стандартних профілактичних доз НФГ або НМГ, причому препаратом першого вибору є НМГ.

Переваги НМГ порівняно з НФГ – менша кратність уведення та нижчий ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії. Також можуть бути розглянуті середні дози НМГ. Рекомендації щодо профілактики ВТЕ слід модифікувати з урахуванням екстремальних значень маси тіла, тяжкої тромбоцитопенії чи погіршення функції нирок.

Профілактика ВТЕ у хворих на COVID-19, госпіталізованих у ВІТ

Постійну тромбопрофілактику за рахунок уведення профілактичної дози НФГ або НМГ слід застосовувати після ретельної оцінки ризику кровотечі. У пацієнтів із високим ризиком також можуть розглядатися середні дози НМГ. У хворих з ожирінням необхідно розглянути можливість збільшення дози НМГ на 50%. Лікувальна доза не має розглядатись як спосіб первинної тромбопрофілактики, доки не отримано результатів рандомізованих контрольованих досліджень. Варто розглядати мультимодальну тромбопрофілактику із залученням механічних методів (пристроїв для переміжної пневматичної компресії).

Тривалість профілактики ВТЕ для госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Для тривалої тромбопрофілактики можна використовувати як НМГ, так і прямі пероральні антикоагулянти (ривароксабан або бетриксабан). Тривалість тромбопрофілактики після виписки може становити від 14 до 30 днів. Варто розглянути можливість розширеної тромбопрофілактики після виписки для всіх пацієнтів із COVID-19 із високим ризиком ВТЕ.

Лікування ВТЕ в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Слід застосовувати стандартні рекомендації для лікування пацієнтів із COVID-19 і підтвердженою ВТЕ, віддаючи перевагу НМГ у стаціонарі та прямим пероральним антикоагулянтам після виписки.

У хворих, які попередньо отримували пероральні антикоагулянти в стаціонарі, варто розглянути можливість переведення на НМГ, особливо в разі критичного стану чи використання несумісних супутніх препаратів, але з урахуванням функції нирок і кількості тромбоцитів.

Схема антикоагулянтної терапії не має змінюватися лише на основі рівня D-димеру.

Зміна режиму прийому антикоагулянтів (із профілактичної чи проміжної дози на лікувальну) може розглядатися в пацієнтів без підтвердженої ВТЕ, але з погіршенням легеневого статусу чи гострим респіраторним дистрес-синдромом.

Тривалість лікування має становити щонайменше 3 міс.

Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я

Всесвітня організація охорони здоров'я (World Health Organization, WHO) додала до своєї настанови з лікування COVID-19 спеціальний розділ, присвячений тромбопрофілактиці, в якому зазначається, що в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 нерідко з'являється коагулопатія, а також є чимало повідомлень про випадки венозної й артеріальної тромбоемболії.

WHO рекомендує проводити дорослим пацієнтам і підліткам, госпіталізованим із COVID-19, фармакологічну профілактику ВТЕ за допомогою НМГ (наприклад, еноксапарину) відповідно до місцевих і міжнародних стандартів і за відсутності протипоказань.

За наявності протипоказань можна застосовувати механічні засоби профілактики (наприклад, пристрої для переміжної пневматичної компресії). Важливо спостерігати за пацієнтами з COVID-19 щодо ознак тромбоемболії, як-от інсульт, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії чи гостра коронарна недостатність. У разі їх виявлення слід негайно проводити належні діагностичні та лікувальні процедури.

Клінічна настанова Форуму з антикоагуляції

У травні експерти Форуму з антикоагуляції (Anticoagulation Forum, ACF) оприлюднили власні настанови, де рекомендують фармакологічну профілактику ВТЕ всім госпіталізованим пацієнтам (за винятком вагітних) із підтвердженим COVID-19 або підозрою на нього незалежно від ступеня ризику ВТЕ за відсутності протипоказань.

Протипоказаннями до медикаментозної тромбопрофілактики є лише активна кровотеча чи виражена тромбоцитопенія. Рекомендована регулярна повторна оцінка щодо наявності протипоказань із призначенням фармакологічної профілактики, якщо вони минули.

Інтенсивність фармакологічної профілактики ВТЕ визначається тяжкістю захворювання. Усім госпіталізованим пацієнтам, які не перебувають у критичному стані, рекомендовано стандартні дозі. Середні дози антикоагулянтів можна розглядати для критично хворих пацієнтів (наприклад, еноксапарин 40 мг підшкірно 2 р/день, еноксапарин 0,5 мг/кг підшкірно 2 р/день, НФГ 7500 одиниць підшкірно 3 р/день або інфузія гепарину низької інтенсивності).

За можливості варто віддавати перевагу НМГ порівняно з НФГ, щоби уникнути додаткового лабораторного моніторингу.

Лише щодо пацієнтів із гострою нирковою недостатністю або КК <15-30 мл/хв рекомендується віддавати перевагу НФГ. Експерти ACF радять використовувати для **моніторингу терапії НФГ** у пацієнтів із COVID-19 оцінку анти-Ха-активності, а не активований частковий тромбопластиновий час.

Такі біомаркери, як **D-димер**, не слід використовувати для керування антикоагуляційною терапією поза межами клінічного випробування.

Періодичну пневматичну компресію рекомендовано пацієнтам із протипоказанням до фармакологічної тромбопрофілактики чи додатково до неї в критично хворих пацієнтів за відсутності протипоказань до використання обох методів.

Медикаментозну тромбопрофілактику **після виписки** рекомендується використовувати вибірково для пацієнтів із високим ризиком розвитку ВТЕ та низьким ризиком кровотечі. Якщо профілактика після виписки вважається обґрунтованою, рекомендовано використовувати бетриксабан, ривароксабан або еноксапарин. Пропонується така тривалість тромбопрофілактики, що застосовувалася в клінічних випробуваннях (еноксапарин – 6-14 днів; ривароксабан – 31-39 днів; бетриксабан – 35-42 дні).

Антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах слід розглядати за наявності ВТЕ чи значної клінічної підозри незалежно від результатів візуалізаційних методів дослідження. Перевагу варто віддавати НМГ, а не НФГ, щоби уникнути додаткового лабораторного моніторингу. Експерти ACF рекомендують мінімум 3-місячний курс терапевтичної антикоагуляції для пацієнтів із COVID-19, які точно чи ймовірно перенесли ВТЕ.

Проєкт настанови Американського товариства гематології

Американське товариство гематології (American Society of Hematology, ASH) місяць тому презентувало проєкт рекомендацій з антикоагулянтної терапії при COVID-19. На сьогодні настанова знаходиться на етапі громадського обговорення та засвідчення. У цьому документі експерти ASH відповідають на два основні запитання.

Критично хворі пацієнти з COVID-19, у яких немає підтвердженої ВТЕ чи підозри на неї: якою має бути доза антикоагулянта?

Експерти ASH пропонують віддавати перевагу профілактичним дозам антикоагулянтів у критично хворих пацієнтів із COVID-19, у яких немає підтвердженої ВТЕ чи підозри на неї (умовна рекомендація, заснована на дуже низькій достовірності даних).

Вищі дози антикоагулянтів пов'язані з більшим ризиком серйозних кровотеч, що перевищує потенційну користь. Але надалі в проєкті настанови зазначається, що індивідуальна оцінка ризику тромбозу та кровотечі є дуже важливою під час обрання інтенсивності антикоагулянтної терапії. Існують шкали для оцінки такого ризику в госпіталізованих пацієнтів, але вони не валідовані у хворих на COVID-19. Комісія визнає, що антикоагулянтна терапія високої інтенсивності може бути кращим вибором у пацієнтів, які мають високий тромботичний ризик і низький ризик кровотечі.

Наразі немає прямих високоякісних доказів порівняння різних типів антикоагулянтів у пацієнтів із COVID-19. Вибір препарату (наприклад, НМГ, НФГ тощо) може базуватися на доступності, наявних ресурсах, специфічних для пацієнта факторах (наприклад, ниркова функція, гепарин-індукована тромбоцитопенія в анамнезі, занепокоєння щодо порушення всмоктування препарату в ШКТ тощо).

Ця рекомендація не поширюється на пацієнтів, яким потрібна антикоагуляція для запобігання тромбозу екстракорпоральних контурів під час проведення екстракорпоральної мембранної оксигенації чи безперервної нирково-замісної терапії.

Тяжкі пацієнти з COVID-19, у яких немає підтвердженої ВТЕ чи підозри на неї: якою має бути доза антикоагулянта?

