#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Кандидат медичних наук ***Федір Лапій***

Впровадження вакцин проти COVID-19: оновлення даних

Читайте на сторінці ***11***

Доктор медичних наук, професор ***Михайло Орос***

Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія: нове в діагностиці та лікуванні

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

Доктор медичних наук, професор ***Валерій Потабашній***

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

Читайте на сторінці ***40***

Ренгалін

НОВИЙ протикашльовий препарат

Лікування сухого та вологого кашлю з 1-го дня терапії з протизапальною дією[1,3]

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову[1]
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 рази [2]
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50% пацієнтів уже на 4-й день[2]

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.
2. Игнатова Г.Л. и соавт. «Острый бронхит влияние схемы терапии на течение заболевания» МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. Пульмонология; 2016; стр. 1-7.
3. Акопов А.Л. и соавт. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с ОРИ. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1-2): 19-26.

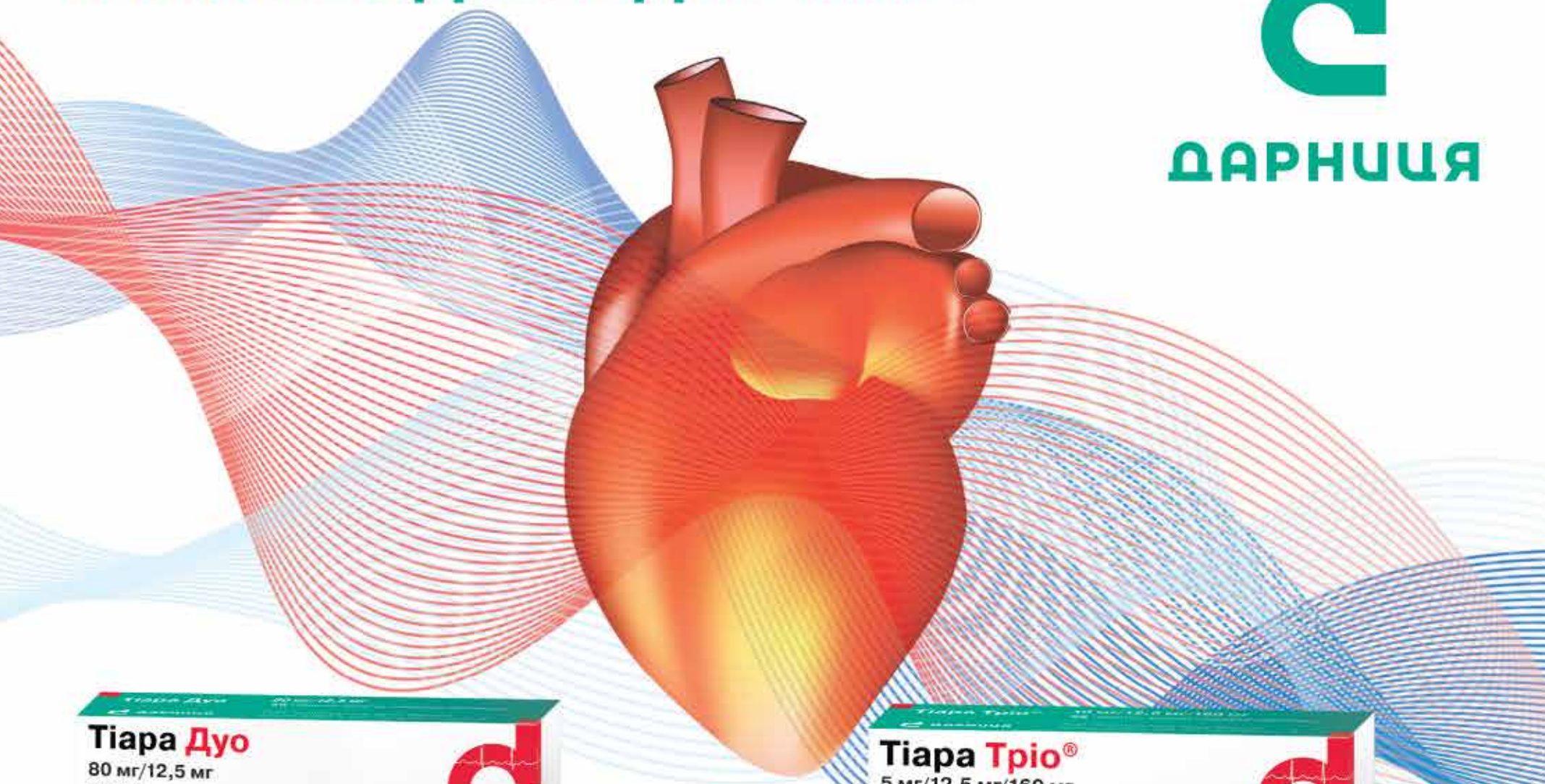
Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ренгалін.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Ренгалін. Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.
Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

ОБЕРІТЬ ВІДПОВІДНУ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ



Подвійна сила
нормалізації АТ* та органопротекція

Tiapa Дуо у дозуванні:[1]

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

Потрійна сила
нормалізації АТ та потрійний захист органів-мішеней[2-6]

Tiapa Тріо® у дозуванні:[1]

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

Tiapa Дуо — Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03 від 04.09.2017.
Склад: 1 таблетка містить валсартану 80 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ С09D А03. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів та інших. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: часто головний біль, втома та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Tiapa Тріо® — Р.П. № UA/15069/01/01 від 06.04.2016, № UA/15070/01/01 від 06.04.2016.
Склад: 1 таблетка 5 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 5 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг 1 таблетка 10 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 10 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ С09D Х01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією з амлодипіну, валсартану і гідпохлортіазіду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дігідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові та лімфатичної системи. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препаратів Тіара Тріо®, Тіара Дуо. 2. Селюк М.М., Козачок М.М. «Комбінована терапія артеріальної гіпертензії – запорука успішного лікування» Український медичний вісник №9, 2016. 3. Свіщенко Є.П. «Фіксована комбінація Тіара Тріо® раціональний вибір у лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис №3 2016. 4. Березін О. Є. «Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис, №4 2016. 5. Колесник Т.В. «Комбінована терапія в лікуванні артеріальної гіпертензії» журнал Здоров'я України №10, 2016. 6. Black H.R., Bailey J. Zappe D. Samuel R.Valsartan: more than a decade of experience. Drugs.2002$62(13):1983-2005

*АТ – артеріальний тиск.

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

Диклоберл®

diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ[1]

- «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ[2]
- СЕРЕДНЯ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ДОСЯГАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ[3]*

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05. **Склад:** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та білiарної кольк; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл Ретард

Полегшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечолопатковий періартрит), тендиніт, тендовагініт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

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

Спосіб застосування та доза.

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

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

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

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1562 від 08/07/2020, Диклоберл®ретард 100 мг від 06.03.2020 №630). Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл®ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (FI), Італія. РП №UA/9701/01/01.

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

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтесь за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research". 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78 Jan;28(1):163-788. 3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

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

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

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

Ефективність і безпека НПЗП: розвіюємо міфи

Вибору НПЗП з огляду на ефективність і безпеку в терапевтичній практиці присвятила online-доповідь у рамках Міжнародного науково-практичного форуму «Сучасна сімейна медицина в розрізі різних спеціальностей, експертна думка» (25-26 листопада 2020 року) **доктор медичних наук, професор Єлизавета Давидівна Єгудіна**.

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

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

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

Таблиця 1. **Основні ускладнення, пов'язані з використанням НПЗП**

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

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

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

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

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

Для тривалого використання (лікування ревматоїдного артриту, анкілозивного спондиліту) раджу обирати НПЗП із нижчим аналгетичним потенціалом, але кращим профілем безпеки. Також варто брати до уваги зміну парадигми стосовно призначення парацетамолу: в настановах із лікування ОА (2017) його рекомендували як засіб першочергового вибору, проте в останньому документі, що з'явився торік, ступінь доказовості рекомендації змінився із «сильний» на «дуже слабкий». Знеболювальна активність парацетамолу досить низька, а ризик гепатотоксичної дії є високим. Недоцільно застосовувати комбінацію парацетамолу та НПЗП в одній таблетці через потенційне збільшення ризику гепатотоксичності.

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

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

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

Продовження на стор. 52.

Алгоритми лікування постковідного синдрому спеціалістами різного профілю

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

Завідувач кафедри сімейної медицини й амбулаторної допомоги Ужгородського національного університету, кандидат медичних наук Павло Олегович Колесник детально зупинився на веденні пацієнтів із ПКС на рівні ланки первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД). Доповідач проілюстрував свій виступ таким клінічним випадком: чоловік віком 45 років, підприємець, звернувся до лікаря через 3 міс після COVID-19. Шкідливих звичок не має, фізично активний (щодня робить фізичні вправи впродовж 1 год), звертається до лікаря дуже рідко, наявність хронічних захворювань заперечує. За словами пацієнта, вся його сім'я перехворіла на COVID-19, але жінка та діти вже через 2 тиж почувалися абсолютно нормально, натомість він і через 3 міс не почувається повністю здоровим.

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

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

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

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

Пацієнт із вищезазначеного клінічного випадку впродовж 2 міс після повторного негативного результату полімеразно-ланцюгової реакції скаржився на слабкість, запаморочення, відчуття нестачі повітря, відсутність апетиту, нічні поти, головні болі, що не знімаються парацетамолом та ібупрофеном. Окрім того, пацієнт постійно відчував слабкість, в'ялість, сонливість, небажання працювати та виконувати фізичні навантаження, страх перед тим, що залишиться в цьому стані назавжди. Хворий був налаштований обстежуватися, щоби знайти причину незадовільного самопочуття.

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

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

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

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

Слід особливо уважно ставитися до пацієнтів із коморбідною патологією та проводити скринінг прихованих патологічних станів: опитувати хворих щодо куріння та зловживання алкоголем, виявляти депресію, вірусні гепатити, ожиріння, захворювання, що передаються статевим шляхом, вимірювати АТ, визначати рівень глікемії та ліпідний склад крові. Важливе значення має також сімейний анамнез передчасної смерті. У пацієнта з клінічного випадку було виявлено депресію, артеріальну гіпертензію (АГ), гіперхолестеринемію й обтяжений анамнез – смерть батька від ГІМ у віці 50 років.

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

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

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

Виявлені при скринінгу хронічні хвороби потребують повноцінного лікування. Так, за АГ слід призначати стартову терапію у вигляді фіксованої комбінації двох антигіпертензивних засобів (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) + блокатор кальцієвих каналів (БКК) або діуретик), а за її неефективності – комбінацію трьох засобів (ІАПФ або БРА + БКК + діуретик). Препарат **Тіара Дуо (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** містить валсартан і гідрохлортіазид (ГХТЗ), тобто відповідає рекомендаціям як оптимальний препарат для лікування АГ. У зв'язку з вибірковим і специфічним антагонізмом валсартану до рецепторів ангіотензину II на тлі тривалого прийому цього препарату з часом не спостерігається збільшення кількості заблокованих рецепторів або зниження їхньої чутливості. Валсартану властива низка переваг: сприятливий вплив на тривалість життя при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), доведена ефективність при ГІМ, метаболізм без участі цитохрому Р450 (отже, низька ймовірність лікарських взаємодій), позитивний вплив на вуглеводний і ліпідний обміни, ефективне зниження АТ протягом 24 год, нічне зниження АТ у non-dipper-пацієнтів, відсутність залежності гіпотензивного ефекту від часу прийому препарату. За даними М.Ю. Ніжегородцева та співавт. (2009), 3-місячна курсова терапія комбінацією валсартан + ГХТЗ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу забезпечувала досягнення цільового АТ у 85% пацієнтів, регрес коронарної недостатності на 84,6% і підвищення толерантності до фізичних навантажень на 42,6%. За неможливості досягти цільового АТ на тлі застосування двокомпонентної комбінації необхідно призначати трикомпонентні препарати, як-от **Тіара Тріо® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)**, до складу котрого входять валсартан, ГХТЗ й амлодипін. Перевагами амлодипіну є швидке досягнення цільового рівня АТ, м'який початок дії без ризику гіпотензії, довгий період напіввиведення (36 год),

Продовження на стор. 6.

Алгоритми лікування постковідного синдрому спеціалістами різного профілю

Продовження. Початок на стор. 5.

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

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

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

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

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

Неврологічні ускладнення COVID-19 включають гострий менінгоенцефаліт, гострий геморагічний енцефаліт / некротизувальну енцефалопатію, гостру геморагічну задню зворотну енцефалопатію, краніальні мононевропатії, синдром Гієна-Барре, цереброваскулярні ускладнення. У патогенезі неврологічних ускладнень беруть участь такі процеси, як гіпоксія, інтоксикація, порушення гомеостазу, цитокіновий шторм, надмірне запалення та гіперкоагуляція, постінфекційні імунні розлади тощо. Крім того, вважається, що коронавірусу SARS-CoV-2 притаманні нейротропність і нейровірулентність. Спайковий білок цього вірусу має високу спорідненість до рецепторів АПФ-2, котрі експресуються на гліальних клітинах і нейронах головного мозку, що робить їх потенційною мішенню для нового коронавірусу. Ймовірно, саме вплив на ці рецептори спричиняє порушення авторегуляції та перепади АТ із розривами стінки внутрішньочерепних артерій. Своєю чергою, ішемічні інсульти в пацієнтів із COVID-19 можна пояснити дисфункцією ендотелію й посиленням згортання крові, про що свідчить збільшення концентрації D-димеру та С-реактивного білка, а також тромбоцитоз. За іншою гіпотезою, ішемічні інсульти – наслідок тяжкої гіпоксії, спричиненої респіраторним дистрес-синдромом. За COVID-19 у мозку спостерігаються такі патоморфологічні явища, як численні мікротромбози й діапедезні крововиливи, сладж еритроцитів, набряк тканин, дистрофія й ішемія. Через тромбоваскуліт запускається неспецифічний вірусний енцефаліт, а падіння сатурації артеріальної крові киснем унаслідок пневмонії поглиблює патологічні зміни за рахунок погіршення трофіки тканин.

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

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

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

Примітивні відповіді на стрес-реакцію в організмі людини розподіляються на «бігти!» та «боротися!». Зниження серотонінової активності зумовлює зменшення в'язкості крові та підвищення швидкості кровотоку, що покращує кровопостачання м'язів (реакція типу «бігти!»), проте може мати несприятливий вплив на перебіг ССЗ, зокрема спричиняти крововиливи в атеросклеротичні бляшки з подальшою їх дестабілізацією, а також, навпаки, збільшення серотонінової активності (реакція типу «боротися!») супроводжується схильністю до тромбозів, яка зменшує ймовірність кровотеч при ушкодженні тканин, але підвищує ризик ГІМ.

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

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

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

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

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

На перебіг ССЗ впливає не лише COVID-19, а також її лікування, відміна чи корекція попередньої терапії фонового захворювання, тривала іммобілізація. Особливої уваги потребує повернення постковідного пацієнта до нормального життя, зокрема відновлення стандартної схеми лікування, амбулаторний контроль АТ, частоти серцевих скорочень, балансу рідини, контроль ЕКГ та ЕхоКГ, спостереження за вмістом калію в крові, оцінка необхідності, дозування та контролю антитромботичної терапії. Слід також скорегувати лікування АГ для досягнення цільового рівня АТ. Із цією метою призначається двокомпонентна фіксована комбінація ІАПФ/БРА + БКК або тіазидний діуретик, а за відсутності клінічного успіху – трикомпонентна комбінація (ІАПФ/БРА + БКК + діуретик). Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, котрої можна досягти за допомогою ІАПФ або БРА, забезпечує низку сприятливих плейотропних ефектів: зменшує гіпертрофію та покращує скоротливість лівого шлуночка, покращує коронарний і нирковий кровоток, зменшує протеїнурію, знижує жорсткість артерій, запобігає атерогенезу тощо. Валсартан являє собою БРА з великою кількістю переваг, серед яких сприятливий вплив на прогноз, метаболізм без участі цитохрому Р450, найширші показання до застосування. Це обґрунтовує доцільність застосування препаратів, які містять валсартан, – вітчизняної лінійки препаратів **Тіара (Тіара Соло, Дуо** та **Тріо®)**.

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

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

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

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

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

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

Відомо, що ЦД є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, потреби в штучній вентиляції легень і смертності. За даними США, Великої Британії та Італії, приблизно в ⅓ померлих від COVID-19 діагностується ЦД 2 типу. Смертність і частота ускладнень COVID-19 асоціюються з рівнем глікемії. Так, у пацієнтів із рівнем глюкози крові при надходженні <6,1 ммоль/л 28-денна смертність становила 10,6%, а частота ускладнень протягом 28 днів спостереження – 26,1%. Натомість в осіб із глікемією ≥7,0 ммоль/л аналогічні показники сягали 33,0 та 58,5% відповідно (Wang S. et al., 2020). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) також корелює з показником смертності: перевищення показника 7% супроводжується вдвічі більшою смертністю, ніж в осіб із HbA_{1c} <7%. Зв'язки ЦД і тяжкого перебігу COVID-19 потенційно опосередковані похилим віком більшості пацієнтів із ЦД 2 типу, дефектами вродженого імунітету, асоціацією діабету із ССЗ.