Експерти ASH пропонують віддавати перевагу профілактичним дозам антикоагулянтів у тяжких хворих із COVID-19, у яких немає підтвердженої ВТЕ чи підозри на неї (умовна рекомендація, заснована на дуже низькій достовірності даних).

Усі інші уточнення аналогічні тим, які стосуються критично хворих пацієнтів із COVID-19.

На сайті ASH є розділ, де розміщено найчастіші запитання щодо антикоагулянтної терапії при COVID-19, а також надано відповіді на них.

Зазначається, що всі госпіталізовані дорослі пацієнти з COVID-19 повинні отримувати фармакологічну тромбопрофілактику, при цьому перевага віддається НМГ порівняно з НФГ.

Тромбопрофілактика протипоказана лише в разі активної кровотечі, а також за кількості тромбоцитів $<25\times10^9$/л або рівня фібриногену <0,5 г/л. Аномальний рівень протромбіну чи ПТЧ не є протипоказанням до тромбопрофілактики.

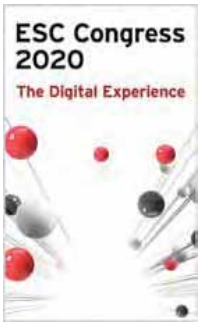
ASH пропонує розглядати **механічну тромбопрофілактику**, коли фармакологічна протипоказана.

Експерти ASH рекомендують **моніторинг маркерів коагуляції** (D-димеру, ПТЧ, фібриногену та кількості тромбоцитів). Погіршення цих параметрів може передбачати агресивнішу інтенсивну терапію та розгляд експериментального лікування. Водночас не рекомендується застосування біомаркерів для керування антикоагулянтною терапією.

Рекомендовано продовжувати профілактичну антикоагуляцію **після виписки**, для чого застосовують прямі пероральні антикоагулянти або аспірин.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Потрійна фіксована комбінація у веденні артеріальної гіпертензії: більш раннє й широке застосування



Вебінар фармацевтичної компанії Servier на віртуальному конгресі Європейського товариства кардіології (ESC), 30 серпня 2020 року

Учасників привітав модератор вебінару, **професор Костас Цюфіс (лікарня Гіппократа, м. Афіни, Греція)**, зазначивши, що нещодавні настанови ESC із ведення артеріальної гіпертензії (АГ) рекомендують уже на першому візиті призначати фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів (АГП) більшості пацієнтів з АГ.

Професор Джузеппе Мансія з Університету Мілану-Бікокка (м. Мілан, Італія) представив останні докази та клінічні рекомендації із застосування потрійних комбінацій у лікуванні АГ.

– В усіх сучасних настановах з АГ рекомендовано знижувати артеріальний тиск (АТ) до рівнів, за яких кардіоваскулярний захист і нефропротекція є максимальними. Так, **у Європейських настановах із лікування АГ 2018 року зазначено, що першою метою є зниження АТ до <140/90 мм рт. ст. у всіх пацієнтів, і, при забезпеченні доброї переносимості лікування, надалі в більшості пацієнтів значення АТ мають бути знижені до ≤130/80 мм рт. ст. (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).**

Ще кілька років тому найкращою стратегією лікування АГ вважалася покрокова терапія, що, звичайно, починалася з дієти та модифікації способу життя з подальшою монотерапією й додаванням за необхідності другого, третього та зрештою четвертого АГП. Ця стратегія здається логічною, але за її широкого використання на практиці в більшості пацієнтів АТ не контролюється належним чином, отож АГ залишається провідною причиною смерті в усьому світі.

Аналіз бази даних резидентів італійської провінції Ломбардія (n=242 594) показав, що протягом 6 років спостереження лише 24% пацієнтів приймали призначену терапію впродовж >75% днів, при цьому поганий комплаєнс асоціювався з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій. Окрім низької прихильності пацієнтів до лікування, важливою проблемою є так звана терапевтична інертність. Попри наявність міжнародних і національних рекомендацій, лікарі часто не поспішають змінювати звичні підходи до ведення АГ. Нещодавнє дослідження в Ломбардії продемонструвало, що навіть після 3 років від встановлення діагнозу на комбінованій терапії перебувають тільки 36% пацієнтів з АГ. Це далеко від рекомендованих 80-90%. Стартове призначення комбінованої терапії (≥2 АГП) дозволяє усунути чи принаймні мінімізувати ці перешкоди: через 3 роки таке лікування продовжували отримувати 78% пацієнтів. В інших дослідженнях було підтверджено, що початок терапії з фіксованої комбінації АГП значно покращує прихильність до лікування в усіх підгрупах пацієнтів. Це має велике практичне значення, оскільки в інших численних дослідженнях вищий комплаєнс чітко асоціювався зі зниженим ризиком смерті та госпіталізації через кардіоваскулярні події.

Цікавим також є те, що пацієнти, котрі почали лікування з комбінованої терапії, в довгостроковій терапії досягають кращого контролю АТ, імовірно, завдяки вищому комплаєнсу та меншій терапевтичній інертності: через 1 рік від початку лікування ймовірність контролю АТ для вільної комбінації АГП була на 34% вищою, а для фіксованої комбінації – на 53% вищою порівняно з початковою монотерапією. Крім того, стартова комбінована терапія ≥2 препаратами забезпечувала значне зниження коронарних і цереброваскулярних подій.

На підставі цих даних останні **європейські настанови впровадили нову стратегію ведення АГ, в якій першим кроком є призначення 2 АГП для більшості пацієнтів із підвищенням дози окремих компонентів за необхідності (наприклад, при ізольованій систолічній АГ). За можливості перевагу варто віддавати фіксованим комбінаціям, оскільки спрощення терапії супроводжується покращенням комплаєнсу. Другим кроком є призначення 3 АГП, також бажано у вигляді фіксованих комбінацій (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).**

Переконливі докази свідчать, що потрійна антигіпертензивна терапія забезпечує значно більше зниження АТ порівняно з лікуванням одним або двома АГП (рис. 1). Більше зниження АТ означає кращий захист від кардіоваскулярних подій. За даними великого метааналізу 2003 року, лікування 3 АГП знижує ризик розвитку інсульту на 63% порівняно із 49% для 2 препаратів і 39% для 1 лікарського засобу, ризик серцевої недостатності (СН) – на 46% проти 34% і 19% відповідно.

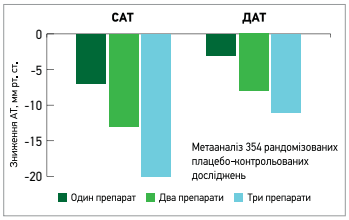


Рис. 1. Потрійна антигіпертензивна терапія забезпечує більше зниження АТ (Kjeldsen S.E., Messerli F.H., Chiang C.E., Meredith P.A. et al. Curr. Med. Resear. Opin. 2012)

Варто також навести дані ще не опублікованого метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, у якому ми порівняли частоту різноманітних негативних наслідків при застосуванні потрійної антигіпертензивної терапії та будь-якого менш інтенсивного лікування. Виявилося, що використання 3 АГП проти 2 АГП асоціюється зі значно нижчим ризиком інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), СН, а також комбінованих кінцевих точок інсульт + ІХС та інсульт + ІХС + СН. Частота побічних ефектів була дещо вищою в разі потрійної терапії, але значна гетерогенність досліджень не дозволяє вважати цей висновок надійним.

Щодо вибору препаратів для подвійної терапії сучасні настанови є доволі ліберальними: комбінації з 2 АГП можуть включати блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II – БРА) + БКК чи діуретик. Натомість для потрійної комбінації вибір препаратів є більш обмеженим: найкращою є комбінація, що містить іАПФ (або БРА), БКК і діуретик (тіазидний або тіазидоподібний). Ці препарати мають комплементарні механізми дії, високу антигіпертензивну ефективність і сприятливий профіль переносимості, захищають від субклінічних уражень органів і мають прогностичну значимість. Ефективність і безпека комбінації РААС + БКК + діуретик підтверджені у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, post hoc аналізах і метааналізах.