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

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

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

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

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

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

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ПРЕСРЕЛІЗ

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

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

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

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

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

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

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

- ✓ у розділі «Показання» додано інформацію щодо лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) у дорослих і пацієнтів підліткового віку (віком ≥12 років з масою тіла не менше 40 кг), які потребують додаткової кисневої терапії;
- ✓ розділ «Фармакологічні властивості» доповнено інформацією про дослідження RECOVERY;
- ✓ розділ «Особливості застосування» доповнено інформацією про особливості застосування пацієнтами, які вже приймають системні (пероральні) кортикостероїди з інших причин (наприклад, пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень) та не потребують додаткового кисню;

• розділ «Спосіб застосування та дози» доповнено інформацією «Для лікування COVID-19. Дорослим і дітям (підліткам віком ≥12 років з масою тіла не менше 40 кг): по 6 мг дексаметазону внутрішньовенно 1 р/добу курсом до 10 днів. Тривалість лікування визначається індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта».

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

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

«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 Дехтяр-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 26.02.2021.
Замовлення № 726309. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

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

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

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

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

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

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

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

Нейроофтальмологічні ускладнення COVID-19
М. Дінкін 63

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

Нові рекомендації з лікування шизофренії Американської психіатричної асоціації 65-67

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

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

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

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

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

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

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

ВІТАЄМО!

Рецепти весняної бадьорості від «Здоров'я» 9

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

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

Оперативно про головне 30, 67

Чарівні жінки!

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

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

З повагою,
Олександр Доровський,
голова наглядової ради ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"

Здоров'я
фармацевтична компанія

Рецепти весняної бадьорості від «Здоров'я»

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

Більш ніж 110 років майстерності

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

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

Група компаній «Здоров'я» у цифрах і фактах

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

Формула чудового самопочуття навесні

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

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

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

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

Вітаміни для корекції гіпо- й авітамінозу навесні:

- Вітамін D_3, краплі оральні, розчин 15 000 МО/мл по 8 мл у флаконі – для профілактики та лікування рахіту, підтримувальної терапії остеопорозу
- Вітамін А+Е-Здоров'я, капсули м'які № 10×5 – у разі атеросклеротичних змін судин, порушень трофіки тканин, облітерувального ендартеріїту, псоріазу, атрофії зорового нерва, системного червоно вовчака та ін.
- Вітамін А-Здоров'я, капсули м'які 100 000 МО, по 33 000 МО № 10×5 – при екзематозних ураженнях повік, рогівки, кон'юнктивіті, піодермії, захворюваннях й ураженнях шкіри, у складі комплексної терапії рахіту, колагенозів, гіпотрофій, гострих респіраторних захворювань
- Вітамін Е-Здоров'я, капсули м'які 100 мг № 10×5, 200 мг, 400 мг № 10×3 – у комплексній антиоксидантній терапії, в період реконвалесценції після травм, тяжких соматичних захворювань, у разі фізичних перенавантажень, незбалансованого харчування
- Вітамін С 500, таблетки жувальні № 30 у контейнері, № 10 у блістерах у коробці – під час гострих респіраторних та інфекційних захворювань, у період реконвалесценції після тяжких захворювань, оперативних втручань, при різних інтоксикаціях, кровотечах та ін.

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

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

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

- Магнемакс-Здоров'я, розчин оральний по 10 мл у флаконі № 10 (5×2) у контурній чарунковій упаковці (магнію лактат, магнію підолят, вітамін B_6) – дозволений для застосування в немовлят і дітей для лікування підтвердженого дефіциту магнію в організмі; єдиний в Україні генерик імпортного лікарського засобу
- Магнемакс-Здоров'я, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 10×6 (магній + піридоксин)

» Дієтичні добавки:

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

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

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

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

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

ЗМІСТ

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії
Я.О. Дзюблик **16**
За матеріалами конгресу EPOS 2020

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ренгалін: застосування інноваційних технологій у лікуванні кашлю
Л.Ф. Матюха **14-15**

Німесулід при гострих респіраторних захворюваннях: безпека й ефективність
М.М. Селюк **22-23**

ФІТОМЕДИЦИНА

Парадигма брендів і генериків: погляд клінічного фармацевта
К.О. Зупанець **28-29**

УРОЛОГІЯ

Фітотерапія – альтернатива антибіотикам у лікуванні неускладненого гострого циститу в жінок
К. Набер **34**

КАРДІОЛОГІЯ

Івабрадин: нові горизонти в лікуванні стабільної ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності **39**

Хронічна серцева недостатність у хворих на ЦД 2 типу: нові рекомендації
В.А. Потабашній **40**

Контроль артеріального тиску та поліпшення прогнозу пацієнтів із гіпертонією: можливості комбінації телмісартану з амлодипіном
Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська **43**

Унікальні можливості телмісартану в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією
Ю.В. Зінченко **46-48**

МОВОЮ ЦИФР І ФАКТІВ

Кеторолак – оптимальне рішення для фармакотерапії гострого болю в нижній частині спини **58-59**

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Діагностика спадкового ангіоневротичного набряку в Україні: складний шлях поневірянь тривалістю в десятки років **31-33**

Впровадження вакцин проти COVID-19: оновлення даних

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

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

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

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

Вакцинація проти COVID-19 осіб, які перехворіли

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

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

Вакцинація осіб, які мають гострий перебіг COVID-19

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

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

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

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

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

Введення вакцини проти COVID-19 одночасно з іншими вакцинами

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

Серологічне тестування щодо COVID-19 до та після вакцинації

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

Використання вакцин на платформі мРНК в осіб з алергією

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

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

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

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

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

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

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

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

Продовження на стор. 12.

Впровадження вакцин проти COVID-19: оновлення даних

Продовження. Початок на стор. 11.

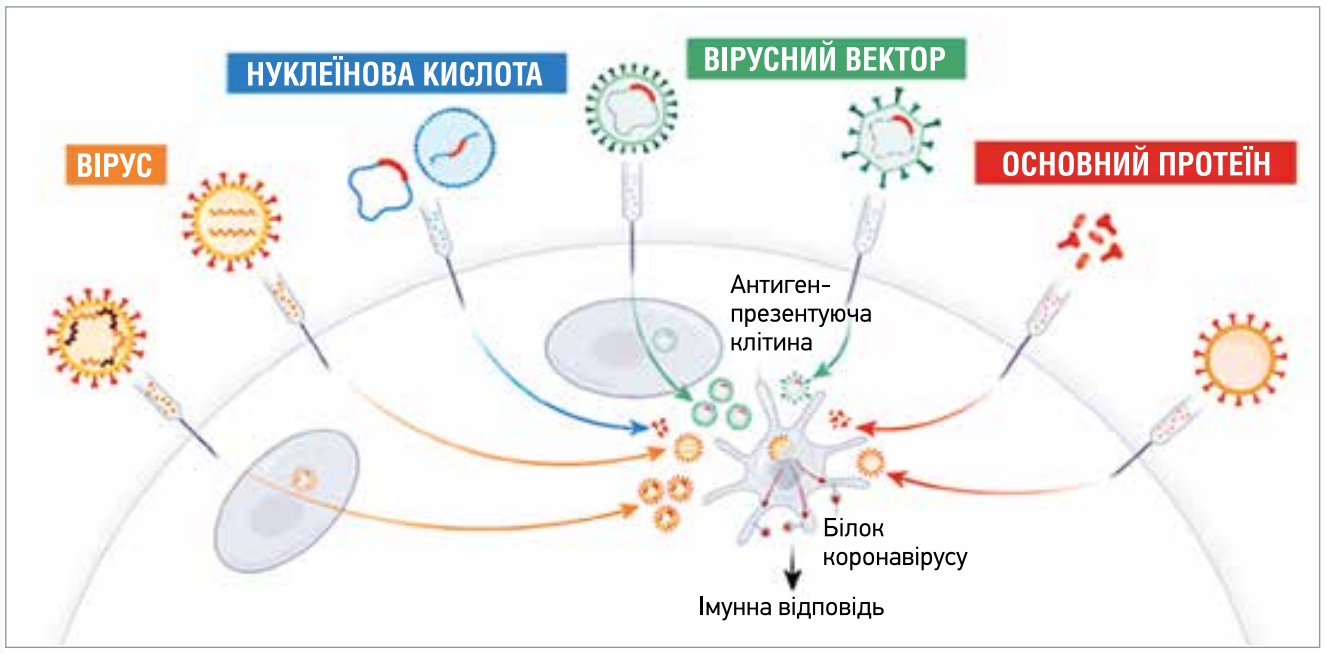


Рис. 1. Типи вакцин проти COVID-19 та їхній механізм дії

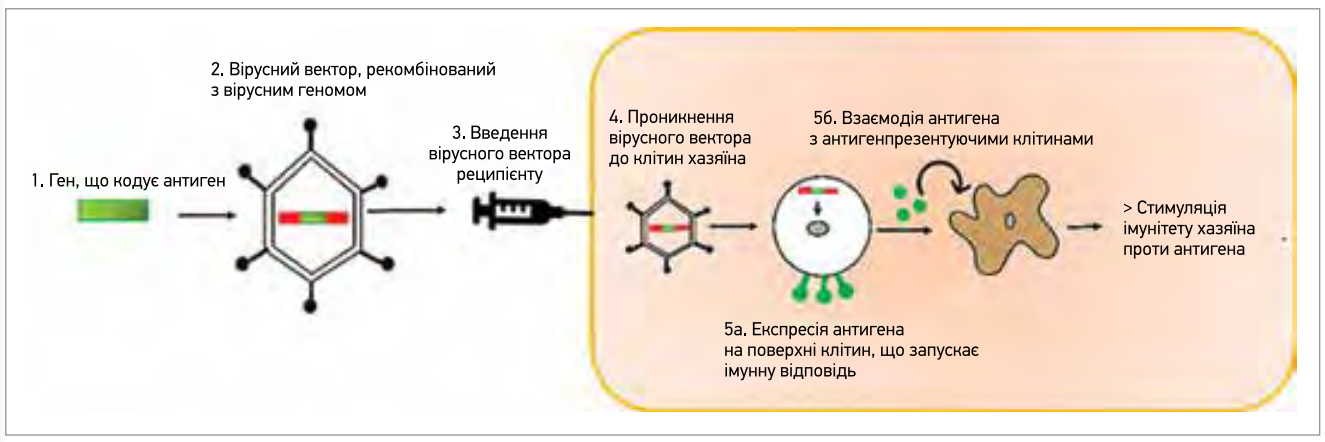


Рис. 2. Шляхи впливу векторних вакцин

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 1. **Вакцини проти COVID-19: головні кандидати**

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

Таблиця 2. **Етапи вакцинації населення України проти COVID-19 у 2021-2022 роках**

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

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

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

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

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

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

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Ми у соцмережах:

@MedicnaGazetaZdorovaUkraini

t.me/HealthUAcom

@healthUAcom

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

Ренгалін: застосування інноваційних технологій у лікуванні кашлю

Л.Ф. Матюха

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

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

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

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

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

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

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

Ефективність Ренгаліну в терапії кашлю була неодноразово доведена результатами клінічних досліджень; в одному з них порівняли його ефективність і безпеку з кодеїновмісним препаратом у лікуванні сухого/непродуктивного кашлю при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) в дорослих осіб. Вихідна тяжкість денного кашлю в пацієнтів обох груп була однаковою: в групі Ренгаліну – 3,3±0,8 бала, в групі кодеїновмісного препарату – 3,3±0,9 бала за індексом тяжкості кашлю (відображає суб'єктивну оцінку вираженості кашлю пацієнтом і оцінюється в балах за шкалою від 0 до 5 як для денного, так і для нічного кашлю: 0 – відсутність як денного, так і нічного кашлю; 1 бал – нетривалий однократний денний кашель, для нічного кашлю – його наявність при засипанні чи пробудженні; 2 бали – нетривалий кашель, 2-3 р/день, одноразове пробудження через кашель уночі; 3 бали – частий кашель, який не впливає на звичайну повсякденну активність у денний час, спричиняє часті пробудження вночі; 4 бали – частий кашель, який впливає на повсякденну активність у денний час, частий кашель майже всю ніч; 5 балів – постійний виснажливий кашель).

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

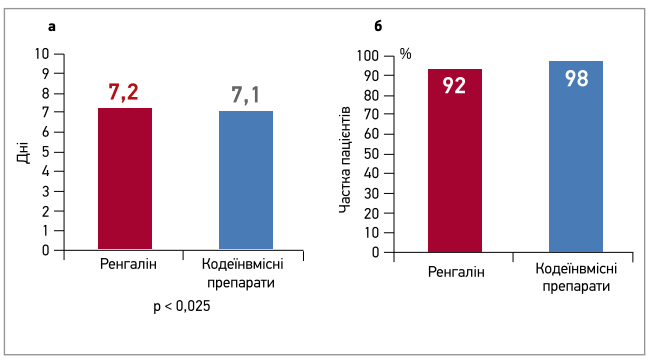


Рис. 1. Загальна тривалість кашлю при прийомі Ренгаліну та кодеїновмісних препаратів (а) й частка пацієнтів із відсутністю кашлю в нічний час до закінчення курсу лікування (б)

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

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

Центральна протикашльова ефективність Ренгаліну була зіставною з кодеїновмісним препаратом.

В іншому дослідженні (плацебо-контрольованому) застосування Ренгаліну сприяло зниженню ступеня тяжкості кашлю, скороченню його тривалості й ослабленню катарального синдрому, а загалом – збільшенню кількості хворих із відсутністю кашлю, що значно перевершувало аналогічні показники в групі плацебо, причому тривалість сухого (непродуктивного) кашлю в групі пацієнтів, які приймали Ренгалін, збігалася (навіть перевершувала загальну тривалість кашлю в групі плацебо): це пов'язано з тим, що у ⅔ пацієнтів першої групи гострий кашель виліковувався без настання стадії продукції рясного катарального ексудату. Протикашльова дія Ренгаліну у вигляді зниження кількості епізодів кашлю розпочиналася з другої доби лікування. Відповідно до дизайну дослідження після завершення 3 днів терапії лікар приймав рішення щодо потреби призначення муколітику (амброксолу) залежно від симптомів і характеру мокротиння. Так, у групі, що отримувала Ренгалін, додаткової муколітичної терапії потребували 32% пацієнтів, у групі плацебо – 41% хворих (рис. 2). **Триденний курс препаратом «перешкоджав розвитку вираженої ексудації з утворенням в'язкого мокротиння, що істотно скорочувало необхідність додаткових призначень муколітичних препаратів на подальших стадіях перебігу гострого інфекційного процесу в дихальних шляхах» [5].**

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

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

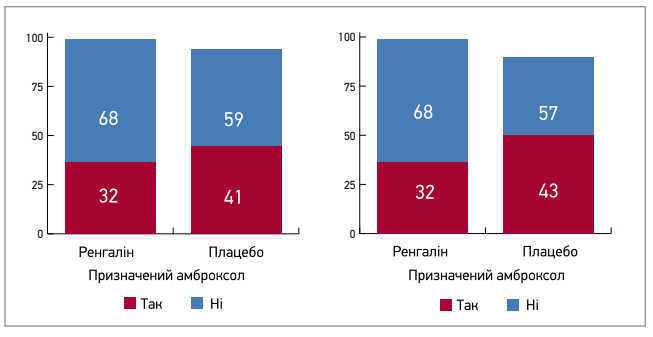


Рис. 2. Частка пацієнтів, яким було призначено амброксол

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

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

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

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

План спостереження передбачав проведення 3 візитів.

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

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

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

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

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

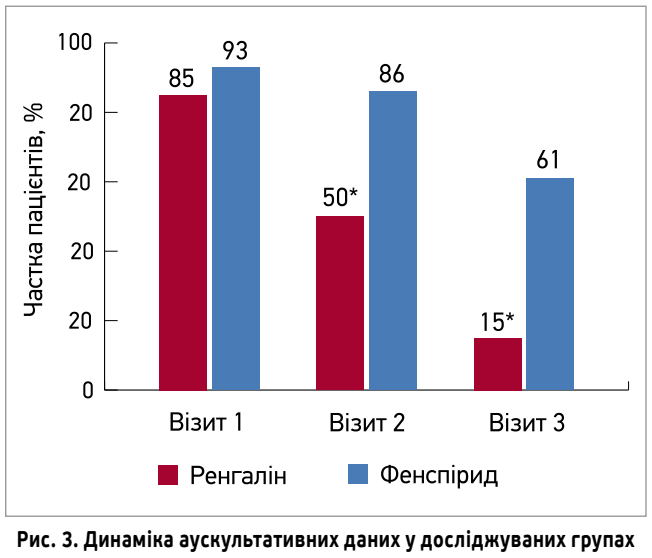


Рис. 3. Динаміка аускультативних даних у досліджуваних групах

Примітка: міжгрупові відмінності значущі (p<0,01).

Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну комбінованої дії, що не залежить від фази ГБ і дає змогу застосовувати цей препарат як при сухому, так і при вологому кашлі.