Приміром, **post hoc аналіз дослідження ADVANCE, в якому взяли участь понад 11 тис. пацієнтів з АГ та діабетом, показав, що комбінація 3 АГП (іАПФ периндоприл + БКК амлодипін + тіазидоподібний діуретик індапамід) порівняно з 1, 2 препаратами чи відсутністю активної терапії значно знижувала загальну смертність (Hala Yamout et al. Evidence-based triple antihypertensive therapy yields lower mortality in older patients with diabetes mellitus. Hypertension. 2014; 63: 220-221).**

Не менш важливим питанням є те, як часто ми потребуємо потрійної терапії для досягнення цільових рівнів АТ? Ще в рекомендаціях ESC/ESH 2009 року зазначалося, що контроль АТ із застосуванням 2 препаратів не може бути досягнутий «не менш ніж у 15-20% пацієнтів з АГ». Отже, визначалося, що така ситуація не є рідкісною, але точні цифри не наводилися. Відтоді в численних рандомізованих контрольованих дослідженнях було продемонстровано, що на кінець спостереження, зазвичай після 2-3 років лікування, середня кількість АГП, необхідних для досягнення цільового АТ, наближається до трьох; а це означає, що потрійної антигіпертензивної терапії потребують принаймні 30-40% пацієнтів. У майбутньому потреба в потрійній терапії й частота її використання, ймовірно, ще зростуть. Це пояснюється тим, що останні настанови з ведення АГ рекомендують нижчі цільові рівні АТ (як-от <130/80 мм рт. ст. практично для всіх пацієнтів, згідно з американськими настановами), а що нижчі цільові рівні АТ, то більшу кількість АГП необхідно призначати. Наприклад, у дослідженні SPRINT, у якому порівнювалася стандартна й інтенсивна антигіпертензивна терапія, наприкінці спостереження для досягнення цільового систолічного АТ <120 мм рт. ст. потребувалося в середньому 2,8 препарату. Отже, потрійна терапія використовуватиметься дедалі частіше. Очевидно, що сьогодні потрійну антигіпертензивну терапію отримує значно менша кількість пацієнтів, аніж потрібно, тому необхідно спрямувати зусилля на подолання терапевтичної інертності та зменшення розриву між клінічними рекомендаціями й реальною практикою.

«Від зниження артеріального тиску до захисту пацієнтів» – таку назву мала доповідь **професора Кржиштофа Наркевича з Медичного університету м. Гданська (Польща)**.

– Рекомендації ESC/ESH 2018 року, визнані на світовому рівні спеціалістами-кардіологами й лікарями загальної практики, кардинально змінили підхід до ведення АГ у напрямі більш ранньої інтенсифікації терапії шляхом призначення фіксованих комбінацій. І цьому була вагома причина: того ж року в Мюнхені на щорічному конгресі ESC було представлено дані дослідження EUROASPIRE V, які свідчили про відсутність позитивних зрушень щодо частки пацієнтів з АГ і неконтрольованим АТ: таких хворих було 50%, рівно як і в EUASPIRE IV.

Після встановлення діагнозу АГ слід намагатися здобути контроль над АТ упродовж 3 міс, і цього можна досягти, якщо дотримуватися алгоритму європейських настанов. Як зазначив професор Дж. Мансія, призначення фіксованої комбінації вже на старті лікування дозволяє швидше досягти цільових рівнів АТ. Також не варто зволікати з наступним кроком, якого потребують багато пацієнтів, а саме з призначенням 3 АГП.

Тяжкість досягнення цільових рівнів АТ зумовлена складними механізмами, залученими в його регуляцію. Наївно вважати, що 1 АГП зможе ефективно контролювати АТ. Відомо, що ключовими патогенетичними ланками АГ є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової систем, підвищення жорсткості й резистентності артерій, затримка натрію та перевантаження рідиною. Отже, ми мусимо подолати ці порушення, й у переважної більшості пацієнтів необхідно впливати принаймні на 2 або 3 механізми одночасно.

Яка ж частка пацієнтів з АГ потребує переведення з подвійної комбінації АГП на потрійну? У дослідженні ASCOT-BPLA, що продемонструвало переваги новішої терапії із застосуванням іАПФ + БКК проти комбінації β-блокатор + діуретик, додавання третього препарату, доксазозину, було необхідним у 61% хворих.

Сьогодні ми маємо ефективні інструменти для контролю АТ у пацієнтів, у яких подвійної терапії недостатньо. Дослідження PIANIST надало переконливі докази, що потрійна комбінація периндоприл/індапамід/амлодипін дозволяє значно покращити контроль АТ незалежно від того, які подвійні комбінації застосовувалися раніше (рис. 2).

У минулому ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали лише за зниженням брахіального офісного АТ. **За сучасними стандартами лікування АГ, на додаток до зниження брахіального офісного АТ слід намагатися нормалізувати центральний АТ, забезпечити 24-годинний контроль і зменшити варіабельність АТ, а також усунути механізми, що лежать в основі підвищеного кардіоваскулярного ризику.**

У веденні АГ велике значення має прихильність пацієнтів до лікування. Дослідження, проведені в умовах реальної клінічної практики, показали, що з кожним додатковим окремо призначеним АГП частка хворих, які не дотримуються схеми терапії, зростає на 77-85%. **Найгіршою є ситуація, коли пацієнти змушені приймати окремі препарати в різний час доби. Цікаво, що вечірній прийом ліків асоціюється з гіршим комплаєнсом порівняно з ранішнім. Отже, загалом пацієнти віддають перевагу прийому 1 таблетки вранці, що з часом стає звичкою та складовою повсякденного життя.**

Загалом фіксовані комбінації мають низку беззаперечних переваг у веденні АГ, як-от одночасний вплив на декілька механізмів розвитку АГ, відповідність сучасним клінічним настановам, підвищення прихильності пацієнтів до лікування, а також значно кращий контроль АТ порівняно з монотерапією у високих дозах. Фіксовані комбінації, певно, будуть стандартом лікування АГ протягом багатьох наступних років.

Окрім власне зниження АТ, кінцевим завданням антигіпертензивної терапії є захист від кардіоваскулярних подій. У цьому контексті **ідеальний АГП – основа фіксованої**

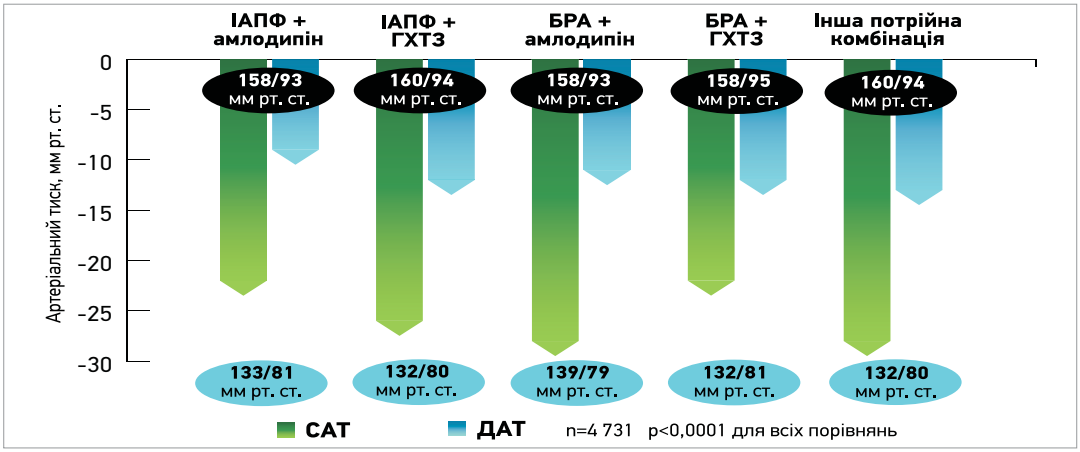


Рис. 2. Ефект потрійної фіксованої комбінації периндоприл/індапамід/амлодипін не залежить від попередньої терапії (Tóth K. et al., 2014)

комбінації – має надавати користь у різних клінічних ситуаціях і в різних вікових групах пацієнтів, добре поєднуватися з препаратами інших класів, бути доступним у подвійних і потрійних комбінаціях, а найголовніше – мати доказову базу стосовно протекторних властивостей. Усім цим вимогам якнайкраще відповідає периндоприл, який є найбільш вивченим іАПФ і характеризується додатковими перевагами стосовно зменшення захворюваності та смертності поза зниженням АТ. Крім пацієнтів з АГ (наприклад, дослідження ASCOT), цей препарат продемонстрував чудові результати у хворих на стабільну ІХС (EUROPA), пацієнтів із діабетом (ADVANCE), діастолічною СН (PEP-CHF), хворих після інсульту (PROGRESS) та інфаркту міокарда (PREAMI). Отже, периндоприл дозволяє отримати переваги в лікуванні пацієнта на всьому кардіоваскулярному континуумі – від наявності факторів ризику до кінцевих стадій ураження органів-мішеней.

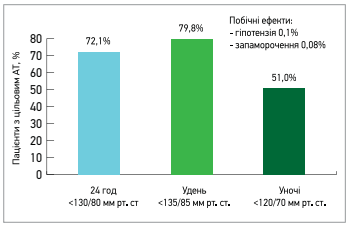


Рис. 3. Дослідження PIANIST: антигіпертензивна ефективність і безпека потрійної фіксованої комбінації периндоприл/індапамід/амлодипін (Tóth K. et al., 2014)

Метааналіз досліджень блокаторів РААС показав, що іАПФ, але не БРА, значно знижують загальну смертність у різних популяціях пацієнтів. Примітно, що ці докази ґрунтуються переважно на дослідженнях із периндоприлом. В іншому метааналізі було продемонстровано, що периндоприл асоціюється з нижчою кардіоваскулярною смертністю порівняно з іншими іАПФ.

Окрім периндоприлу, що має дуже потужну доказову базу стосовно кардіоваскулярної протекції, в обговорювану потрійну комбінацію входять амлодипін й індапамід. Останній є тіазидоподібним діуретиком із низкою переваг порівняно з гідрохлортіазидом, як-от менші втрати калію із сечею, нейтральний вплив на метаболічні параметри (глюкозу, ліпіди) та збереження ниркової функції. Переконливим аргументом на користь ширшого застосування тіазидоподібних діуретиків замість тіазидів є останні настанови Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) (2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines).

Висока прихильність пацієнта до лікування можлива лише в тому випадку, коли його лікар упевнений у своїх призначеннях. Основні побоювання лікарів при використанні потрійних фіксованих комбінацій АГП стосуються меншої гнучкості дозування, надто потужного антигіпертензивного ефекту та, відповідно, розвитку побічних ефектів. **Слід зазначити, що фіксована комбінація периндоприлу аргінін/індапамід/амлодипін доступна в 4 варіантах із різними дозами кожного компонента, що дозволяє призначати індивідуалізоване лікування.** На початку лікування максимальна концентрація в плазмі та, відповідно, антигіпертензивний ефект компонентів досягаються в різні проміжки часу, що зменшує ризик гіпотензії; через декілька днів або тижнів після досягнення рівноважного стану фармакокінетичні профілі препаратів згладжуються й рівень АТ стабілізується. В ефективності та добрій переносимості поєднаного прийому периндоприлу, амлодипіну й індапаміду лікарі можуть бути впевнені: за результатами дослідження PIANIST, ця комбінація забезпечує високі показники контролю АТ і характеризується оптимальною переносимістю (рис. 3).

Під час дискусії **професор К. Цюфіс** запропонував обговорити питання застосування комбінованої терапії АГ у клінічній практиці.

Настанови ESC/ESH 2018 року та настанови Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) 2020 року наполягають на використанні фіксованих комбінацій. На підставі вашого досвіду, опишіть, будь ласка, клінічний портрет пацієнта, в якого варто віддати перевагу фіксованій комбінації периндоприл + амлодипін + індапамід* замість потрійних комбінацій з іншим БКК або діуретиком.

К. Наркевич: На мою думку, ця комбінація має найбільшу доказову базу щодо кардіоваскулярної протекції. Її привабливість полягає ще й у тому, що багато пацієнтів розпочинають лікування з подвійних комбінацій периндоприлу з амлодипіном або індапамідом, і значна частка цих хворих у певний момент потребує інтенсифікації терапії. Отже, першим показанням до призначення потрійної комбінації периндоприл + амлодипін + індапамід є неконтрольований АТ на тлі 2 АГ препаратів, які дуже легко перевести в потрійну фіксовану комбінацію. Крім того, багато хворих на АГ також мають ІХС, за котрої іАПФ мають переваги над БРА в кардіопротекції, тому ця популяція також отримає користь від зазначеної потрійної комбінації, особливо як порівняти з іншими комбінаціями на основі БРА.

К. Цюфіс: Поза сумнівом, індапамід – тіазидоподібний діуретик з унікальними характеристиками, що дуже добре переноситься в різних клінічних ситуаціях, і це важливо враховувати під час вибору комбінації АГП. Периндоприл + амлодипін + індапамід – єдина потрійна фіксована комбінація, що містить індапамід. У всіх інших фіксованих комбінаціях як діуретик використовується гідрохлортіазид, його недоліки порівняно з тіазидоподібними діуретиками добре відомі.

Дж. Мансія: Вважаю за необхідне додати, що вибір на користь індапаміду обґрунтований великою кількістю рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, серед яких дослідження Syst-China, котрі продемонстрували протекторні властивості зазначеного препарату. Зрештою, в цьому й полягає мета лікування – захистити наших пацієнтів [від кардіоваскулярних подій].

На підставі вашого досвіду, в яких клінічних ситуаціях АГП варто призначити у вигляді вільних комбінацій?

К. Наркевич: На мій погляд, єдиним винятком, коли призначення вільних комбінацій може бути доцільнішим, є гострі стани, скажімо, після інфаркту міокарда, інсульту чи погіршення СН. Протягом перших тижнів або місяців застосовування окремих препаратів може надати певну гнучкість, але надалі, після відновлення, довготривала профілактична терапія потребує надійного контролю АТ, і безумовна перевага належить фіксованим комбінаціям. Мабуть, тільки в деяких пацієнтів із СН можна продовжити застосовувати діуретик як окремий препарат.

Дж. Мансія: Варто ще раз наголосити на такій важливій перевазі фіксованих комбінацій, як покращення комплаєнсу. Можна було би подумати, якщо пацієнт уже приймає 10 препаратів, то додавання ще одного нічого не змінить, але це не так. Існують докази, що навіть у хворих, які отримують багато препаратів, зменшення їх кількості значно підвищує прихильність до лікування.

Підсумки вебінару підбив **професор К. Цюфіс.** Він зазначив, що потрійна комбінація периндоприлу аргінін/амлодипін/індапамід є обґрунтованим вибором як другий крок ведення АГ у значної частки пацієнтів; для досягнення цільових рівнів АТ потрійної терапії потребує принаймні третина хворих. Потрійна комбінована терапія є безпечною й ефективною стратегією ведення АГ, яка важко піддається лікуванню. Зрештою, потрійна терапія у вигляді фіксованої комбінації виправдовує сподівання лікаря та пацієнта, коли одна таблетка забезпечує контроль АТ і надійний захист від кардіоваскулярних ускладнень.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Запис вебінару можна переглянути у відеоархіві ESC 2020 за посиланням:
https://programme.escardio.org/ESC2020/Live-Sessions/31259-triple-single-pill-combination-in-the-management-of-hypertension-earlier-and-broader-us

** В Україні оригінальна комбінація периндоприлу аргінін/індапамід/амлодипін зареєстрована під торговою назвою Трипліксам®: р/п № UA/13929/01/02, № UA13931/01/02, № UA13930/01/01, № UA13929/01/01. Наказ МОЗ України від 17.08.2020 № 1896.*

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат

Працює на результат

- Надійний контроль АТ[1]
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС[1, 3]
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН[2]
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН[1, 2, 4]

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастоли. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

RUS-CIS / КОНКО / 0219/0023

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості

Симпатичний овердрайв як глобальна проблема серцево-судинних захворювань

22-25 вересня відбувся XXI Національний конгрес кардіологів, який включав низку науково-практичних симпозіумів, присвячених окремим аспектам кардіології. Хоча захід відбувався в онлайн-режимі, він традиційно охоплював широкий спектр кардіологічних, споріднених і коморбідних патологічних станів і зацікавив слухачів усіх відповідних профілів: від сімейних лікарів до інтервенційних кардіологів. Неабияку популярність серед учасників конгресу мав сателітний симпозіум компанії «Асіно», присвячений ролі симпатичної гіперактивації в розвитку та прогресуванні кардіоваскулярної патології.

На початку своєї доповіді **завідувач відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Юрій Миколайович Сіренко** звернув увагу на значні показники смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Україні, що залишаються одними з найвищих у Європі та світі. Відомими факторами ризику ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія й інші метаболічні порушення (гіперглікемія, підвищення рівня сечової кислоти), малорухливий спосіб життя, харчові звички з надмірним уживанням тваринних жирів тощо. Проте це далеко не всі фактори серцево-судинного ризику. Сьогодні відомо, що на серцево-судинну захворюваність і смертність значною мірою впливає стан симпатичної нервової системи (СНС).