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

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

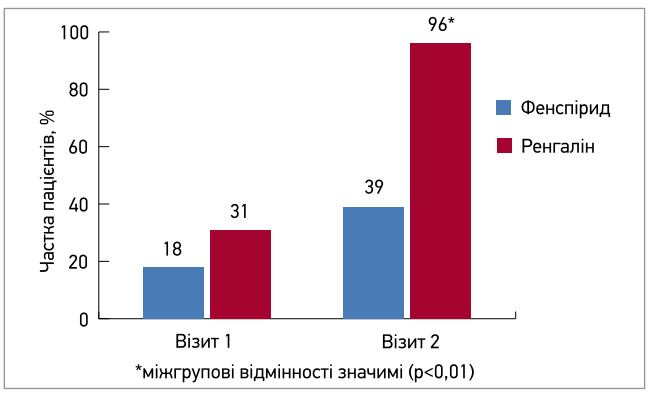


Рис. 4. Вплив Ренгаліну та фенспіриду на частоту денного кашлю

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

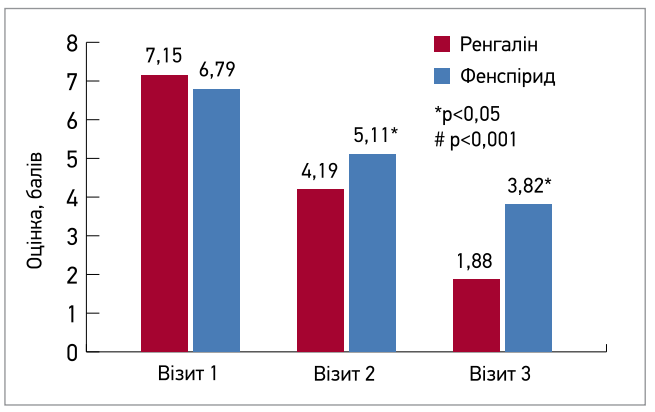


Рис. 5. Середнє значення сумарного кашльового індексу за період спостереження

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

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

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

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

Список літератури знаходиться в редакції.

Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії

За матеріалами конгресу EPOS 2020

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

Я.О. Дзюблик

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

Спричинити НП може будь-який збудник: зазвичай в амбулаторних хворих розвиток захворювання зумовлюють *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Chlamydia pneumoniae*, віруси. Інфікування *S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae, Klebsiella pneumoniae* може стати причиною тяжчого перебігу НП та зумовити необхідність госпіталізації. У когорті пацієнтів, які отримують лікування у відділенні реанімації й інтенсивної терапії через надзвичайно тяжкий перебіг НП, окрім *S. pneumoniae*, виокремлюють такі респіраторні патогени, як *S. aureus* (метицилінрезистентні штами цього збудника), а також грамнегативні бактерії, штами *Legionella*, віруси та *P. jirovecii*.

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

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

Доповідач приділив багато уваги «законам» антибактеріальної терапії (АБТ). Згідно з чинними рекомендаціями щодо лікування НП, АБ слід призначати якомога раніше, не очікуючи на результати мікробіологічного дослідження. Вибір стартового АБ необхідно здійснювати з огляду на тяжкість перебігу захворювання, наявність факторів, які визначають спектр імовірних збудників і профіль антибіотикорезистентності.

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

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

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

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

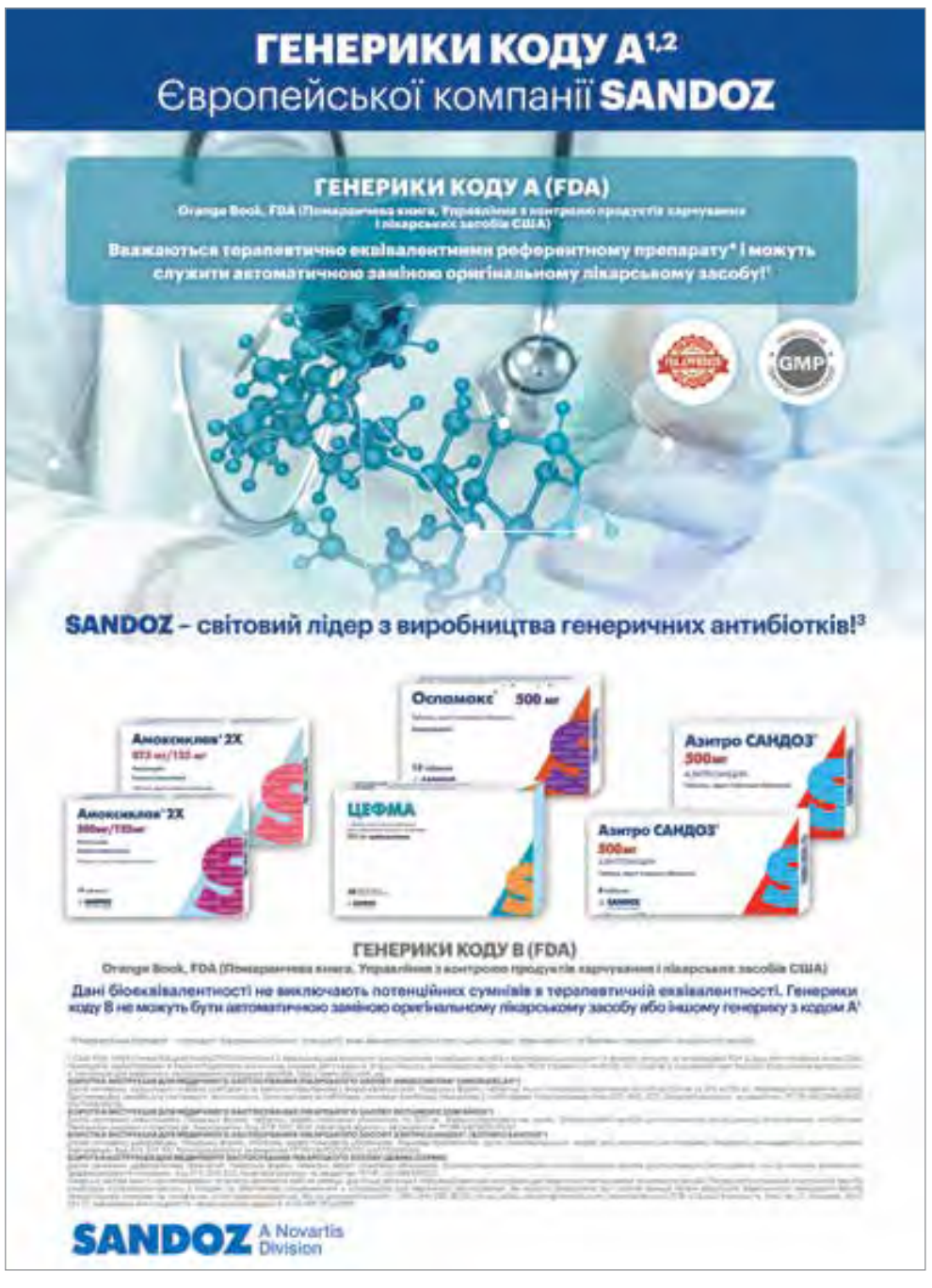
Згідно із загальними нормами АБТ, за нетяжкого перебігу НП і незалежно від місця надання медичної допомоги (амбулаторного чи стаціонарного лікування) термін прийому АБ має становити 7 діб. Тяжкий перебіг НП, лікування в стаціонарі, відсутність мікробіологічних даних є критеріями збільшення тривалості АБТ до 10 діб. У разі інфікування легіонелами/синьогнійною паличкою, за ускладненого перебігу НП (розвитку емпієми, абсцесу) АБ необхідно вводити 14-21 добу; виділення атипових збудників і грамнегативних ентеробактерій збільшує тривалість АБТ до 14 діб.

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

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

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

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



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

Підготувала ***Тетяна Можина***

М.М. Селюк, к.м.н., кафедра військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ

Німесулід при гострих респіраторних захворюваннях: безпека й ефективність

М.М. Селюк

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

Патогенез запалення при ГРВІ

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

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

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

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

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

НПЗП мають також низку додаткових ефектів, які посилюють їхні протизапальні й аналгетичні властивості в пацієнтів із ГРЗ:

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

Якому НПЗП віддати перевагу?

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

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

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

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

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

Доказова база ефективності німесуліду при ГРЗ

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

В іншому дослідженні порівняли жарознижувальну та протизапальну ефективність німесуліду й парацетамолу, котрі призначають як симптоматичне лікування ГРЗ у дітей. До випробування залучили 40 пацієнтів віком від 3 до 12 років із гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів, які не потребували системної антибіотикотерапії в перші 3 дні спостереження. Учасників дослідження рандомізували на дві однорідні групи для прийому німесуліду по 1,5 мг/кг/добу 3 р/день або парацетамолу від 120 до 288 мг 3 р/день упродовж 3-7 діб. На початку та після завершення лікування проводили стандартні лабораторні дослідження, а також рентгенографію органів грудної клітки. Крім того, регулярно реєстрували показники температури тіла, артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Протизапальну ефективність обох препаратів оцінювали на основі нормалізації швидкості осідання еритроцитів, значень С-реактивного білка (СРБ) та кількості лейкоцитів. Водночас оцінювали загальну тривалість захворювання. Результати дослідження продемонстрували, що німесулід був ефективнішим за парацетамол щодо нормалізації температури тіла ($p<0,05$) та зменшення показників запалення ($p<0,05$). Пацієнти групи німесуліду потребували коротшого періоду лікування, ніж пацієнти групи парацетамолу (Gianiorio P. et al., 1993).

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

Роль НПЗП у лікуванні COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

Ефективність німесуліду демонструють і власні клінічні випадки.

Клінічні випадки ефективності німесуліду при ГРЗ

Клінічний випадок 1

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

На момент звернення стан пацієнта був задовільним; скарги на задишку відсутні. Об'єктивно: насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) за даними пульсоксиметрії – 97%, частота серцевих скорочень – 78 уд./хв, температура тіла – 37,2 °C, над легенями прослуховується везикулярне дихання. На рентгенограмі грудної клітки відхилень не виявлено (рис. 1).

Рис. 1. Рентгенограма грудної клітки пацієнта А.

За даними лабораторних досліджень: концентрація СРБ – 44 мг/л, концентрація прокальцитоніну – 0,058 нг/мл, кількість лейкоцитів – $8{,}0\times10^9$/л. Результат імунохроматографічного тесту на грип А та В був негативним.

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

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

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

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

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

- вітамін С – 500 мг 2 р/день;
- кверцетин – 250 мг 2 р/день;
- цинк – 75-100 мг/добу;
- мелатонін – 10 мг на ніч;
- вітамін D_3 – 2000 ОД/добу.

Враховуючи гострі симптоми ГРВІ, що непокоять пацієнта (головний біль, виражені міалгія й артралгія, загальна слабкість), було вирішено призначити препарат німесуліду Найз дозою 100 мг 2 р/день перорально протягом 5 діб.

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

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

Клінічний випадок 2

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

Хронічних захворювань не має, алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивно: насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) за даними пульсоксиметрії – 98%, частота серцевих скорочень – 75 уд./хв, температура тіла – 37,1 °С. При аускультації легень прослуховуються сухі розсіяні хрипи. При рентгенологічному дослідженні грудної клітки відзначаються посилення легеневого малюнка та нечіткість коренів легень (рис. 2).

Рис. 2. Рентгенограма грудної клітки пацієнта Б.

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

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

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

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

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

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

Клінічний випадок 3

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

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

Діагноз: гострий бактеріальний риносинусит.

Пацієнтці було призначено:

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

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

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

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

Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації

О.А. Голубовська

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

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

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

Найпоширенішими симптомами є:

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

Постковідні стани: термінологія, визначення

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

Крім цього, нині немає чітко сформульованого узгодженого визначення зазначеного стану. У клінічних настановах Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) «Лікування довгострокових наслідків COVID-19» (NG188) застосовуються такі клінічні визначення для первинного захворювання та тривалої COVID-19 залежно від часу, коли вони виникли та протягом якого зберігаються:

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

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

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

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

Необхідність реабілітації після COVID-19

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

- план реабілітаційного лікування має бути індивідуалізованим відповідно до потреб пацієнта з урахуванням супутніх захворювань;
- для хворих на COVID-19 реабілітація має бути спрямована на полегшення симптомів (задишки), поліпшення психологічного стану, фізичної форми та якості життя;
- пацієнти повинні періодично обстежуватися під час реабілітації;
- хворі мають отримувати інформацію про свій стан і про стратегії відновлення після COVID-19 [5].

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

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

Ендотеліїт

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

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

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

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

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

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

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

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

- на 25% підвищується ризик тромбоемболії;
- виявляється вазоконстрикція.

Унаслідок ураження міокарда:

- в постковідний період спостерігаються аритмії;
- на 22% зростає ризик інфарктів;
- спостерігаються порушення перфузії й ішемічні зміни в міокарді [9].

Вплив SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему

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

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

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

- Кардіологічні ускладнення слід передбачати в усіх пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, незалежно від тяжкості перебігу. У таких пацієнтів необхідно визначити кардіологічні симптоми й потенційні порушення серцевої функції. За потреби потрібно звернутися за консультацією до фахівця та пройти поглиблене обстеження.
- Період спокою після перенесеного захворювання може знизити ризик постінфекційної серцевої недостатності та міокардиту.
- За наявності кардіологічної патології мають бути розроблені спеціальні персоналізовані програми реабілітації на основі оцінки наявних ускладнень, порушень і потреб пацієнта [5].

Системне запалення й ураження нервової системи

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

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

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

Крім того, є непрямі механізми залучення мозку:

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

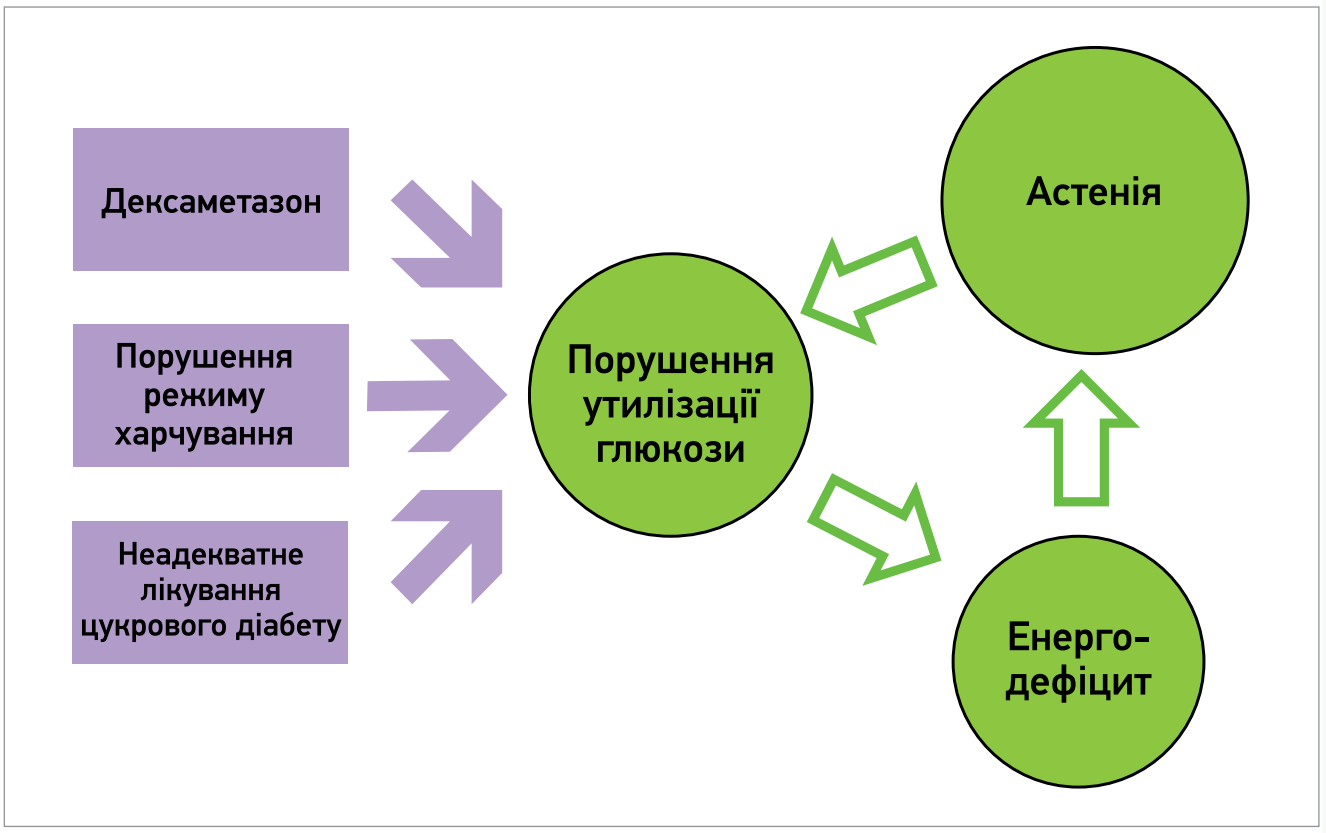


Рис. Механізми розвитку астенічного синдрому при COVID-19

- трансміграція периферичних імунних клітин за механізмом «троянського коня», що спричиняє нейрозапалення й вірус-індуковану невропатію;
- автоімунна агресія;
- гіпоксична травма внаслідок безпосереднього впливу вірусу на кардіореспіраторний центр. Гіпоксія головного мозку зумовлює активацію анаеробного метаболізму, наслідком чого є набряк мозку, зниження кровотоку, підвищення внутрішньочерепного тиску, розвиток нейропсихіатричних симптомів;
- тромботична мікроангіопатія зумовлює продукування антитіл проти кардіоліпіну, а отже, ушкодження мозку за участю антифосфоліпідних антитіл [11].

Астенічний синдром

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

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

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

Серед можливих причин розвитку астенії при постковідному синдромі називають:

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

Основні напрями лікування при постковідному астенічному синдромі:

- оптимізація медикаментозного лікування та раннє скасування препаратів із катаболічною спрямованістю дії (дексаметазон);
- організація оптимального за кількістю та збалансованого за складом харчування;
- психологічна підтримка в родині та на роботі;
- виявлення та контроль водно-електролітних і метаболічних порушень;
- моніторинг і корекція порушень за наявності супутніх захворювань (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія);
- профілактика метаболічних розладів (кетоацидозу голодування та діабетичного кетоацидозу);
- покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту;
- ліквідація «тліючого» системного запалення.

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

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

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

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

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

- Усіх пацієнтів, які перенесли COVID-19, слід обстежити на наявність будь-яких неврологічних симптомів, які можуть бути виявлені під час активної фази інфекції чи протягом декількох тижнів після COVID-19. Рекомендується скринінг на наявність когнітивних порушень для пацієнтів групи ризику (пацієнти після реанімації або із залишковими когнітивними порушеннями).
- Слід запевнити пацієнтів, що незначні неврологічні симптоми, як-от головний біль, запаморочення, втрата нюху чи смаку, а також сенсорні порушення, ймовірно,

Продовження на стор. 26.

Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації

Продовження. Початок на стор. 24.

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

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

Пневмонія (ураження дихальної системи)

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

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

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

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

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

• фульмінантна (до 10 діб; відповідає ексудативній і проліферативній стадіям ГРДС);

• персистувальна (11-20-та доба; відповідає проліферативній стадії ГРДС);

• фібротична (виявлена в пацієнтів, які померли на 21-45-ту добу; відповідає стадії організації ГРДС) [14].

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

• Респіраторні ускладнення після COVID-19 можуть являти собою порушення й функціональні обмеження певного ступеня вираженості, в т. ч. (але не тільки) через зниження дихальної функції.

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

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

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

Рекомендації з респіраторної реабілітації містять фізичні вправи:

• аеробні: ходьба, швидка ходьба, біг підтюпцем, плавання тощо, починаючи з низької інтенсивності, поступово збільшуючи інтенсивність і тривалість;

• силові тренування: прогресивні тренування з ваговими навантаженнями;

• тренування дихання: за наявності задишки, хрипів, труднощів із відходженням мокротиння слід застосовувати тренувальні техніки дихання для покращення відходження мокротиння, режим дихання, включаючи регулювання ритму дихання, тренування активності грудної клітки та мобілізацію певних груп м'язів [15].

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

Висновки

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

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

Література

1. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. Aging Clinical and Experimental Research. https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x.
2. Levison M.E. Commentary: what we know so far about post-COVID syndrome. https://www.msdmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/20/17/post-covid-syndrome.
3. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID "long haulers". Available at: https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173.
4. Carvalho-Schneider C. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin. Microbiol. Infect. 2020 Oct 5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052 [Epub ahead of print].
5. Barker-Davies R., O'Sullivan O., Senaratne K. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br. J. Sports Med. 2020; 54: 949-959.
6. Varga Z., Flammer A., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2020; 395 (2): 1417-1418.
7. Hasichaolu, Zhang X., Li X. et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19. Biomed. Res. Int. 2020 Nov 26; 2020: 7570981.
8. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology. 2020; 214: 108393.
9. Коваленко С.В. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». № 13-14 (481-482), 2020 р.
10. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the heart. Circ. Res. 2020; 126: 1443-1455.
11. Najjar S., Najjar A., Chong D. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. Journal of Neuroinflammation. 2020; 17: 231.
12. Wijeratne T. et al. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. Journal of the Neurological Sciences. 2020; 419: 117179.
13. Cecchini R., Cecchini F. Medical Hypotheses. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. 2020; 143: 110102.
14. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий. Том 11, № 2 (2020): 21-37. https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/34849.
15. Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Respiratory rehabilitation committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19 in adults. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43: E029.
16. Ferrario C., Jessup J., Chappell M. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation. 2005; 111: 2605-10.
17. Monteil V., Prado P., Hagelkrüys A. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell. 2020; published online in press. https://www.cell.com/pbassets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf (accessed April 17, 2020).
18. Flammer A., Anderson T., Celermajer D. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. Circulation. 2012; 126: 753-67.
19. Bonetti P., Lerman L., Lerman A. Endothelial dysfunction – a marker of atherosclerotic risk. Arterioscl. Throm. Vas. 2003; 23: 168-75.
20. Anderson T., Meredith I., Yeung A., Frei B., Selwyn A., Ganz P. The effect of cholesterollowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 488-93.
21. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Mattei P., Salvetti A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. J. Hypertens. 1998; 16: 447-56.
22. Flammer A., Sudano I., Hermann F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. Circulation. 2008; 117: 2262-69.
23. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation. 2002; 106: 2184-87.
24. Arbour N., Côté G., Lachance C., Tardieu M., Cashman N., Talbot P. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. J. Virol. 1999; 73: 3338-3350. doi: 10.1128/JVI.73.4.3338-3350.1999.
25. Arbour N., Ekandé S., Côté G., Lachance C., Chagnon F., Tardieu M., Cashman N., Talbot P. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. J. Virol. 1999; 73: 3326-3337. doi: 10.1128/JVI.73.4.3326-3337.1999.
26. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Published: 18 December 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188.

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

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

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

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

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

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

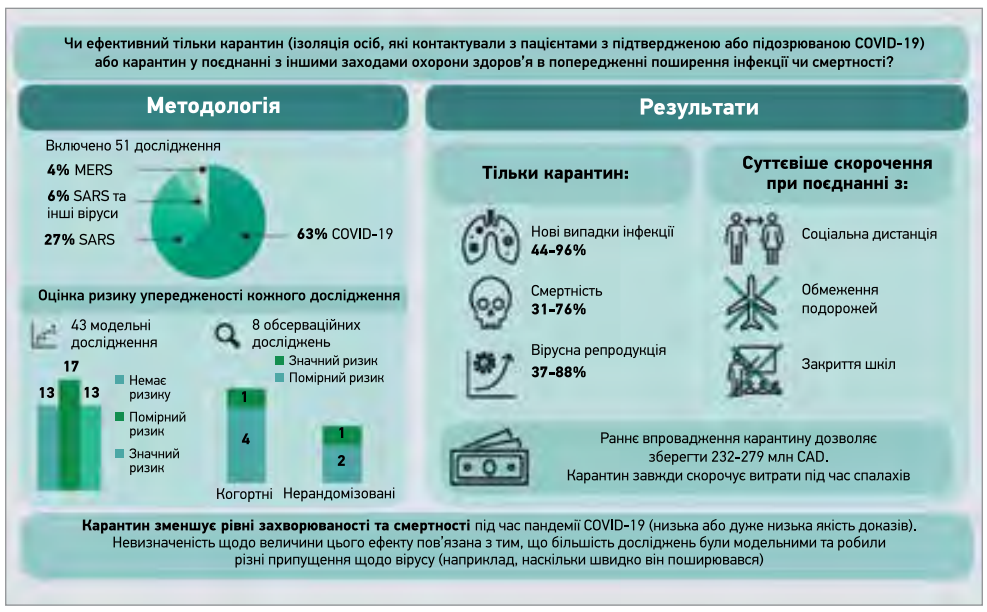


Рис. 1. Ефективність карантинних заходів для контролю пандемії COVID-19

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

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

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

Перші випадки коронавірусної інфекції було зареєстровано наприкінці 2019 року в м. Ухані (Китай), але COVID-19 дуже швидко поширилася по всьому світу. Щоби стримати пандемію, більшість країн запровадили заходи контролю, пов'язані з обмеженням міжнародних подорожей. Серед них були такі:

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

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

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

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

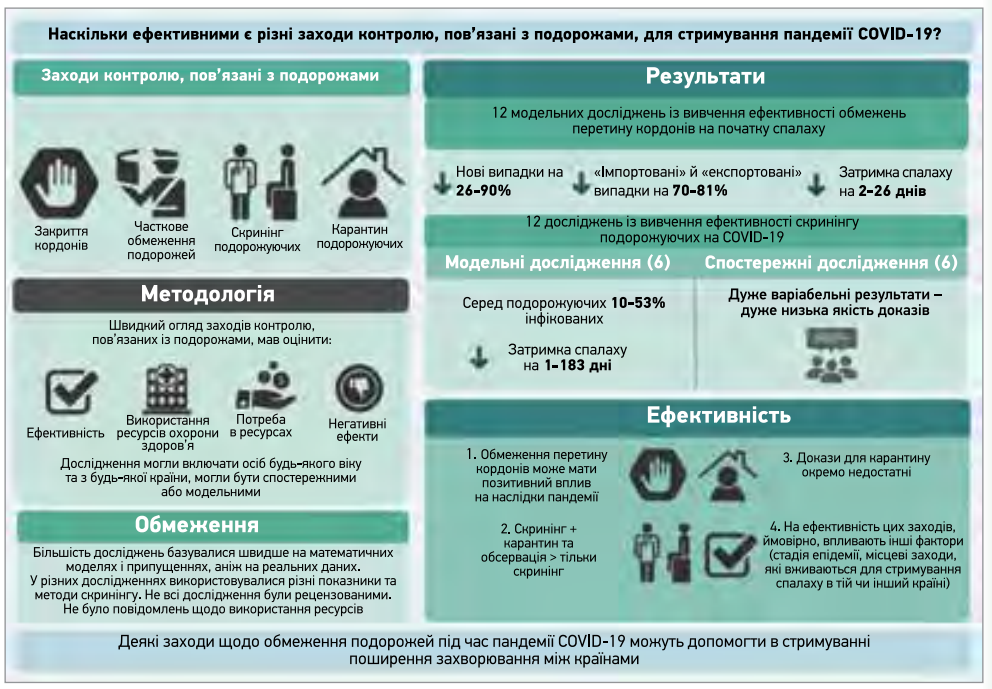


Рис. 2. Ефективність обмежень, пов'язаних із подорожами, для контролю пандемії COVID-19

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

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

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

Підготувала ***Наталя Александрук***

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

Парадигма брендів і генериків: погляд клінічного фармацевта

Катерина Зупанець

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

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

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

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

Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) промотує зазначену концепцію, віддаючи пріоритет так званим першим генерикам. «Перші генерики» – це препарати, котрі отримують своє перше схвалення FDA, що дає виробникові змогу продавати їх у США. FDA вважає, що «перші генерики» важливі для громадської охорони здоров'я, та приділяє першочергову увагу їх розгляду. Процедура схвалення «перших генеричних засобів» у FDA має назву ANDA (Generic) Approval і являє собою скорочене реєстраційне досьє нового препарату [5]. Згідно з вимогами, генерики мають характеризуватися фармацевтичною еквівалентністю, під якою мається на увазі виключно відповідність лікарській формі й технології вивільнення діючої речовини [6]. Активний фармацевтичний інгредієнт повинен бути ідентичний у брендовому та генеричному препаратах, а ось для допоміжних речовин FDA не вимагає 100% збігу, достатньо доказів їх безпеки для організму людини. Тож як такої повної фармацевтичної еквівалентності може й не бути. Чого ж очікувати від такого препарату на практиці? Чи буде в нього спостерігатися терапевтична еквівалентність із брендом?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

П'ятий етап фітоніринту – це всебічне вивчення безпеки (токсикологія) й ефективності лікарського препарату на всіх стадіях доклінічних і клінічних досліджень. Останні відповідають критеріям доказової медицини, тобто проводяться рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані випробування. Їх неможливо проводити з нестандартизованими фітопрепаратами, оскільки ті характеризуються значними коливаннями БАР у складі від партії до партії й, відповідно, різної вираженості фармакологічними ефектами. Прикладами таких досліджень є: CanUti-7 [13], яке довело, що Канефрон® Н може бути безпечною альтернативою антибактеріальній терапії при гострому неускладненому циститі; e-Bro-1 та e-Bro-3 [14], котрі продемонстрували значну перевагу препарату Бронхипрет® над плацебо при гострому бронхіті; ARhSi-1, яке показало прискорення порівняно з плацебо на 3,8 дня ліквідації симптоматики гострого вірусного риносинуситу при застосуванні препарату Синупрет® екстракт [15].

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

***

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

Список літератури знаходиться в редакції.

НОВИНИ FDA

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

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

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

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

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

Препарат виробляє компанія G1 Therapeutics Inc.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОАС класифікується за кількістю апное (пауз у диханні), а також за кількістю гіпопное (періодів поверхневого дихання), котрі з'являються в середньому щогодини. Цей показник (індекс апное-гіпопное, AHI) вимірює ступінь тяжкості ОАС. Легке ОАС визначається як показник AHI >5, але <15. eXciteOSA – це знімний пристрій стимуляції м'язів язика, що забезпечує нервово-м'язову стимуляцію язика з метою зменшення хропіння та легкого апное сну для пацієнтів віком >18 років.

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

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

Пристрій виробляє компанія Signifier Medical Technologies, LLC.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

НОВИНИ ВООЗ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала ***Ольга Татаренко***

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

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

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

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

Шлях пацієнта із САН

Етап 1. Дебют захворювання

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

Особливості першого нападу:

• вік: 3-5 років, рідше –12-15 років;

• локалізація: найчастіше спостерагівся набряк кінцівок або черевної порожнини, рідше – виражений набряк обличчя.

Перше сприйняття захворювання було неоднозначним:

• зазвичай перший напад зумовлював занепокоєння, проте не сприймався як серйозна проблема:

◆ набряк кінцівок сприймається як наслідок забою, укусу комахи чи підозри на перелом;

◆ набряк черевної порожнини пов'язують переважно з отруєнням, кишковою колькою, наявністю гельмінтів;

◆ набряк обличчя пояснюють як прояв алергічної реакції;

• у більшості випадків аналогія із захворюванням родича із САН відсутня. Здебільшого на момент першого нападу родичі з цим захворюванням не знали про свій діагноз і його спадковий характер.

Медична допомога:

• дії пацієнтів за первинного прояву САН залежали насамперед від інтенсивності нападу:

◆ багато пацієнтів зазначили, що при первинному прояві САН не зверталися до лікаря;

◆ за високої інтенсивності нападу пацієнти підтверджували звернення до фахівця залежно від локалізації (гастроентеролог, хірург, педіатр, алерголог); також характерним було отримання симптоматичного лікування без вираженого ефекту: наприклад, батьки пацієнта, в якого вперше розвинувся набряк руки, запідозрили травму й тому зверталися до хірурга; в іншому випадку дорослі вирішили, що їхню дитину вкусила комаха, й не зверталися по медичну допомогу взагалі.

Етап 2. Розвиток захворювання

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

Особливості подальших нападів:

• частота нападів є індивідуальною: частіше – не менш як 1 р/міс, рідше – 1 раз на декілька місяців. У поодиноких випадках напади траплялися декілька разів на місяць і навіть щотижня;

• локалізація нападів зазвичай зберігається;

• інтенсивність нападів є стабільною, тяжкі загострення трапляються рідко.

Сприйняття захворювання – проблема стає вираженою:

• при порівнянні характеру нападів у багатьох випадках прослідковується аналогія із захворюванням родича. Цей факт, з одного боку, засмучує, підвищує страхи щодо прогресування захворювання, можливих ризиків, з іншого боку, приклад родича демонструє, що напади часто минають без втручання лікаря, тому по медичну допомогу звертатися необов'язково;

• пацієнти часто сприймають захворювання як індивідуальну особливість організму;

• деякі пацієнти зауважили, що на початковому етапі перебігу захворювання набряк черевної порожнини сприймався як гастроентерологічна проблема.

Медична допомога:

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

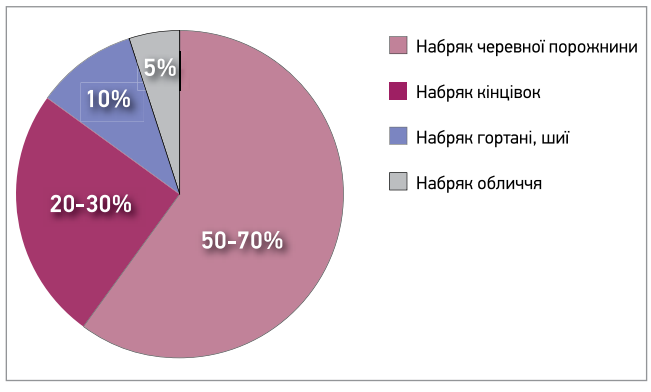


Рис. 1. Локалізація нападів

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

• у разі тяжких нападів (набряк черевної порожнини, гортані), коли була необхідна екстрена медична допомога, пацієнти викликали швидку;

• в поодиноких випадках при загостреннях у легкій формі до лікарів не зверталися;

• фактором, який знижував мотивацію до звернення по медичну допомогу, був негативний досвід родича із САН, який демонстрував відсутність обізнаності лікарів, а також низьку ефективність лікування.