Симпатичний овердрайв – це та ситуація, коли СНС, яка є регулятором багатьох метаболічних реакцій в організмі, тривалий час працює в режимі перенавантаження. Підвищена активність СНС зумовлює підвищення в'язкості крові, збільшення судинного тонусу, зміни в структурі судинної стінки та здатність судин до вазодилатації, зміни в роботі серця, зокрема здатність його повноцінного розслаблення в період діастоли (діастолічна дисфункція), зростання показників артеріального тиску (АТ), збільшення інсулінорезистентності, підвищення апетиту тощо.

Описані зміни спричиняють прогресування атеросклерозу, порушення функції серця та збільшують частоту аритмій. Тривала симпатикотонія є однією з поширених причин раптової смерті.

До факторів, які зумовлюють значне підвищення симпатичного тонусу, належать куріння, надмірна маса тіла й ожиріння (особливо за центральним типом), цукровий діабет 2 типу (гіперінсулінемія зумовлює стимуляцію синтезу норадреналіну та стимуляцію симпатоадреналової системи), психологічний стрес. В умовах пандемії COVID-19 вагомими факторами симпатичної активації можуть бути тривала самоізоляція з позбавленням звичних соціальних контактів і страх зараження коронавірусом.

Симпатичний овердрайв й опосередковане ним підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) тісно пов'язані з рівнем смертності від ССЗ. На сьогодні ЧСС вважається інтегральним показником, який чітко корелює з кардіоваскулярною смертністю.

За даними Фрамінгемського дослідження (довготривале проспективне випробування ССЗ), пацієнти з АГ і високою ЧСС (>84 уд./хв) мали вдвічі більший ризик розвитку серцево-судинних ускладнень порівняно з хворими на АГ із нормальними показниками ЧСС, серцево-судинної й загальної смертності.

У пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) ЧСС >70 уд./хв асоціювалася зі збільшенням ризику виникнення серцево-судинних ускладнень на 40%.

У дослідженні MESA зростання ЧСС асоціювалося зі збільшенням ризику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою систолічною функцією серця.

Корегувати ЧСС можна за допомогою недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем), β-адреноблокаторів без внутрішньої симпатоміметичної активності, інгібіторів I_f-каналів (івабрадин). Із цього переліку препаратів найефективнішими в зниженні гіперсимпатикотонії та пов'язаної з нею ЧСС є β-адреноблокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності, про що свідчать дані клінічних досліджень. Саме цей клас препаратів (завдяки можливості впливати на досить велику кількість факторів серцево-судинного континууму) здатен ефективно пригнічувати прогресування ІХС і знижувати ризик серцево-судинних ускладнень у таких пацієнтів.

Науковий керівник відділу аритмій серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Олег Сергійович Сичов звернув увагу, що симпатична гіперактивація запускає низку патогенетичних процесів, які спричиняють розвиток серцево-судинних ускладнень. Так, тривала симпатикотонія зменшує резервні можливості міокарда, знижує скоротливість кардіоміоцитів і коронарний кровоток, спричиняє електролітні порушення, активацію цитокінів і прогресивне ремоделювання міокарда. Вазоконстрикція, що з'являється при цьому, знижує адаптивні можливості на фізичні навантаження, збільшує ризик дисфункції міокарда та серцевої недостатності, ішемії й аритмій, зокрема раптової аритмічної смерті.

Про зв'язок зростання ЧСС із несприятливими серцево-судинними наслідками відомо досить давно. Так, у 1996 р. Е. Копі та співавт. довели, що середнє значення інтервалу RR <700 мс (ЧСС >85 уд./хв) є незалежним предиктором розвитку раптової серцевої смерті, при цьому діагностична цінність цього показника перевищувала такий критерій, як середнє значення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Проспективне дослідження 7079 чоловіків віком 42-53 роки, за якими спостерігали в середньому протягом 23 років, продемонструвало зростання ризику раптової смерті в міру збільшення середніх показників ЧСС у стані спокою. Так, у групі пацієнтів із ЧСС >75 уд./хв ризик раптової смерті виявився в 3,8 раза вищим порівняно з квінтилем найменшої ЧСС (Jouven X. et al., 2001). У групі осіб із ЧСС >75 уд./хв спостерігалося також зростання показників загальної смертності, частоти інфаркту міокарда (ІМ) із летальними наслідками та смерті від ССЗ, але це підвищення не було настільки вираженим (приблизно вдвічі вище відповідних показників у групі осіб із ЧСС до 60 уд./хв).

β-адреноблокатори є основними препаратами для лікування ІХС, зменшення гіпертрофії лівого шлуночка, запобігання ІМ, аритмій, дилатації та ремоделювання лівого шлуночка, розвитку ХСН, серцево-судинної смертності, в т. ч. раптової смерті.

Зокрема, в рекомендаціях Європейської асоціації серцевого ритму β-адреноблокатори є препаратами першої лінії в лікуванні безсимптомних аритмій.

Згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019), β-адреноблокатори мають вагоміше значення в лікуванні суправентрикулярних аритмій. Зокрема, вони показані як невідкладна терапія тахікардій із вузькими комплексами QRS (рівень доказовості – IIa). Також β-адреноблокатори є препаратами першого вибору в пацієнтів із суправентрикулярними тахікардіями, котрі відмовляються від проведення радіочастотної абляції (чи в разі неефективності цієї процедури).

У цьогорічних Європейських рекомендаціях із фібриляції передсердь зазначено, що β-адреноблокатори є препаратами першої лінії для всіх пацієнтів із фібриляцією передсердь незалежно від ФВ, при цьому селективні β-адреноблокатори вперше показані як препарати першої лінії для контролю ритму у вагітних (клас рекомендацій – IA).

Наразі немає альтернативи селективним β-адреноблокаторам у пацієнтів із подовженим інтервалом QT; вони є золотим стандартом терапії для запобігання раптовій смерті в цієї категорії хворих.

На сьогодні бісопролол – єдиний селективний β-адреноблокатор, із використанням якого був проведений окремий метааналіз. До нього увійшли два масштабні випробування – CIBIS I та CIBIS II із сумарною кількістю 3288 пацієнтів.

Для дослідження CIBIS I відібрали 641 пацієнта з ХСН із III-IV функціональним класом (ФК) за NYHA, котрим протягом 4 років призначали бісопролол у малих і середніх дозах (1,25-5 мг) додатково до стандартної терапії комбінацією діуретик + інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Було продемонстровано хорошу переносимість бісопрололу, достовірне зниження смертності та госпіталізації з приводу ХСН порівняно з групою стандартної терапії.

До випробування CIBIS II залучили 2647 пацієнтів із III-IV ФК та стабільною ХСН із ФВ ЛШ ≤35%, які отримували діуретики й ІАПФ. Бісопролол титрували до максимально переносимої дози. Цільова доза становила 10 мг/добу, котрої досягли 43% хворих. Випробування було заплановано на 2 роки, але припинено раніше (через 1,3 року після другого проміжного аналізу), оскільки смертність від усіх причин у групі бісопрололу була значно нижчою, ніж у групі плацебо. Дослідження також довело хорошу переносимість бісопрололу.

Загалом у випробуванні CIBIS II у пацієнтів, які отримували бісопролол, виявлено статистично значимі:

- зниження смертності від усіх причин на 34% (незалежно від етіології) (p<0,0001);
- зниження раптової смерті на 44% (p=0,0011);
- зниження госпіталізації з усіх причин на 20% (p=0,0006);
- зниження госпіталізації у зв'язку з прогресуванням серцевої недостатності на 36% (p<0,0001).

За даними метааналізу двох досліджень, бісопролол статистично значимо знижував загальну смертність (ВР 0,71), смертність від ССЗ (ВР 0,72); показники раптової смерті (ВР 0,63), госпіталізації (ВР 0,85).

Сьогодні в настановах ESC (2015) щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та запобігання раптовій серцевій смертності β-адреноблокатори віднесено до препаратів першої лінії. Також β-адреноблокатори рекомендовані як вторинна профілактика раптової смерті.

Професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева зазначила, що більшість негативних ефектів гіперактивації СНС так або інакше пов'язані саме зі стимуляцією β_1-адренорецепторів. Зокрема, стимуляція β_1-адренорецепторів у нирках зумовлює активацію симпатоадреналової системи, підвищує АТ і ЧСС, спричиняє розвиток ішемії міокарда; стимуляція β_1-адренорецепторів у серці також спричиняє зростання ЧСС.