Етап 3. Різке прогресування захворювання

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

Особливості подальших нападів:

• критичний період – пацієнти відзначають зміну перебігу захворювання; в деяких випадках вони точно називають провокувальний фактор (стрес, забій тканин, різка зміна температури тощо);

• спостерігаються почастішання нападів, тяжчий їх перебіг (інтенсивність болю, тривалість нападу). Траплялися випадки госпіталізації до реанімаційного відділення;

• багато пацієнтів зауважили, що вперше стикнулися з набряком гортані, шиї, геніталій, спини, кульшових суглобів.

Сприйняття захворювання – посилення страху за своє життя:

• пацієнти відзначають, що навчилися жити з нападами, розуміють їх розвиток; набряк кінцівок і черевної порожнини стають рутинним явищем (окрім гострих випадків). Зазвичай хворі просто вичікують, коли мине виражена фаза загострення;

• водночас поява нападів нової локалізації та погіршення загального стану, крім фізичних страждань, формують супутній депресивний фон – хвороба прогресує, не піддається контролю, а точний діагноз так і не встановлено;

• пріоритетні діагнози – набряк Квінке, алергія, синдром подразненого кишечнику тощо.

Медична допомога:

• звернення по медичну допомогу частіше спостерігається винятково в разі тяжких нападів (пацієнти схильні вичікувати до останнього) з локалізацією набряку в черевній порожнині, гортані, шиї;

• причина – недовіра, зумовлена попереднім негативним досвідом лікування:

◆ нерозуміння лікарями симптоматики, відсутність чітких дій;

◆ попередній досвід неефективного лікування, страх хірургічного втручання (наприклад, помилкова діагностика нападу апендициту);

• водночас погіршення стану стимулює до активації пошуку кваліфікованого фахівця – алерголога, імунолога, отоларинголога. Був один випадок звернення до іноземних фахівців.

Етап 4. Встановлення діагнозу

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

Продовження на стор. 32.

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

Продовження. Початок на стор. 31.

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

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

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

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

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

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

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

Позитивні моменти:

• встановлення правильного діагнозу дає розуміння специфіки захворювання та почуття визначеності:

◆ формує серйозніше ставлення до захворювання, більше побоювань щодо можливих ризиків, а отже, стимулює підвищену увагу до провокувальних чинників, які можливо контролювати;

◆ наявність виписки про діагноз, необхідних рекомендацій дає змогу корегувати лікування під час гострих нападів;

◆ пацієнт відчуває підтримку;

◆ пацієнт розуміє, що його випадок не є унікальним.

Негативні моменти:

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

◆ насамперед засмучує відсутність ефективного лікування та профілактики нападів;

◆ спадковий характер захворювання свідчить про ризики для всієї родини, переживання за родичів (насамперед за дітей);

◆ формування почуття безвиході;

• для частки пацієнтів висока вартість дослідження на дефіцит С1-інгібітора була бар'єром для перевірки всієї родини.

Етап 5. Життя пацієнта із САН

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

Особливості нападів:

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

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

• тривалість нападу – 3-5 діб.

Сприйняття захворювання:

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

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

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

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

• психологічно:

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

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

Медична допомога – характерна обережність:

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

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

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

• в поодиноких випадках відзначено, що під час виклику швидкої медичної допомоги причиною звернення був набряк Квінке як діагноз, зрозумілий широкому колу лікарів;

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

Життя пацієнта із САН: прояви

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

Особливості симптоматики:

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

Відзначені на тлі набряку черевної порожнини поодинокі випадки пароксизмальної тахікардії.

Найчастіше пацієнту під час нападу доводиться перебувати в ліжку;

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

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

• **набряк обличчя** – відчуття жару, головний біль.

Медична допомога:

• досвід госпіталізації до медичного закладу при загострені захворювання мали всі опитані пацієнти;

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

• досвід оперативного втручання при загострені захворювання в опитаних відсутній. Рідше проводилася процедура трахеостомії;

• варто згадати про випадки, коли був неправильно діагностований напад апендициту, непрохідності кишечнику; необхідними були зусилля родичів для відміни непотрібної операції;

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

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

Можливості протидії захворюванню

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

Можливі профілактичні заходи на сьогодні:

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

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

• увага до харчування, дотримання дієти.

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

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

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

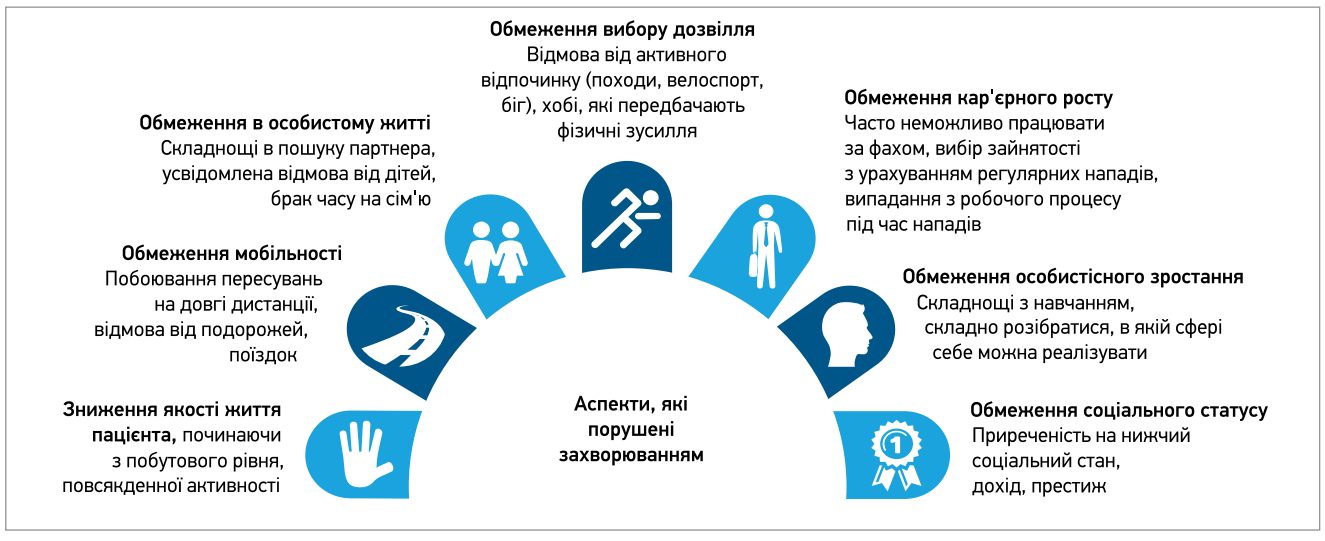


Рис. 2. САН: вплив на життєві аспекти пацієнта

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

Підходи до лікування

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

Сучасні підходи до лікування САН:

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

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

Переваги сучасного лікування з точки зору пацієнтів:

» цілеспрямована дія;

» висока ефективність;

» швидкий ефект;

» можливість ефективної профілактики, що дає змогу вести звичний спосіб життя;

» ефект препарату перевірений досвідом.

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

Бар'єрів для застосування сучасної терапії не виявлено: пацієнти демонструють готовність використання нових препаратів для лікування та профілактики набряку. Зрозумілою перевагою є нечасте постійне підшкірне профілактичне введення препарату, що може дати змогу ефективного запобігання нападам.

Проблемні точки в наданні медичної допомоги:

» відсутність знань про захворювання в більшості лікарів, до яких потрапляє пацієнт із САН;

» пацієнти свідомо намагаються мінімізувати свої звернення до медичного закладу, терплять до критичного моменту. Причини:

• розуміння відсутності ефективних засобів допомоги в лікарні, в більшості випадків – відсутність знань про захворювання в лікарні;

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

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

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

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

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

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

Що являє собою САН і в чому його небезпека?

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

Чому важливо вчасно діагностувати САН?

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

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

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

Як забезпечується лікування пацієнтів із САН?

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

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

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

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

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

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

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

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

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

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

Фітотерапія – альтернатива антибіотикам у лікуванні неускладненого гострого циститу в жінок

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

Почесний член Міжнародного товариства хіміотерапії, професор кафедри урології Мюнхенського технічного університету Курт Набер представив доповідь на тему «Чи завжди потрібні антибіотики в терапії гострих неускладнених циститів у жінок?». У своєму виступі спікер докладно розглянув питання застосування інших класів препаратів для лікування неускладнених інфекцій сечових шляхів (ІСШ) і роль такої терапії в зниженні антибіотикорезистентності.

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

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

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

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

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

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

Нині накопичено велику кількість даних, які підтверджують те, що симптоматична терапія може бути такою самою ефективною в зменшенні симптомів захворювання та запобіганні повторним випадкам неускладненої ІСШ, як і лікування антибіотиками. Зокрема, цікавими виявилися результати рандомізованого контрольованого дослідження, в якому порівнювалися ефективність і безпека ібупрофену (400 мг 3 р/добу протягом 3 днів) і антибактеріального препарату фосфоміцину трометамолу (3 г одноразово) в разі неускладнених ІСШ у жінок віком 18-65 років. Було виявлено, що в групі хворих, які приймали ібупрофен, порівняно з групою, що одержувала фосфоміцину трометамол, спостерігалися дещо менш виражене полегшення симптоматики й вища частота розвитку пієлонефриту, проте кількість додаткового призначення антибіотиків була значно нижчою. Крім того, прийом антибіотиків значно частіше супроводжувався розвитком небажаних побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту (Gágior I. et al., 2015). Варто відзначити й результати дослідження J. Bleidorn і співавт. (2016), у якому лікування без антибіотиків не мало негативного впливу на частоту виникнення рецидивних ІСШ або пієлонефриту через понад 4 тиж після початку терапії. З огляду на це, симптоматичне лікування та відмова від застосування антибіотиків можуть призначатися в разі гострого неускладненого циститу, що проявляється легкими чи помірно вираженими симптомами. Проте під час прийняття рішень щодо оптимальної тактики лікування слід ураховувати й уподобання пацієнта (Kranz J. et al., 2018).

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

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

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

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

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.

РАЄНОМ

івабрадин

КЕРУВАННЯ ПУЛЬСОМ

Впевненість у контролі ЧСС при стабільній стенокардії та ХСН

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

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раєном

Склад: *діюча речовина:* івабрадин (у формі івабрадину гідрохлориду). 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 5 мг або 7,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ С01Е В17. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Раєном показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥70 ударів на хвилину (уд/хв). Препарат слід призначати: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування β-блокаторів; або у комбінації з β-блокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β-блокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною хронічною серцевою недостатністю, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥70 уд/хв. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин; частота серцевих скорочень у стані спокою <70 уд/хв до початку лікування; кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда; тяжка артеріальна гіпотензія (<90/50 мм рт. ст.); тяжка печінкова недостатність; синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; нестабільна або гостра серцева недостатність; залежність від штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму); нестабільна стенокардія; AV-блокада III ступеня; комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати — похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»); одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів CYP3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати; період вагітності або годування груддю, репродуктивний вік у жінок, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину — зорові феномени (фосфени) та брадикардія є дозозалежними та зумовлені фармакологічною дією препарату. **Спосіб застосування та дози.** Залежно від необхідної дози слід призначати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які містять 5 мг або 7,5 мг івабрадину. Раєном призначають дорослим. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гедеон Ріхтер Румунія А.Т. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/17512/01/01(02) від 16.08.2019. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1820 від 16.08.2019.

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

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

GEDEON RICHTER

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

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

Характеристика івабрадину

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

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

Клінічне застосування івабрадину

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

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

Ефективність івабрадину при стабільній стенокардії була підтверджена в широкій популяції пацієнтів у реальній клінічній практиці (дослідження REDUCTION) незалежно від тяжкості стенокардії та наявності супутніх захворювань.

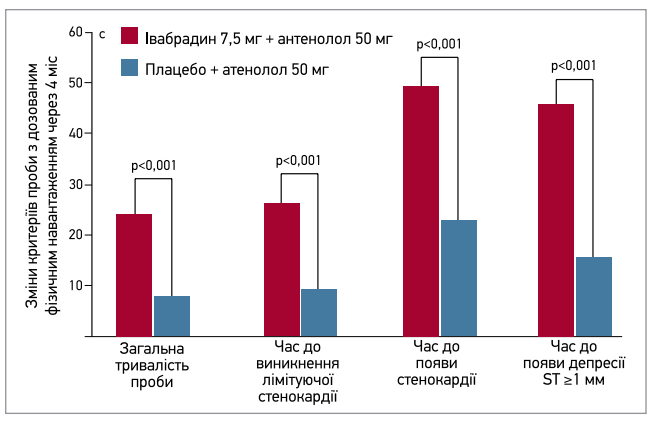


Рис. 1. Дослідження ASSOCIATE: івабрадин підвищує ефективність терапії пацієнтів, які вже отримують ББ

Вплив івабрадину на кардіоваскулярну смертність

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

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

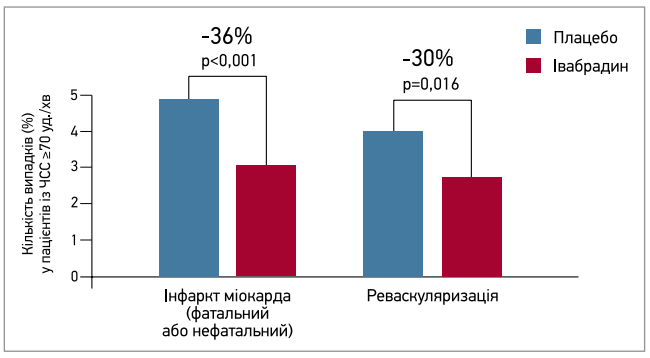


Рис. 2. Дослідження BEAUTIFUL: івабрадин знижує частоту інфаркту міокарда та реваскуляризації

У дослідженні SHIFT івабрадин продемонстрував здатність покращувати серцево-судинні наслідки в тяжкої категорії кардіологічних хворих – у пацієнтів із ХСН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Призначення івабрадину на додаток до стандартної терапії (пацієнти отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), ББ, діуретики, антагоністи альдостерону) забезпечило зниження ризику кардіоваскулярної смерті та госпіталізації з приводу прогресування СН на 18% (p<0,0001). Покращення результатів при лікуванні івабрадином ставало помітним уже через 3 міс від початку терапії та підтримувалося протягом усього дослідження в усіх підгрупах пацієнтів незалежно від віку, статі, етіології ХСН, вихідного класу за NYHA, наявності супутнього діабету або артеріальної гіпертензії. Аналіз вторинних кінцевих точок показав сильну тенденцію до зниження загальної смертності на 10% (p=0,092), значне зниження смертності від СН на 26% (p=0,014) і значне зниження госпіталізацій через погіршення СН на 26% (p<0,0001) (рис. 3). У цьому дослідженні брадикардія була причиною відміни івабрадину лише в 1% пацієнтів; це є надзвичайно низьким показником з огляду на те, що 89% хворих отримували ББ.

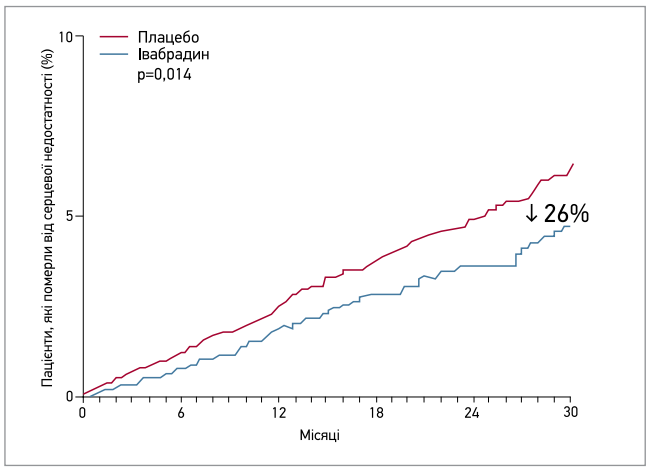


Рис. 3. Дослідження SHIFT: івабрадин знижує смертність від серцевої недостатності

Нові перспективи застосування івабрадину

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

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

Висновки

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

Список літератури знаходиться в редакції.

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

Підготував ***Олександр Гладкий***

ДОВІДКА «ЗУ»

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

Зареєстрованими показаннями для призначення лікарського засобу Раєном є:

• симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії в дорослих пацієнтів із нормальним синусовим ритмом і ЧСС ≥70 уд./хв у монотерапії (за наявності протипоказань чи обмеження до застосування ББ) або в комбінації з ББ (у разі неадекватного контролю при використанні оптимальної дози ББ);

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

Раєном доступний у формі таблеток, вкритих оболонкою, що містять 5 або 7,5 мг івабрадину, з можливістю поділу таблетки 5 мг на дві рівні частини. Це дає лікарям змогу легко підібрати необхідну дозу та корегувати її під час терапії, гнучко змінювати дозування залежно від клінічної ситуації. Зручна блістерна упаковка дає можливість пацієнтам легко здійснювати візуальний контроль дотримання режиму прийому препарату, що мінімізує кількість пропусків і покращує комплаєнс. Важливо, що доступна ціна Раєному дає змогу здійснювати тривалу ЧСС-знижувальну терапію препаратом європейської якості та в такий спосіб максимізувати лікувальні ефекти.