Вплив високої ЧСС на смертність у загальній популяції оцінювався в різних підгрупах населення Франції залежно від віку, статі та рівня АТ. У дослідженні взяли участь 19 386 пацієнтів віком від 40 до 69 років. Виявилося, що в популяції людей молодого віку (молодих чоловіків віком до 55 років) збільшення ЧСС супроводжувалося підвищенням як смертності від усіх причин, так і ризику ССЗ, зокрема ІХС. Отже, підвищена ЧСС є незалежним прогностичним фактором смерті від ССЗ у чоловіків молодого віку.

Сьогодні в рекомендаціях ESC/ESH виділено ЧСС >80 уд./хв як окремий фактор, який впливає на серцево-судинний ризик у пацієнтів з АГ і свідчить про гіперактивацію СНС. Звичайно, корекція ЧСС у хворих на АГ не є первинною метою лікування, але має важливе значення щодо віддаленого прогнозу кардіоваскулярних подій.

Під час рандомізованого подвійного сліпого дослідження ADLIB у пацієнтів молодого/середнього віку (28-55 років) із підвищеним діастолічним АТ бісопролол виявився найефективнішим порівняно з α-адреноблокатором, доксазозином, блокатором кальцієвих каналів, амлодипіном, ІАПФ, лізиноприлом і діуретиком при застосуванні протягом 6 тиж.

Отже, селективна блокада бісопрололом β_1-адренорецепторів не тільки сприяє захисту від несприятливих серцево-судинних подій, а й дає змогу досягти контролю АТ. Сьогодні блокатори β-адренорецепторів можуть призначатися для контролю АГ, але вони особливо показані в певних групах пацієнтів з АГ.

Згідно з рекомендаціями ESC/ESH, блокатори β-адренорецепторів показані для контролю АГ в осіб з ІХС, ХСН (особливо при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ), хворих, які перенесли ІМ, пацієнтів із фібриляцією передсердь, вагітних.

Продовження на стор. 50.

Симпатичний овердрайв як глобальна проблема серцево-судинних захворювань

Продовження. Початок на стор. 49.

В осіб з ІХС зниження ЧСС сприяє збільшенню періоду діастоли та покращенню кровопостачання міокарда (оскільки коронарний кровоток відбувається саме в діастолу), тому призначення β-адреноблокаторів у таких пацієнтів мало би виявити свої переваги.

Це припущення підтвердили результати проспективного багатоцентрового дослідження CORONOR, для участі в якому послідовно відібрали 4149 амбулаторних пацієнтів із документованою стабільною ІХС (попереднім ІМ або реваскуляризацією понад 1 рік тому та/або обструкцією ≥50% принаймні однієї коронарної артерії). Було показано, що застосування β-адреноблокаторів у цієї групи хворих супроводжувалося зниженням ризику смерті від ССЗ на 57% протягом 2 років. У пацієнтів після гострого ІМ, яким провели коронарну реваскуляризацію, β-адреноблокатори статистично значимо знижували частоту основних несприятливих серцево-судинних результатів і смертність протягом 6 міс, причому найбільшу перевагу відзначено у хворих зі зниженою ФВ ЛШ або ураженням кількох коронарних судин, тобто в дослідженні CORONOR був продемонстрований позитивний прогнозомодулюючий ефект β-адреноблокаторів у пацієнтів з ІХС.

У випробуванні TIBBS вивчали антиангінальну ефективність бісопрололу (оригінальний препарат Конкор®) і ніфедипіну, до котрого залучили пацієнтів із доведеною тяжкою чи помірною ішемією міокарда, крім осіб з абсолютними показаннями до реваскуляризації (ураження стовбура лівої коронарної артерії чи низька ФВ ЛШ). Через 4 тиж від початку лікування в пацієнтів, які приймали бісопролол дозою 10 мг/добу, кількість нападів стенокардії та транзиторних ішемічних епізодів (за даними дводобового моніторування ЕКГ) зменшилася більш ніж удвічі (з 8,1±0,6 до 3,2±0,4 випадку). На тлі терапії цим препаратом у 52,5% хворих епізоди ішемії було усунуто повністю; і, що найважливіше, на 68% знизилася кількість ранкових піків епізодів ішемії (в період із 08:00 до 08:59). Бісопролол (порівняно з ніфедипіном) забезпечував покращення виживаності надалі та чинив сприятливіший вплив на перебіг ІХС (зниження частоти ІМ, госпіталізацій у зв'язку з нестабільною стенокардією).

У рекомендаціях ESC (2019) із лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом β-адреноблокатори розглядають як препарати першої лінії в стратегії антиангінальної / антиішемічної терапії (рівень доказовості – ІА), крім клінічних ситуацій із вираженою брадикардією (<50 уд./хв).

Відповідно до рекомендацій ESC із лікування СН (2016), медикаментозну терапію хворим на симптоматичну ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (II-IV ФК за NYHA) слід розпочинати з β-адреноблокатора, приєднуючи до нього додатково ІАПФ; або спочатку починати з ІАПФ, додаючи згодом β-адреноблокатор (клас і рівень доказовості – ІА). Отже, необхідно титрувати ІАПФ додатково до β-адреноблокаторів або до ІАПФ, титруючи, додати β-адреноблокатор.

Щоби правильно обрати лікувальну тактику, слід розуміти, що на ранній стадії ХСН основна причина смерті хворих – раптова кардіальна смерть, пов'язана з активацією СНС на початку захворювання й подальшим розвитком летальних аритмій. Саме тому велика частина хворих не доживає до розгорнутої картини ХСН, тобто тяжчої її стадії – III-IV ФК за класифікацією NYHA. Якщо пацієнт переживає ранню стадію ХСН, ризик раптової смерті дещо знижується (хоча й зберігається досить високим), а ймовірність померти від прогресування ХСН зростає.

У процесі розвитку ХСН СНС активується раніше, ніж ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС); саме β-адреноблокатори ефективніше знижують концентрацію норадреналіну, ніж ІАПФ, вони також здатні знижувати активність РААС. Додавання ІАПФ дає змогу ефективніше знижувати концентрацію ангіотензину II у хворих на ХСН, які вже отримують терапію β-адреноблокатором.

Чи має значення черговість призначення β-адреноблокатора й ІАПФ? Відповідь на це запитання отримано за результатами дослідження CIBIS III, в якому взяли участь 1010 пацієнтів віком >65 років із ХСН легкого та помірного ступенів тяжкості (II або III ФК за NYHA) із ФВ ЛШ <35% і стабільним перебігом захворювання протягом >7 днів. Під час випробування порівнювалася стартова терапія ІАПФ (еналаприл) із подальшим додаванням бісопрололу (Конкор®) і стартова терапія Конкором із подальшим додаванням еналаприлу. У разі початку лікування Конкором уже через півроку простежувалося зниження ризику смерті на 28% порівняно з терапією, що стартувала з еналаприлу. Ця перевага зберігалася й надалі, причому її вираженість навіть зростала: через 1 рік спостереження в групі хворих, які почали лікування з препарату Конкор®, ризик смерті був на 46% меншим (Krum H. et al., 2011). Пояснити це явище можна саме контролем симпатичного овердрайву за допомогою β-адреноблокатора.

У цьому дослідженні також було продемонстровано, що бісопролол не впливає на рівні глюкози крові й гемоглобіну під час тривалого прийому та є безпечним у хворих на цукровий діабет.

Висновки

Висока ЧСС є одним із важливих проявів гіперсимпатикотонії й асоціюється з погіршенням ефективності лікування пацієнтів із низкою ССЗ (ІХС, АГ, ХСН тощо) та зростанням кардіоваскулярної смертності. Завдяки здатності впливати на множинні механізми серцево-судинного континууму β-адреноблокатори є препаратами вибору при лікуванні пацієнтів із зазначеною патологією. Призначаючи терапію, перевагу варто віддавати сучасним представникам цього класу препаратів, яким є бісопролол.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

UA-CONC-PUB-112020-033

НОВИНИ МОЗ

Із 26 листопада кожен українець через контакт-центр МОЗ зможе викликати мобільну бригаду

Всеукраїнський контакт-центр Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з протидії поширенню COVID-19 розширює спектр послуг. Зокрема, 26 листопада в тестовому режимі буде додано функцію залишення запиту на виїзд мобільної бригади.

«Ми надаємо громадянам можливість залишити запит на виїзд мобільної бригади в тестовому режимі. Надалі це здійснюватиметься на постійній основі», – повідомив під час щоденного онлайн-брифінгу міністр охорони здоров'я Максим Степанов.

За його словами, для цього було проведено масштабну роботу, що передбачала контактування з усіма закладами охорони здоров'я в країні. Зокрема, заклади визначили відповідальних осіб, яким швидко можна передати запит на виклик мобільної бригади. Крім того, найближчим часом через контакт-центр планується запустити можливість консультації із сімейними лікарями.