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

Наприкінці січня відбулося онлайн-засідання громадської організації «Придніпровська асоціація лікарів-інтерністів», присвячене коморбідній патології у хворих на цукровий діабет (ЦД), а також іншим проблемам внутрішньої медицини, в якому взяв участь завідувач кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», член Ради Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ), доктор медичних наук, професор Валерій Аркадійович Потабашній, виступивши з доповіддю «Особливості лікування серцевої недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом: огляд рекомендацій ВАКУ 2020 року».

В.А. Потабашній

Професор В.А. Потабашній повідомив, що на асамблеї ВАКУ (після обговорення на XXI Національному конгресі кардіологів України у вересні 2020 року) було ухвалено спільні рекомендації ВАКУ та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет». Ці рекомендації розроблено для сімейних лікарів, терапевтів і кардіологів поліклінік і стаціонарів, анестезіологів, лікарів відділень інтенсивної терапії, клінічних фармакологів і лікарів інших спеціальностей. Оскільки ці настанови ще маловідомі для широкого кола лікарів, професор присвятив свій виступ їх розгляду.

Насамперед спікер звернув увагу на те, що в рекомендаціях визначено 5 класів:

- I (значна сила, тобто користь набагато перебільшує ризик): рекомендоване втручання чи вид лікування, без сумніву, корисні й ефективні;
- IIa (помірна сила, користь достатньо перебільшує ризик): дані щодо ефективності рекомендованого втручання чи виду терапії переважують протилежну думку;
- IIb (низька сила, користь перебільшує ризик або дорівнює йому): дані щодо ефективності рекомендованого втручання чи виду терапії менш очевидні й мають суперечливий характер;
- IIIa (помірна сила, користь дорівнює ризику): ефективність рекомендованого втручання чи терапії не підтверджені в дослідженнях;
- IIIb (значна сила, користь менша за ризик): втручання може завдати шкоди.

В основу рекомендацій закладено три рівні доказів – A, B та C (A – рандомізовані контрольовані дослідження (>1 випробування), метааналіз; B – рандомізоване контрольоване дослідження; C – нерандомізовані клінічні випробування).

На початку доповіді Валерій Аркадійович нагадав, що серцева недостатність (СН) визначається як комплексний клінічний синдром, що є наслідком будь-яких структурних або функціональних порушень наповнення шлуночків або викиду крові та являє собою потенційно фатальну стадію будь-якого серцево-судинного захворювання. В Україні поширеність хронічної СН (ХСН) становить ≈2%, а в осіб віком >65 років сягає 10%. Поширеність ХСН зростає з віком і наявністю супутніх захворювань, як-от артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, ЦД 2 типу, ниркова дисфункція, анемія тощо. Утім, безпосередньо майже 50% усіх нових випадків СН пов'язані з ішемічними причинами, причому 90-добова смертність серед хворих, які ургентно госпіталізовані з ознаками декомпенсації ХСН або з гострою СН досягає 40%, а 5-річна смертність хворих із маніфестною ХСН – майже 50%.

За даними епідеміологічних досліджень, ЦД 2 типу підвищує ризик уперше встановленої ХСН у чоловіків і жінок у 2 та 5 разів відповідно. Незважаючи на те що вдосконалене обґрунтування лікування ЦД дало змогу поліпшити виживання хворих у розвинених країнах, кількість смертей від ХСН почала перевищувати смертність від інфаркту міокарда в пацієнтів із ЦД 2 типу. Водночас ризик смерті у хворих із ХСН і ЦД 2 типу без ішемічної хвороби серця (ІХС) дорівнює такому, що спостерігається при ішемічній ХСН без ЦД.

Основними патогенетичними зв'язками між ХСН і ЦД насамперед є ураження органів-мішеней, зумовлені ЦД (нефропатія, мікро- та макроангіопатія, мікроваскулярне запалення, дисфункція ендотелію, атеросклероз та інші нейропатичні зміни). До кардіоваскулярних захворювань, які співіснують із ЦД та підвищують ризик розвитку СН, слід віднести ІХС, артеріальну гіпертензію, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і фібриляцію передсердь. Важливим зв'язком між ХСН і ЦД є абдомінальне ожиріння, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, дисліпідемія та гіперурикемія. Також ЦД робить внесок у розвиток ХСН за рахунок активізації ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) і симпатоадреналової систем, збільшення рівня ендотеліну-1, зростання оксидативного стресу, системного запалення, «метаболічної пам'яті», ліпотоксичності, глюкозотоксичності й інших факторів.

Згідно з рекомендаціями «Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет» у діагностиці ХСН слід проводити:

- визначення рівнів BNP/NT-proBNP у хворих на ЦД 2 типу в разі підозри щодо наявності ХСН за умови збереженої фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та/або ізольованих діастолічних порушень функції міокарда (клас I, рівень A);
- визначення концентрацій BNP/NT-proBNP для уточнення прогнозу й тяжкості ХСН у хворих на ЦД 2 типу (клас I, рівень A);
- визначення рівнів BNP/NT-proBNP та/або високочутливих серцевих тропонінів T або I (поріг чутливості – 0,1 нг/л) безпосередньо при госпіталізації для оцінки прогнозу в осіб із гострою СН або гострою декомпенсацією ХСН у поєднанні з ЦД 2 типу (клас I, рівень A);
- моніторинг рівнів мозкового натрійуретичного пептиду / NT-proBNP та sST2 з інтервалом 3-4 міс у пацієнтів із ХСН у поєднанні з ЦД 2 типу для об'єктивізації ефективності лікування (клас IIb, рівень B).

Цільовий рівень HbA_{1c} для більшості хворих із маніфестною ХСН із ЦД 2 типу має утримуватися в межах 7,0-8,0% (клас IIa, рівень C). Стабільно високі рівні HbA_{1c} (>10%) та/або sST2 >35 нг/мл у хворих із ЦД 2 типу є потужними біомаркерами високого ризику появи СН (клас IIa, рівень B). Динаміка рівнів HbA_{1c} та sST2, яка ґрунтується на серійних вимірюваннях умісту біомаркерів з інтервалом 3-4 міс, може бути корисною для визначення ризику появи СН (клас IIb, рівень C).

Специфічного лікування ХСН для хворих на ЦД 2 типу не існує, тобто стратегія медикаментозного лікування ХСН залишається незмінною, але є певні особливості щодо вибору лікарських засобів у разі ХСН за наявності ЦД. Окрім того, не проводилося спеціальних рандомізованих клінічних досліджень, які були би присвячені винятково хворим на ЦД з метою зниження ризику появи чи сповільнення прогресування ХСН. Саме тому було запропоновано нижчезазначені рекомендації щодо фармакологічного лікування ХСН у хворих на ЦД, мета яких полягає в зниженні ризику смерті та/або запобіганні госпіталізації внаслідок прогресування ХСН.

Перший клас рекомендацій:

- застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), β-адреноблокаторів й антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у поєднанні з ЦД 2 типу (клас I, рівень A);
- інгібітори АПФ рекомендовані для початкового призначення хворим на ХСН зі зниженим показником ФВ ЛШ (клас I, рівень A);
- БРА рекомендовані пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ за непереносимості інгібіторів АПФ або за наявності протипоказань до їх призначення (клас I, рівень B);
- комбіновану блокаду рецепторів ангіотензину II та неприлізину (сакубітрил/валсартан) слід рекомендувати замість інгібіторів АПФ у разі збереження стійких симптомів СН у хворих зі зниженою ФВ ЛШ, незважаючи на прийом рекомендованої схеми лікування (інгібітор АПФ + β-адреноблокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів) (клас I, рівень B).

Водночас сакубітрил/валсартан не може бути застосований у хворих з ангіоневротичним набряком в анамнезі (клас IIIb, рівень C).

Другий клас рекомендацій:

- івабрадин слід застосовувати у хворих на ХСН із ФВ ЛШ <35% і ЦД 2 типу за наявності синусового ритму на ЕКГ із частотою серцевих скорочень у спокої >70/хв, незважаючи на титрування β-адреноблокаторів до максимально переносимої дози (клас IIa, рівень B);
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів можна розглянути з метою зниження ризику госпіталізації хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і ЦД 2 типу, якщо протягом року відбулася одна та більше госпіталізація щодо ХСН, циркулювальний рівень BNP або NT-proBNP стійко підвищений (>300 пг/мл або >1000 пг/мл відповідно), рівень креатиніну крові <250 мкмоль/л, уміст калію <5 ммоль/л, а швидкість клубочкової фільтрації >30 мл/хв/1,73м^2).

Окрім того, доповідач звернув увагу на низку нових рекомендацій:

- інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу – НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) можуть бути застосовані у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ і ЦД 2 типу, котрі отримують лікування за рекомендованою схемою (інгібітор АПФ або БРА чи сакубітрил/валсартан + β-адреноблокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів) для поліпшення віддаленого прогнозу смертності (клас I, рівень B);
- застосування ранньої комплексної фармакологічної терапії на основі комбінування сакубітрилу/валсартану, β-адреноблокатора, антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітора НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ (клас IIa, рівень B);
- петльові діуретики, в т. ч. у комбінації з тіазидами, слід застосовувати для симптоматичної терапії ХСН зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ для досягнення euволемічного контролю (клас I, рівень C);
- ізосорбіду динітрат у комбінації з гідралазину гідрохлоридом може бути використаний як альтернатива блокаторам РААС винятково в осіб африканської раси незалежно від наявності ЦД 2 типу (клас I, рівень A);
- у хворих на ХСН зі зниженою чи збереженою ФВ ЛШ у поєднанні з ЦД 2 типу артеріальний тиск необхідно підтримувати на рівні <130/80 мм рт. ст. (клас I, рівень A);
- використання інгібіторів АПФ (або БРА) та β-адреноблокатора є доцільним для досягнення адекватного контролю артеріального тиску в осіб із ХСН (клас IIa, рівень C);
- профілактика та лікування фібриляції/тріпотіння передсердь у разі ХСН має здійснюватися згідно з відповідними сучасними рекомендаціями (клас I, рівень C).

Рекомендації щодо зниження ризику гіперкаліємії при фармакологічному лікуванні ХСН у хворих на ЦД 2 типу для підтримання прихильності до терапії:

- регулярний контроль рівнів електролітів і креатиніну в сироватці крові на початку лікування препаратами, що блокують ефекти РААС, або при титрації доз інгібіторів АПФ / БРА у хворих на ХСН і ЦД (клас IIb, рівень B);
- використання полістеролсульфонату натрію, натрію-цирконію циклосилікату, патиромеру може бути доцільним для контролю гіперкаліємії на тлі хронічної блокади РААС у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ і ЦД (клас IIb, рівень B).

Рекомендації щодо ресинхронізаційної терапії (РТ) при ХСН у пацієнтів із ЦД:

- РТ доцільна у хворих із маніфестацією ХСН із ФВ ЛШ ≤35%, що супроводжується повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса з тривалістю комплексу QRS на ЕКГ ≥150 мс на тлі оптимальної медикаментозної терапії – ОМТ (клас I, рівень A);
- РТ може використовуватися для поліпшення клінічного статусу та прогнозу ХСН у хворих із ФВ ЛШ ≤35%, QRS-морфологією ЕКГ-картини повної блокади лівої ніжки пучка Гіса та пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ до 130-150 мс, які залишаються симптомними попри ОМТ (клас I, рівень B);
- РТ може також бути розцінена як метод поліпшення клінічного стану та перебігу маніфестної ХСН із ФВ ЛШ ≤35%, будь-якою QRS-морфологією ЕКГ-картини повної блокади лівої ніжки пучка Гіса з пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ ≥150 мс, які залишаються симптомними попри ОМТ (клас IIa, рівень B);
- РТ не рекомендована хворим на ХСН із пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ <130 мс (клас III, рівень A);
- регулярні індивідуально підібрані фізичні вправи можуть мати позитивний вплив на клінічний перебіг ХСН і віддалений прогноз (клас IIb, рівень B).

Професор В.А. Потабашній повідомив, що найближчим часом очікується оприлюднення оновлених настанов із ведення СН Європейського товариства кардіологів (ESC), а також висловив надію, що після створення чіткішої структури, підтриманої доказами щодо покращення прогнозу СН, всебічний підхід до медикаментозної терапії СН стане фундаментом для її лікування.

Підготував ***Олександр Соловйов***

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

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

Чи є АГ фактором ризику тяжчих наслідків коронавірусної інфекції?

Перші невеликі серії випадків не свідчили про надлишок АГ у пацієнтів із COVID-19. У лютому 2020 року Епідеміологічна група з реагування на надзвичайну ситуацію з новою коронавірусною пневмонією опублікувала аналіз великої вибірки з Китаю; загальний коефіцієнт летальності (CFR) становив 2,3% (1023 із 44 672 підтверджених випадків) проти 6,0% у пацієнтів з АГ. Утім, цей аналіз провели без поправки на вік. Відомо, що CFR COVID-19 і поширеність АГ збільшуються з віком, досягаючи 8,0% і понад 50% відповідно для вікової групи 70-79 років (Clark C.E. et al., 2021). У дослідженні OpenSAFELY, що охопило >17 млн мешканців Великої Британії, наявність АГ після поправки на вік й інші супутні фактори асоціювалася з підвищенням внутрішньогоспітальної смертності від COVID-19 на 7% (Williamson E. та співавт., травень 2020). Надалі було проведено кілька систематичних оглядів і метааналізів, які надали такі результати:

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

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

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

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

На сьогодні велика кількість когортних досліджень і метааналізів підтвердила відсутність зв'язку між застосуванням інгібіторів РАС і тяжкістю COVID-19, включно з опублікованим у вересні метааналізом 7 досліджень високої якості (n=164 064) (Chan C.K. et al., 2020). Однак більшість досліджень проводилася в госпіталізованих пацієнтів із позитивним тестом на COVID-19, і багато з цих пацієнтів мали супутні захворювання, асоційовані з підвищеним ризиком COVID-19, що могло спричинити певну упередженість висновків.

У січні 2021 року L. Semenzato та співавт. представили результати найбільшого когортного дослідження, котре охопило все доросле населення Франції (67 млн осіб), з яких 2 млн дорослих із неускладненою АГ розподілили на 3 взаємовиключні групи: тих, хто приймав ІАПФ, БРА чи блокатори кальцієвих каналів (БКК). При цьому з аналізу виключили пацієнтів із діабетом, кардіоваскулярними захворюваннями, хронічними хворобами нирок і легень, діагностованими в останні 5 років. Унікальність цього дослідження полягає в тому, що воно ґрунтується на порівнянні класів АГП в амбулаторних пацієнтів, які перебувають на довгостроковій антигіпертензивній терапії (тоді як у більшості інших робіт оцінювали зв'язок класів АГП із тяжкістю COVID-19 у госпіталізованих хворих). Пацієнтів спостерігали протягом 16 тиж; кінцевими точками були час до госпіталізації та час до інтубації чи смерті. Результати показали: порівняно з БКК, терапія ІАПФ або БРА асоціювалася зі зниженням ризику госпіталізації через COVID-19 на 26 і 16% відповідно, а також зі зниженням ризику інтубації чи смерті на 34 та 21% відповідно (рис.).

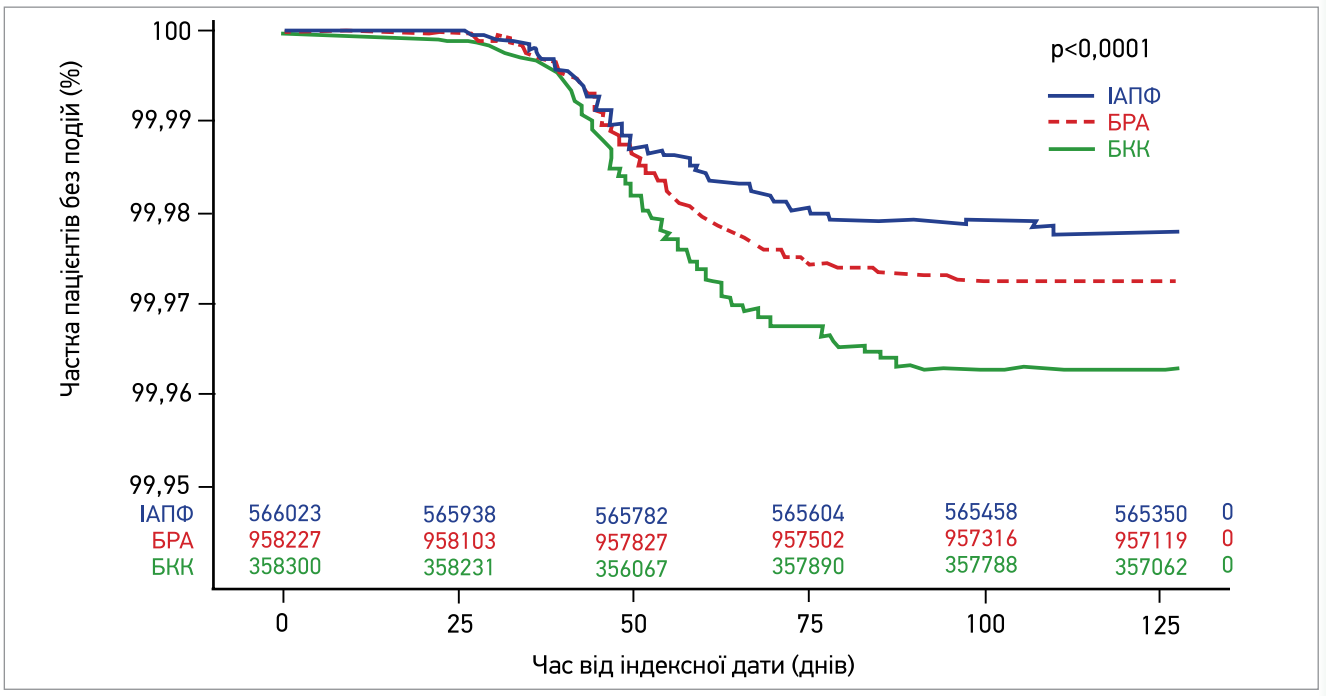


Рис. Криві виживаності Каплана-Меєра (інтубація чи смерть унаслідок COVID-19) (адаптовано за L. Semenzato та співавт., 2021)

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

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

Імовірне пояснення захисного впливу ІАПФ/БРА може бути таким. Як уже згадувалося, вірус SARS-CoV-2 використовує мембранний рецептор АПФ-2 як «ворота» для потрапляння в клітини. АПФ-2 є ключовим ферментом РАС, який забезпечує перетворення октапептиду Ang II (ангіотензину II) на гептапептид Ang (1-7) – ангіотензин (1-7). Ang II шляхом дії на AT_1R (рецептори Ang II 1 типу) спричиняють низку потенційно шкідливих ефектів, як-от вазоконстрикція, затримка натрію, запалення, фіброз, окислювальний стрес, апоптоз і проліферація клітин. Натомість Ang (1-7) через рецептор *mas* (*masR*) протидіє сигнальному шляху Ang II – AT_1R і забезпечує вазодилатацію, протизапальний, антифібротичний, антиапоптотичний та антипроліферативний ефекти.

Після того, як вірус зв'язується з позаклітинним доменом АПФ-2, він разом з АПФ-2 інтерналізується – потрапляє всередину клітини, при цьому активність АПФ-2 знижується. У результаті посилюється дія Ang II на AT_1R із відповідними шкідливими ефектами, знижуються утворення Ang (1-7) й активність *masR* – корисного контррегуляторного рецептора РАС. Власне, саме втрату клітинами АПФ-2 вважають головною рушійною силою системних проявів COVID-19. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що ІАПФ і БРА підвищують експресію АПФ-2 у тканинах, а отже, можуть протидіяти системному прогресуванню COVID-19. При цьому збільшення кількості АПФ-2 не супроводжується підвищенням тяжкості COVID-19 завдяки поєднанню пригнічення Ang II / AT_1R й активації захисного сигнального шляху АПФ-2 – Ang (1-7) – *masR* під впливом ІАПФ/БРА (Carey M.R., 2021).

Чому ІАПФ продемонстрували кращий результат порівняно з БРА?

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

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

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

Підготував ***Олексій Терещенко***

Доведений, тривалий та равномірний контроль АТ 24 години на добу[1]

Телміста® 24

телмісартан

Таблетки по 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

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

Телміста® HD 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 80 мг/25 мг

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

Телдіпін®

телмісартан/амлодипін

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телміста

Склад: Телміста: 1 таблетка містить 20 мг або 40 мг, або 80 мг телмісартану; Телміста Н: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; Телміста HD: 80 мг телмісартану та 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма. Таблетки.** Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A07. **Показання. Гіпертензія.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Попередження серцево-судинних захворювань. Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із задокументованим ураженням органів-мішеней. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТХ C09D A07. Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до інших похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів). Вагітність та планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Холестатичні та біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рефрактерна гіпокаліємія, гіперкальціємія. Годування груддю. Симптомна гіперурикімія (подагра). Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Побічною реакцією, що спостерігалась часто, було запаморочення. Серйозні побічні явища, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневрotичний набряк, можливі в поодиноких випадках (від ≥ 1/10000 до <1/1000), а також спостерігалася гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечостатевого тракту, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, посилення або активація системного червоного вовчака, гіперчутливість, гіпокаліємія (у діабетичних пацієнтів), тривога, безсоння, депресія, кашель, вертиго, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, сухість у роті, метеоризм, астенія, свербіж, посилене потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судови м'язів, міальгія, підвищення креатиніну в крові. **Спосіб застосування.** Слід приймати препарат Телміста Н, Телміста HD перорально один раз на добу, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телдипін

Склад: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) або 40 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори рецепторів ангіотензину-II, комбінації. Телмісартан та амлодипін. Код АТХ C09D B04. **Показання.** Препарат Телдіпін показаний як заміна терапія для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже лікувалися телмісартаном та амлодипіном, що призначалися одночасно в тій самій дозі, як і в комбінації. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжка артеріальна гіпотензія. Шок (у тому числі кардіогенний). Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, через тяжкий аортальний стеноз). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Одночасне застосування препарату Телдіпін з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2). **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції – запаморочення та периферичний набряк. Рідко може виникнути повна втрата свідомості (менше ніж 1 випадок на 1000 пацієнтів). Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, почервоніння. Сонливість, мігрень, головний біль, парестезія. Вертиго. Брадикардія, відчуття серцебиття. Кашель. Біль у животі, діарея, нудота. Свербіж. Артралгія, м'язові спазми (судоми в ногах), міалгія. Еректильна дисфункція. Підвищення рівня печінкових ензимів. **Спосіб застосування.** Рекомендована доза препарату Телдіпін становить 1 таблетку. Препарат Телдіпін можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується запивати таблетки Телдіпін невеликою кількістю рідини.
Категорія відпуску. За рецептом

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.
Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Адреса: Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13

www.krka.ua

1. Parati G, Schumacher H, Bilo G et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. Journal of Hypertension 2010, 28:2177–83; Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. Hypertension Research 2014, 37: 187–193; Rus I. Final report: Post-authorization safety and efficacy study with Telmisartan (Tolura®) and the fixed-dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide (Tolucomb®) in patients with essential arterial hypertension (TANDEM). Data on file, Krka d.d., Novo mesto, Slovenia, 2018.
2. Pharmstandart UA 1-6 2006; http://www.ddz.com.ua; інструкція МОЗ України з медичного застосування препарату Телдіпін КРКА Словенія

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

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

Л.А. Міщенко, д.м.н., **О.Г. Купчинська**, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Контроль артеріального тиску та поліпшення прогнозу пацієнтів із гіпертонією: можливості комбінації телмісартану з амлодипіном

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі загалом і в Україні зокрема поступово зростає. На сьогодні близько 40% населення нашої країни мають підвищений артеріальний тиск (АТ). Зважаючи на його роль як фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і передчасної смерті, актуальність адекватного лікування АГ із досягненням й утриманням цільового АТ не викликає сумнівів. Наявність у пацієнтів з АГ метаболічних порушень і супутньої патології ще більше ускладнює ситуацію. Досить часто АГ пов'язана з цукровим діабетом (ЦД), причому цей зв'язок є зворотним – наявність ЦД вдвічі підвищує частоту виявлення АГ, а в осіб з АГ зростає ризик розвитку ЦД.

Важливу роль у підтриманні гомеостазу організму відіграють циркулювальна та локальна ланки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка є регулятором судинного тонусу, водно-сольової рівноваги й рівня АТ, диференціації та росту тканин, процесів системного запалення й апоптозу. Основним ефекторним пептидом РААС є ангіотензин II (АТ-II), пресорна дія котрого реалізується через активацію AT_1-рецепторів. Окрім того, через AT_1-рецептори ангіотензин II реалізує проліферативні, прозапальні та профібротичні ефекти, спричиняючи ремоделювання судинної стінки, міокарда, розвиток нефросклерозу. Саме тому важливе місце в лікуванні пацієнтів з АГ посідають препарати, що протидіють активації РААС.

Блокатори РААС як важлива ланка в терапії АГ

На сьогодні блокатори РААС є основою лікування АГ. Останні європейські та міжнародні настанови з АГ виділяють інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) + блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) як базову складову подвійну комбінацію, з якої в більшості випадків рекомендують розпочинати лікування АГ (Williams, 2018; Unger, 2020). При цьому за європейського «сценарію» другим компонентом комбінації є діуретик (тіазидний/тіазидоподібний) або блокатор кальцієвих каналів (БКК). Натомість у міжнародних рекомендаціях 2020 р. пріоритет надано БКК для поєднання з іАПФ або БРА.

БКК змінюють функціональні властивості кальцієвих каналів L-типу, внаслідок чого зменшується вхід кальцію в клітини, нівелюється вазоконстрикторний ефект ендотеліну I, який потенціює вазоконстрикторну дію серотоніну та норадреналіну. Найчастіше для лікування АГ використовують дигідропіридинові похідні 3-го покоління (амлодипін, ліцидипін, лерканідипін), які мають найбільшу тривалість дії. Головним аргументом на користь вибору БКК як другого компонента для стартової терапії є доведені органопротекторні властивості й потужна доказова база препаратів цієї групи, амлодипіну зокрема, щодо поліпшення прогнозу в осіб з АГ. Окрім того, в дослідженні ACCOMPLISH у пацієнтів з АГ доведено відносне зниження ризику ССЗ і смерті при поєднаному застосуванні іАПФ + БКК порівняно з іАПФ + тіазидний діуретик (Lithell et al., 2003).

Основні характеристики телмісартану

Представник БРА телмісартан характеризується високою афінністю до AT_1-рецепторів (у >3000 разів вища, ніж до AT_2-рецепторів), що є більшою, ніж у лозартану, ірбесартану та валсартану (Kakuta, 2005). Біодоступність препарату, котра характеризує швидкість його потрапляння до системного кровотоку, становить 30-60%, що значно перевищує таку більшості інших БРА, зокрема валсартану (23-25%), олмесартану (26-29%), лозартану (33%), поступаючись лише ірбесартану (60-80%), що зумовлено його ліпофільністю. Приймання їжі не впливає на біодоступність телмісартану, він не метаболізується через систему цитохрому 450 і не взаємодіє з більшістю інших ліків.

Пікову концентрацію в крові телмісартан досягає найшвидше з усіх БРА – через 0,5-1 год, а період напіввиведення має найдовший – 24 год, що забезпечує тривале збереження ефекту – понад добу після використання. Стабільна концентрація препарату в плазмі при його регулярному прийманні досягається на 5-7-й день.

Ще однією клінічно значущою характеристикою телмісартану є шлях елімінації – переважно печінковий (98-99%), нирками виводиться лише 1-2%. Це робить безпечним застосування препарату в осіб із порушеннями функції нирок і незамінним у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Однак у хворих із порушенням функції печінки навіть легкого чи помірного ступеня тяжкості доза не має перевищувати 40 мг/добу.

Терапевтичні ефекти телмісартану

Телмісартан чинить виражений антигіпертензивний ефект, зокрема в пацієнтів із високим ризиком ССЗ, що доведено в дослідженнях PRISMA I та II, SMOOTH, ATHOS і PROBE, а також MICCAT-2, результати якого базуються на даних не лише офісного, але й добового АТ. В останньому продемонстроване значне зменшення ранкового приросту АТ на тлі приймання телмісартану, особливо у хворих зі значним вихідним його зростанням (>30 мм рт. ст. для систолічного АТ – САТ) – на 17,2 мм рт. ст.

Антигіпертензивна дія телмісартану має дозозалежний характер. Виражений антигіпертензивний ефект і тривалий період дії препарату забезпечують високі значення відношення залишкового зниження САТ і діастолічного АТ (ДАТ) до максимального (коефіцієнт Т/Р), яке теж демонструє залежність від дози – при застосуванні 40 і 80 мг/добу Т/Р становить для САТ 66 і 92%, для ДАТ – 100% в обох випадках відповідно. Значуща антигіпертензивна дія та тривалий період напіввиведення зумовлюють збереження ефекту в ранішні години наступної доби після приймання препарату. Це дуже важливо, зважаючи на дані фремінгемського й інших досліджень щодо часу виникнення більшості ССЗ та раптової смерті – саме вранці (Neutel, Smith, 2003). Застосування телмісартану сприяє нормалізації добового ритму АТ – у пацієнтів із надлишковим його зниженням під час сну – зменшує, а в разі недостатнього (порушення за типом нон-діпер і найт-пікер) – збільшує добовий індекс.

Отже, інтенсивність і тривалість антигіпертензивного ефекту, нормалізувальний вплив телмісартану на добовий ритм АТ є важливою складовою його позитивного впливу на прогноз хворих.

З-поміж представників БРА є препарати, здатні активувати PPAR-γ-рецептори. Їх активація поліпшує чутливість тканин до інсуліну, впливає на диференціацію й функціонування жирової тканини, поліпшуючи обмін ліпідів, пригнічує проліферацію непосмугованих м'язових клітин, індукує апоптоз різних типів клітин, зменшує інтенсивність запалення, секрецію інтерлейкіну-2 (Расин і співавт., 2006). Повними блокаторами PPAR-γ-рецепторів є цукрознижувальні препарати групи тіазолідиндіонів (розиглітазон, піоглітазон), але вони мають певні негативні ознаки (погіршують ліпідний спектр крові, збільшуючи вміст тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності, спричиняють затримання натрію та рідини), котрі не властиві частковим агоністам цих рецепторів.

Телмісартан, ірбесартан, кандесартан і лозартан є частковими активаторами PPAR-γ-рецепторів, але лише телмісартан у терапевтичній дозі впливає на них. Часткова активація PPAR-γ-рецепторів сприяє підвищенню концентрації в крові адипонектину, що чинить цукрознижувальну та протизапальну дії, збільшує продукцію оксиду азоту. Частковою блокадою PPAR-γ-рецепторів пояснюють зниження натще вмісту інсуліну в крові (p=0,008), глікемії (p=0,03), глікованого гемоглобіну (p=0,005), тригліцеридів (p<0,05), С-реактивного білка (p<0,05) на тлі зростання рівня адипонектину (p<0,0001) (Bochard, 2014; Miura, 2005).

У клінічних дослідженнях доведено здатність телмісартану до зменшення жорсткості артерій, причому ефективнішого, ніж на тлі периндоприлу й амлодипіну. Препарат запобігав прогресуванню потовщення комплексу інтима-медіа судин і навіть сприяв регресу наявного його потовщення, а також покращував пізні результати стентування коронарних артерій непокритим або покритим лікарським засобом стентом у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, АГ й АГ із ЦД (Wago et al., 2010; Ono et al., 2009; Li et al., 2009; Hasegawa et al., 2011; Yamaguchi et al., 2014; Yokoyama et al., 2009; Terashima et al., 2012; Hong et al., 2011).

Окрім того, телмісартан виявляв кардіопротекторну дію, зменшуючи ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) ефективніше, ніж карведилол і гідрохлоротіазид. За даними дослідження TRANSCEND, ризик виникнення нових випадків ГЛШ був нижчим на 37% (p<0,001) у групі телмісартану порівняно з плацебо (Подзолков, Тарзиманова, 2017). Слід зауважити, що на тлі регресу ГЛШ під впливом телмісартану також відбувалося поліпшення систолічної та діастолічної функції ЛШ, зменшення порожнин серця – ЛШ і передсердь, ознак порушення діастолічного розслаблення ЛШ у хворих на ранню діабетичну кардіоміопатію. Зменшення ремоделювання серця, зокрема передсердь, може бути однією з передумов зниження ризику виникнення порушень серцевого ритму, зокрема фібриляції/тріпотіння передсердь. На додачу виявлено здатність телмісартану запобігати розвитку рецидивів фібриляції передсердь (Verdechia, 2005; Mizuguchi, 2009; Galzerano, 2005; Pan, 2014; Fogary, 2012).

У багатьох дослідженнях та їхніх метааналізах підтверджено нефропротекторний ефект телмісартану, зокрема порівняно з іншими препаратами, що впливають на активність РААС – зменшення альбумінурії/протеїнурії, сповільнення прогресування нефропатії. У дослідженні DETAIL виявлено сповільнення розвитку нефропатії у хворих на АГ та ЦД 2 типу, аналогічне ефекту еналаприлу, а також зниження серцево-судинної смертності. Причому пацієнти краще переносили телмісартан, аніж еналаприл. Переваги телмісартану над лозартаном та ірбесартаном щодо сповільнення погіршення функції нирок підтверджено при порівнянні даних досліджень DETAIL, RENAAL, IRMA-2 (Takagi, 2013; Aranda, 2005; Vogt, 2005).