«Через велике навантаження на сімейних лікарів ми почали новий набір лікарів, які зможуть надавати консультації через контакт-центр. Сподіваюся, що незабаром ми завершимо підготовчий етап, і будь-яка людина зможе отримувати таким чином консультацію сімейного лікаря», – зазначив М. Степанов.

Водночас міністр нагадав про необхідність дотримуватися всіх правил протиепідемічної безпеки та карантинних заходів, запроваджених у країні.

Нагадаємо: 2 листопада розпочав роботу всеукраїнський контакт-центр МОЗ із протидії коронавірусній хворобі. Тепер, щоб отримати вичерпну інформацію, котра стосується лікування та діагностики COVID-19, варто лише зателефонувати за номером 0-800-60-20-19.

Затверджено план заходів щодо реалізації Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2020-2023 роки

Кабінет Міністрів України затвердив план заходів щодо реалізації Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню на 2020-2023 роки. Реалізація заходів дасть змогу досягти цільових показників із підвищення ефективності лікування туберкульозу, зменшення смертності та подолання епідемії туберкульозу в Україні. План заходів визначає чіткі та конкретні завдання на виконання стратегії, індикатори їх реалізації та відповідальних виконавців.

«Особливу увагу приділено питанню реабілітації та соціального супроводу хворих на туберкульоз. Зокрема, передбачається напрацювання дієвого механізму залучення місцевих служб соціального захисту населення, неурядових організацій і центрів зайнятості. Ми вважаємо, що підхід до соціальної підтримки та медичної реабілітації хворого на туберкульоз має відбуватися відповідно до індивідуальних потреб цього хворого», – зазначив заступник міністра охорони здоров'я, Головний державний санітарний лікар України Віктор Ляшко.

За його словами, серед першочергових кроків на 2021 рік визначено:

- забезпечення безперервності лікування та діагностики туберкульозу в умовах реагування на виклики, пов'язані з коронавірусною хворобою (COVID-19);
- створення системи єдиних регіональних фтизіопульмонологічних центрів та обладнаних усім необхідним кабінетів районних фтизіатрів із доступом до комп'ютерної томографії та новітніх методів діагностики;
- забезпечення відповідності матеріально-технічної бази регіональних фтизіопульмонологічних центрів вимогам стандарту з інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, котрі надають допомогу хворим на туберкульоз.

У МОЗ розробляють механізм відшкодування вартості медичних виробів хворим на цукровий діабет

Під головуванням першого заступника міністра охорони здоров'я України Ірини Садов'як було проведено нараду щодо запровадження пілотного проєкту державного регулювання цін на медичні вироби для хворих на цукровий діабет і відшкодування їхньої вартості. У заході взяли участь експерти МОЗ України за напрямами «Ендокринологія. Дитяча ендокринологія», представники МОЗ України, НАМН України, Національної служби здоров'я України, Держлікслужби, громадських організацій.

За результатами наради І. Садов'як, зокрема, повідомила: «Проєктом передбачається прийняття нових технічних регламентів, які регулюватимуть якість медичних виробів; запровадження декларування оптово-відпускних цін на медичні вироби; встановлення граничних рівнів націнок на медичні вироби й оновлення протоколів лікування хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів. Ці питання будуть враховані при розробленні проєкту постанови Кабінету Міністрів України «Деякі питання пільгового забезпечення хворих на цукровий діабет медичними виробами».

Учасники заходу зазначили, що нині в Україні діють уніфіковані протоколи первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 та 2 типів зразка 2012 та 2014 років. Протоколи передбачають чотириразові щоденні дослідження рівня глюкози в крові для хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів, які отримують інсулінотерапію, та щоденне одноразове дослідження рівня глюкози в крові для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, котрі не отримують інсулінотерапії. Експерт МОЗ зі спеціальності «Ендокринологія. Дитяча ендокринологія» Наталія Зелінська наголосила, що, за рекомендаціями ВООЗ, хворі на цукровий діабет 1 та 2 типів мають забезпечуватися діагностичними медичними виробами для 6-8 щоденних досліджень рівня глюкози в крові.

Згідно з даними ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», наразі в Україні зареєстровано понад 1,3 млн хворих на цукровий діабет, невпинно зростає кількість недіагностованих випадків захворювання та преддіабету. Особливого значення проблема цукрового діабету набуває в період пандемії COVID-19, оскільки хворі на діабет належать до групи ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби.

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

Зазирнемо в майбутнє кардіології: огляд новин 69-ї наукової сесії AHA

14-16 листопада відбулася щорічна наукова сесія Американської асоціації серця (American Heart Association, AHA) – один із найбільших кардіологічних форумів світу. З огляду на пандемію COVID-19 цьогорічний захід (як і більшість схожих) відбувся у форматі онлайн. Ми пропонуємо ознайомитися нашим читачам із деякими цікавими дослідженнями, що були представлені на AHA-2020 і можуть уже в найближчому майбутньому суттєво змінити клінічну практику.

TIPS-3: поліпіл є високоефективним у первинній серцево-судинній профілактиці

Для ефективної профілактики серцево-судинних ускладнень пацієнтам із підвищеним ризиком має бути призначено відразу кілька препаратів, щонайменше ацетилсаліцилову кислоту, блокатор ренін-ангіотензинової системи (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатор рецепторів ангіотензину) та статин. Якщо артеріальну гіпертензію (АГ) не вдається контролювати одним препаратом або якщо хворий має цукровий діабет (ЦД), кількість призначених ліків зростає ще більше. Не дивно, що в таких випадках з'являється проблема з прихильністю пацієнтів до лікування. Саме тому концепція поліпілу (полікапсули), що являє собою фіксовану комбінацію трьох і більше препаратів, викликає значний інтерес у клініцистів.

На віртуальній зустрічі AHA-2020 було представлено результати дослідження TIPS-3, під час якого вивчали ефективність поліпілу, що містить чотири препарати для зниження артеріального тиску (АТ) і рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ): 40 мг симвастатину, 100 мг атенололу, 25 мг гідрохлортіазиду та 10 мг раміприлу. Препарат призначено для прийому лише 1 р/добу.

До випробування TIPS-3 було залучено 5713 учасників із проміжним серцево-судинним ризиком (розрахунковий ризик кардіоваскулярних подій – 1,8% на рік). Понад 80% пацієнтів мали АГ, майже 40% – ЦД або підвищення глікемії натще. Учасників випадково розподілили для застосування поліпілу чи плацебо, а згодом кожну групу додатково рандомізували для отримання 75 мг аспірину чи відповідного плацебо. Усім пацієнтам було надано поради щодо модифікації способу життя. Медіана спостереження становила 4,6 року.

Як довели результати дослідження TIPS-3, порівняно з плацебо поліпіл зменшив частоту настання серйозних несприятливих серцево-судинних подій на 21%, а поліпіл із додаванням аспірину – на 31%.

Цікаво, що різниці стосовно частоти шлунково-кишкових кровотеч між групами, котрі приймали аспірин або відповідне плацебо, в дослідженні TIPS-3 не було. Автори пояснюють це двома факторами. По-перше, з випробування були виключені особи з кровотечами в анамнезі чи симптомами з боку шлунково-кишкового тракту. По-друге, доза аспірину була нижчою, ніж в інших дослідженнях із первинної профілактики.

«Якби половина людей із тих, кому показана первинна серцево-судинна профілактика, приймали поліпіл та аспірин, можна було би щороку уникнути 3-5 млн серцево-судинних подій у світі», – стверджує головний дослідник TIPS-3 професор Salim Yusuf.

Емпагліфлозин посилює доказову базу при серцевій недостатності

Раніше в масштабних випробуваннях EMPEROR-Reduced і DAPA-HF було продемонстровано, що інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (НЗКТГ-2) зменшують ризик госпіталізації щодо серцевої недостатності (СН) і серцево-судинну смертність. Серед потенційних механізмів такого ефекту експерти називали зворотне ремоделювання лівого шлуночка, в т. ч. зменшення його об'ємів. Результати двох незалежних рандомізованих контрольованих досліджень, які було представлено на зустрічі AHA-2020, підтверджують цю теорію.

У випробуванні SUGAR-DM-HF брали участь пацієнти із СН зі зниженою фракцію викиду лівого шлуночка (СНзнФВ) та ЦД 2 типу, а в дослідженні EMPA-TROPISM – хворі із СНзнФВ без діабету. Обидва випробування довели, що лікування інгібітором НЗКТГ-2 емпагліфлозином зумовлює достовірне зниження систолічного та діастолічного об'ємів лівого шлуночка.

Незважаючи на оптимістичні дані великих клінічних досліджень, чимало лікарів не наважуються виписувати препарати, механізму дії котрих вони не розуміють.

«Результати цих нових випробувань допоможуть клініцистам почуватися комфортніше, призначаючи інгібітори НЗКТГ-2 пацієнтам із СНзнФВ», – зазначив один із дослідників G. Santos-Gallego.

Надалі ще необхідно буде визначити, як саме ці препарати сприяють зворотному ремоделюванню лівого шлуночка. Серед потенційних механізмів цього феномена експерти зазначають зменшення навантаження на серце, покращення метаболізму міокарда, зниження окисного стресу та запалення.

GALACTIC-HF: новий міотропний препарат демонструє незначну перевагу при СН

Омекамтив мекарбіл (ОМ) – представник нового класу міотропних препаратів (селективних активаторів серцевого міозину), що розроблені для покращення серцевої діяльності при СН. На віртуальній зустрічі AHA-2020 було презентовано результати масштабного дослідження GALACTIC-HF, присвяченого вивченню ефективності та безпеки ОМ при СНзнФВ.

У випробуванні взяли участь 8256 пацієнтів із хронічною симптомною СН, функціональним класом II-IV за NYHA, фракцією викиду лівого шлуночка ≤35%, підвищеним рівнем натрійуретичного пептиду та зазначенням в анамнезі на госпіталізацію чи звернення по невідкладну допомогу щодо СН протягом останнього року. Пацієнтів рандомізували в групи ОМ 25; 37,5; 50 мг або плацебо 2 р/день. Терапія тривала протягом 208 тиж.

Комбінованою первинною кінцевою точкою дослідження була частота випадків серцево-судинної смерті та подій, пов'язаних із СН (госпіталізація й невідкладна терапія). Як продемонстрували результати випробування GALACTIC-HF, терапія ОМ знизила первинну кінцеву точку на 8% порівняно з плацебо (відносний ризик (ВР) 0,92; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,86-0,99; p=0,0252). Ця різниця була невеликою, але статистично значущою (на відміну від вторинної кінцевої точки), що оцінювала тільки серцево-судинну смертність і достовірно не відрізнялася між групами.

За даними аналізу безпеки не було отримано достовірних відмінностей між групами за частотою побічних ефектів. Препарат істотно не впливав на АТ, рівень калію в сироватці крові, функцію нирок.

«Нові докази ефективності ОМ не дуже переконливі порівняно з тими, що раніше довели інгібітори НЗКТГ-2», – вважає Douglas L. Mann. У дослідженні GALACTIC-HF інгібітори НЗКТГ-2 отримували менш ніж 3% пацієнтів, тому взагалі невідомо, чи може ОМ додати користі до вже наявного на сьогодні лікування СН. Результати є незначними, й тому експерти вважають за доцільне визначити підгрупи пацієнтів, які зможуть отримати найбільшу користь від призначення ОМ.

Рилонацепт продемонстрував обнадійливі результати при рецидивному перикардиті: дані дослідження RHAPSODY

Рецидивний перикардит – не дуже часте, але складне в лікуванні захворювання, що розвивається після вірусних інфекцій або кардіохірургічних утручань і нерідко вражає людей молодого віку. Зазвичай для терапії цього захворювання застосовують нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди та (віднедавна) колхіцин. Помірна ефективність цих препаратів та/або висока частота небажаних явищ при тривалому застосуванні (особливо в кортикостероїдів) змушують науковців продовжувати пошук.

Відомо, що важливу роль у патогенезі перикардиту має інтерлейкін-1 (ІЛ-1), тому увагу вчених привернув інгібітор ІЛ-1 рилонацепт, який уже схвалений для лікування рідкісних спадкових автозапальних захворювань (т. зв. кріопірин-асоційованих періодичних синдромів). На віртуальній зустрічі AHA-2020 було представлено результати багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування RHAPSODY, в якому рилонацепт застосовували в дорослих і підлітків (віком ≥12 років) із рецидивним перикардитом.

Препарат виявився ефективним як для лікування гострих епізодів, так і запобігання подальшим рецидивам. Зокрема, частота рецидиву за період спостереження становила 74% у групі плацебо та 7% – рилонацепту. Отже, ВР зменшився на 96%. У всіх пацієнтів, які отримували кортикостероїди до залучення до випробування, вдалося суттєво зменшити їх дозу чи навіть відмінити ці препарати, залишивши монотерапію рилонацептом.

Найпоширенішими побічними явищами були легкі та помірні реакції на місці ін'єкції (34%) й інфекції верхніх дихальних шляхів (23%). Четверо пацієнтів припинили терапію через появу таких побічних явищ, як алопеція й алергічні реакції. Також у групі рилонацепту відзначено підвищення рівня ХС ЛПНЩ, що вже раніше спостерігалося для цього препарату.

Президент Американської колегії кардіологів Athena Poppas назвала результати дослідження захопливими й такими, що можуть змінити клінічну практику, хоча профіль безпеки рилонацепту потребуватиме ретельного відбору пацієнтів для терапії та моніторингу потенційних небажаних явищ.

Внутрішньовенне введення заліза зменшує ризик повторної госпіталізації щодо СН: результати дослідження AFFIRM-AHF

Відомо, що дефіцит заліза спостерігається в 70% пацієнтів із СН і є несприятливим прогностичним фактором (незалежно від наявності анемії та фракції викиду). Раніше випробування FAIR-HF, CONFIRM-HF та EFFECT-HF продемонстрували, що внутрішньовенне введення препаратів заліза зменшує симптоми, покращує фізичну активність і якість життя в пацієнтів із СН із дефіцитом заліза.

На AHA-2020 було представлено результати нового дослідження AFFIRM-AHF, присвяченого вивченню ефективності внутрішньовенного введення карбоксимальтози заліза стосовно запобігання повторній госпіталізації щодо СН і зменшення смертності (комбінована первинна кінцева точка). У цьому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні взяли участь 1132 пацієнти, госпіталізовані щодо загострення СН. Критеріями включення були показник фракції викиду лівого шлуночка <50% і дефіцит заліза (сироватковий феритин <100 нг/мл або сироватковий феритин 100-299 нг/мл за насиченості трансферину <20%). Учасники дослідження були рандомізовані для болюсного внутрішньовенного введення карбоксимальтози заліза чи звичайного сольового розчину перед випискою з лікарні. Подальше лікування проводили за потреби до 24 тиж після рандомізації.

Через 52 тиж в групі активного лікування було відзначено тенденцію до зниження первинної кінцевої точки порівняно з групою плацебо (ВР 0,79; 95% ДІ 0,62-1,01). Статистично значущим виявилося зменшення ризику повторної госпіталізації щодо СН на 26% порівняно з плацебо (p=0,013).

Оскільки на лікування та спостереження за пацієнтами суттєво впливала пандемія COVID-19, було проведено відповідний аналіз чутливості. З поправкою на фактор COVID-19 зниження ризику повторної госпіталізації щодо СН було ще більшим і сягнуло 30% (p=0,005).

Лікування карбоксимальтозою заліза було безпечним, без істотних відмінностей між групами за частотою серйозних небажаних явищ (45 vs 51%) і побічних ефектів, які спричинили припинення терапії (18 vs 17%).

Слід зазначити, що в дослідженні AFFIRM-AHF 80% пацієнтів потребували лише однієї чи двох ін'єкцій препарату заліза, а ризик госпіталізації щодо СН зменшувався незалежно від наявності анемії.

«У хворих, госпіталізованих щодо СН, слід шукати саме дефіцит заліза, що є дуже важливою терапевтичною мішенню», – вважає головний дослідник AFFIRM-AHF Piotr Ponikowski.

Варто відзначити, що раніше в дослідженні IRONOUT не було отримано значної користі від перорального препарату заліза в пацієнтів із СН. Як підкреслив John McMurray, хворим із СН і дефіцитом заліза необхідна внутрішньовенна замісна терапія. Він та інші учасники обговорення наголошували, що результати цього випробування обов'язково мають знайти відображення в клінічних настановах із лікування СН.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС

3 міс.

- Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазидина пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20х3) у блістерах у пачці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino.ua

acino

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 В01А С04. **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. **Протипоказання.** 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 В01А С04. **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. **Протипоказання.** 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 синдром. 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 (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. Жилянська 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua

MAT-UA-2000255 (03.08.2020)