Серед представників БРА телмісартан виділяється й у розрізі доказової бази. Його органопротекторні властивості, що здебільшого притаманні й іншим БРА, продемонстровані в численних дослідженнях. Але це єдиний представник БРА, прогностичну ефективність якого було проаналізовано в проспективному прямому порівняльному дослідженні з іАПФ раміприлом у пацієнтів високого ризику. У межах випробування ONTARGET, присвяченого вивченню ефекту телмісартану та раміприлу на прогноз хворих, виявлений практично однаковий вплив на ССЗ і смертність – 16,7 та 16,5% у групах БРА й іАПФ відповідно. Проте телмісартан продемонстрував кращий профіль безпеки: в пацієнтів рідше виникали кашель й ангіоневротичний набряк. Окрім того, поширеність і виникнення нових випадків ГЛШ на тлі приймання телмісартану зменшилися (p<0,0017).

Ще переконливішими виявилися результати дослідження, в якому в осіб із хронічною серцевою недостатністю (II-III функціонального класу) чи фракцією викиду <40% на діалізі спостерігали зменшення загальної та серцево-судинної смертності (на 49 і 58% відповідно; p<0,01), а також частоти госпіталізацій із приводу серцевої недостатності (на 62%; p<0,0001) (Verdecchia et al., 2011; Verdecchia et al., 2009; Cice et al., 2001).

Переваги застосування комбінації телмісартану й амлодипіну

Активний розвиток ринку фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів відповідає потребам часу та надає змогу персоналізованого вибору терапії. Комбінації на основі БРА набувають дедалі ширшого застосування, зважаючи на їхню ефективність і сприятливий профіль переносимості. Особливу увагу привертають комбінації на основі телмісартану.

У цьому контексті варто відзначити появу в Україні першої фіксованої комбінації телмісартану з амлодипіном. Відомими є переваги амлодипіну, зокрема його довгочасний і стабільний антигіпертензивний ефект, який забезпечується тривалим періодом напіввиведення (35-52 год). За даними F.H. Leenen, навіть через два дні пропуску препарату АТ зберігається на досягнутому рівні. Потрібно пам'ятати, що стабільний антигіпертензивний ефект амлодипіну формується поступово – через 5-7 днів застосування. Гіпотензивна дія амлодипіну зростає зі збільшенням дози та не залежить від приймання й характеру їжі (навіть алкоголь не чинить на неї суттєвого впливу).

Амлодипін, як й інші БКК, має вазодилатувальний вплив. Причому він стосується не тільки периферичних артерій, але й коронарних і ниркових – його ефекти охоплюють практично всі судинні басейни. За механізмом дії амлодипін є потужним периферичним вазодилататором, який не спричиняє рефлекторної тахікардії на відміну від попередніх поколінь БКК. У багатьох клінічних дослідженнях продемонстровані його кардіо- та васкулопротекторні можливості.

Крім того, амлодипін є антиангінальним препаратом, який застосовують для лікування стенокардії, зокрема вазоспастичної. Згідно з результатами випробування CAPE, в пацієнтів з епізодами ішемії міокарда приймання амлодипіну сприяло зменшенню кількості нападів стенокардії, вживання нітрогліцерину, а також скороченню частоти епізодів ішемії міокарда та загального часу ішемії за даними дводобового моніторування електрокардіограми. На функцію синусового вузла, атріовентрикулярну провідність амлодипін не впливає.

Також важливо зазначити, що амлодипін не чинить негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін. Він належить до метаболічно нейтральних засобів, що надає переваги при використанні в пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну.

Антигіпертензивну ефективність фіксованої комбінації телмісартану й амлодипіну вивчали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Twynsta. За результатами, застосування комбінації телмісартану (80 мг) й амлодипіну (10 мг) протягом 8 тиж забезпечило виражений антигіпертензивний ефект (Littlejohn et al., 2009):

- відповідь на терапію отримано більш як у 90% хворих;
- контролю САТ досягнуто у 76,5%, а ДАТ – у 85,3% пацієнтів.

Аналогічні дані отримали також Nautel і співавт. (2012), провівши аналіз впливу на АТ комбінації телмісартану з амлодипіном порівняно з монотерапією цими препаратами окремо. Зниження САТ/ДАТ під впливом телмісартану й амлодипіну становило 37/14 та 43/16 мм рт. ст. відповідно, комбінованого лікування – 48/19 мм рт. ст., що достовірно перевищувало ефект монотерапії.

Висока антигіпертензивна ефективність і сприятливий профіль переносимості фіксованої генеричної комбінації препаратів телмісартан + амлодипін (**Телдіпін**) були продемонстровані в дослідженні Telmistar у різних категоріях хворих на АГ (з ожирінням, ЦД, нефропатією, ССЗ в анамнезі). Лікування протягом 6 міс сприяло зниженню САТ і ДАТ на 23 та 13,2 мм рт. ст. відповідно й досягненню ефективного контролю АТ у 70 та 90% для САТ і ДАТ відповідно. Важливо відзначити відмінний профіль переносимості: на тлі терапії рівень сечової кислоти, сечовини, креатиніну й основних електролітів (калію, натрію, хлору) не зазнав змін, а в осіб із вихідною гіперурикемією навіть спостерігалося зниження сироваткового вмісту сечової кислоти на 39,4 мкмоль/л.

Окрім того, **Телдіпін** сприяв поліпшенню вуглеводного та ліпідного метаболізму. Про це свідчить зниження концентрації загального холестерину на 5,7% за рахунок зменшення холестерину ЛПНЩ на 9,2% та глюкози на 11,5%, що, ймовірно, є наслідком стимуляції PPAR-γ-рецепторів (Caprnda et al., 2020).

Фіксована комбінація телмісартан/амлодипін є ефективною та безпечною в пацієнтів з АГ та коморбідними захворюваннями. Поєднання двох препаратів із тривалим періодом напіввиведення при одноразовому прийманні забезпечує стабільний та ефективний контроль АТ протягом доби, знижуючи ранковий приріст АТ. Украй важливими є доведена сприятлива переносимість терапії та позитивний вплив комбінації на вуглеводний, ліпідний і пуриновий метаболізм.

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

Унікальні можливості телмісартану в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією

Ю.В. Зінченко

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

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

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

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

Для контролю рівня АТ використовують 5 основних класів АГП – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II 1 типу (БРА), чи сартани, антагоністи кальцію (АК), β-адреноблокатори (β-АБ) та діуретики. У патогенезі підвищеного АТ, ремоделювання міокарда та судинного русла центральне місце посідає ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Своєю чергою, ангіотензин (АТ) II як ключовий медіатор РААС безпосередньо негативно впливає на стан серцево-судинної системи. Саме тому наразі як АГТ першої лінії застосовують препарати з групи БРА й ІАПФ, які модулюють активність РААС, а також зменшують її негативний вплив на серце та судини.

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

Таблиця 1. **Фармакологічний профіль сартанів**

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

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

Таблиця 2. **Переваги фармакології телмісартану**

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

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

Таблиця 3. **Основні терапевтичні ефекти телмісартану**

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

За допомогою низки випробувань (у т. ч. порівняльних) доведено, що ТС є високоефективним АГП. Так, у багатоцентровому проспективному рандомізованому дослідженні EVERESTE (EValuation de l'Efficacité RESiduelle du TElmisartan) [6] протягом 12 тиж оцінювали ефективність зниження офісного АТ й АТ за даними самостійного вимірювання пацієнтами в групах ТС (n=217) і периндоприлу (n=218). Спочатку призначали 40 мг ТС або 4 мг периндоприлу з можливістю подвоєння доз кожного препарату через 6 тиж у разі недосягнення цільового діастолічного АТ (ДАТ) <90 мм рт. ст. У групі периндоприлу подвоєння дози потребувала більша кількість пацієнтів (p=0,005) порівняно з хворими, котрі отримували ТС (55 і 41% хворих у кожній групі відповідно). Наприкінці періоду спостереження було виявлено, що в групі ТС відбулося достовірно більше зниження ДАТ при самостійному вимірюванні пацієнтами: -5,1 та -6,6 мм рт. ст. відповідно (p=0,03), а також при офісному вимірюванні в кабінеті лікаря: -6,3 та -8,8 мм рт. ст. відповідно (p=0,002). Аналогічно в пацієнтів, які отримували ТС, відбулося достовірно більше зниження САТ як при самостійному вимірюванні хворими, так і при клінічному вимірюванні лікарем (p=0,004 та p=0,016 відповідно). У групі ТС більше пацієнтів досягли цільових значень САТ <140 мм рт. ст. – 46 і 32% відповідно (p<0,005), а також ДАТ – 58 і 46% відповідно (p<0,01). Є дані про переваги ТС у зниженні офісного АТ і над лізиноприлом [7].

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

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

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

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

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

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

Переваги ТС над ІАПФ та іншими представниками класу БРА в зниженні АТ протягом доби отримано за допомогою низки інших робіт [19-21]. Зокрема, у двох подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях з однаковим перехресним дизайном і призначенням плацебо на 1 день (еквівалент пропуску дози) аналізували антигіпертензивну ефективність ТС дозою 40-80 мг (n=447) і валсартану дозою 80-160 мг (n=430) [21]. Період спостереження становив 8 тиж. За об'єднаного аналізу результатів даних досліджень було продемонстровано, що ТС краще знижує середньодобові САТ і ДАТ, аніж валсартан. Окрім того, в останні 6 год дії препаратів на тлі терапії ТС (порівняно з валсартаном) відзначено більше зниження як САТ (-11,1 та -9,1 мм рт. ст.), так і ДАТ (-7,6 та -5,8 мм рт. ст. відповідно; p<0,01). Після пропущеної дози середньодобовий САТ/ДАТ у групі ТС знижувався також краще (p<0,05) порівняно з групою валсартану (-10,7/-7,2 мм рт. ст. і 8,7/5,5 мм рт. ст.).

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

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

Із метою профілактики несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій украй важливим є адекватний контроль АТ у ранні ранкові години, оскільки існує прямий зв'язок між підвищеною величиною ранкового підйому (ВРП) АТ і виникненням тих чи інших ускладнень АГ. Наприклад, у ранкові години відносний ризик інфаркту міокарда підвищується на 40%, раптової серцевої смерті – на 29%, інсульту – на 49% [26]. Згідно з результатами Фремінгемського дослідження, максимальний ризик раптової смерті спостерігається в період із 07:00 до 09:00 год [27]. Відомо, що найбільша кількість інфарктів міокарда (незалежно від статі, віку та встановленого діагнозу ІХС) відбувається саме в ранкові години, а в пацієнтів зі стабільною стенокардією в цей час спостерігається до 46% епізодів больової та безбольової ішемії міокарда загалом за добу [28]. Крім того, пікова частота виникнення інсульту також припадає на період із 06:00 до 12:00 год [29]. Водночас у дослідженнях продемонстровано тісний взаємозв'язок надлишкової ВРП АТ з ураженням органів-мішеней [30], зокрема з ГЛШ, індексом маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), діастолічною дисфункцією ЛШ, епізодами депресії сегмента ST, потовщенням комплексу інтима-медіа сонних артерій і їх атеросклеротичним ураженням, жорсткістю артерій, наявністю безсимптомних вогнищ ураження головного мозку, а також із мікроальбумінурією (МАУ). Вкрай важливою є змога забезпечувати контроль АТ у ранні ранкові години. ТС завдяки своїй винятковій фармакокінетиці та довготривалій дії має таку здатність, що було доведено в значній кількості робіт.

Продовження на стор. 48.

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006; 60,3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect ofTelmisartan on Renal Outcomes.//Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International, 2005; 67 (Suppl. 93): S20–S24. 5. Адаптовано з Chugh A.R. ChronoPhysiology and Therapy 2011:1 17-31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1998. – Vol. 12 (5). – P. 463-467. *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers.// Int J Clin Pract 2006;60,3:315–320.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС
Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з: вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальної гіпертензії. Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівняна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІОС ЛІКОНСА, С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Авда. Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес **Р.П.** № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс. **Р.П.** № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.2017.

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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН
Склад: діюча речовина: моксонідин;1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла. Брадикардія (у спокої — нижче 50 уд./хв). АВ-блокада II та III ступеня. **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальні дози: разова — 0,4 мг; добова — 0,6 мг (застосовується за 2 прийоми). **Виробник.** Санека Фармасьютікалз АТ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Нітрянська 100, 920 27 Гложовець, Словацька Республіка. **Р.П.** № UA17580/01/01, 03. Наказ МОЗ України від 16.08.19.

xantis pharma

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

Унікальні можливості телмісартану в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією

Продовження. Початок на стор. 46.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [31] за схемою «титрування-ефект» порівнювали антигіпертензивні властивості ТС дозою 40-120 мг з амлодипіном дозою 5-10 мг. Спостерігали 232 пацієнтів з АГ протягом 12 тиж. Усім учасникам дослідження виконували ДМАТ. У результаті виявлено, що ТС достовірно краще знижує ДАТ у нічний час і в останні 4 год періоду своєї дії, ніж амлодипін; відмінності між групами за останнім показником становили 3,4 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Заслуговує на увагу дослідження ATHOS (A comparison of Telmisartan plus Hydrochlorothiazide with amlodipine plus hydrochlorothiazide in Older patients with predominantly Systolic hypertension) [32], яке проводилося щодо літніх пацієнтів віком ≥60 років (n=1000) з ізольованою систолічною АГ. Порівнювали ефективність двох схем терапії: ТС дозою 40-80 мг у комплексі з ГХТ 12,5 мг, а також амлодипін дозою 5-10 мг у комплексі з ГХТ 12,5 мг. Період спостереження становив 6 тиж. Під час дослідження продемонстровано зниження САТ, що в останні 6 год дії препаратів було достовірно вираженішим у групі ТС на відміну від групи амлодипіну (-18,3 та -17,4 мм рт. ст. відповідно). Крім цього, частка пацієнтів, у яких досягнута нормалізація САТ (середньодобовий САТ <140 мм рт. ст.), також була вищою в групі ТС (65,9 та 58,3%; $p=0,0175$). Результати дослідження мають дуже важливе клінічне значення, адже, з одного боку, серед дигідропіридинових АК амлодипін має найбільший період напіввиведення й діє також >24 год, з іншого боку, в літніх пацієнтів часто складно досягти задовільного контролю АТ, тому ТС може бути препаратом вибору в цієї категорії хворих.

Коли йдеться про контроль АТ у ранні ранкові години, слід зазначити, що в описаному раніше дослідженні MICCAT-2 [18] ТС у загальній вибірці зумовив достовірне зниження ВРП САТ/ДАТ на -11,5/-7,0 мм рт. ст. ($p<0,001$), а в підгрупі пацієнтів (n=95) із початковою підвищеною ВРП САТ (>30 мм рт. ст.) зниження ВРП для САТ/ДАТ становило -17,2/-10,1 мм рт. ст. відповідно ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами без підвищеного ВРП. Існує низка інших робіт, які демонструють переваги ТС у зниженні ВРП АТ порівняно з іншими АГП – лосартаном, кандесартаном, валсартаном [8].

Загальновизнаним і доведеним фактом [4] є взаємозв'язок між ураженням органів-мішеней і ризиком розвитку ускладнень при АГ. Існує достатня кількість досліджень, які демонструють переваги ТС над іншими АГП. Зокрема, ТС здатний спричиняти регрес ГЛШ [33, 34]. У нелікованих пацієнтів (n=75) з АГ 2-3 ступеня серед іншого оцінювали вплив монотерапії ТС (n=25), раміприлом (n=25), а також комбінованого лікування ТС і раміприлом (n=25) на вираженість ГЛШ. Загальна тривалість періоду спостереження становила 6 міс. Ступінь зниження АТ був схожим у всіх трьох групах. Наприкінці дослідження ІММ ЛШ у групах ТС, раміприлу та комбінованої терапії ТС і раміприлом знизився на 11,4; 9,9; 15,6% відповідно. Водночас порівняно з монотерапією раміприлом терапія ТС зумовлювала більше зниження ІММ ЛШ ($p=0,002$) [33]. У 82 пацієнтів з АГ порівнювали вплив на ГЛШ терапії ТС дозою 80 мг і карведилолом дозою 25 мг протягом 44 тиж [34]. Оцінку вираженості ГЛШ здійснювали за допомогою 3D-ехокардіографії та магнітно-резонансної томографії. Наприкінці періоду спостереження регрес ІММ ЛШ у групі ТС був достовірно більшим ($p<0,001$), аніж у групі карведилолу, що становив -21,97±5,84 г/м² (-15,7%) та -12,31±3,14 г/м² (-9,1%). Схожі дані отримано під час аналізу динаміки ІММ ЛШ за допомогою магнітно-резонансної томографії. У плацебо-контрольованому субдослідженні TRANSCEND (Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) в групі ТС (порівняно з плацебо) відзначалося зниження частоти нових випадків ГЛШ на 37% [35].

Є відомості про позитивний вплив ТС на ступінь вираженості МАУ (як проявів субклінічного ураження нирок при АГ). Вивчали взаємозв'язок між поліморфізмом чотирьох генів РААС, ефективністю терапії ТС дозою 80 мг і розвитком МАУ у 206 пацієнтів із помірною АГ [36]. Дослідження тривало протягом 12 міс. Асоціації між поліморфізмом генів РААС і відповіддю хворих на лікування ТС виявлено не було. У 28% хворих спостерігалася МАУ (екскреція альбуміну із сечею >30 мг/добу); середня екскреція альбуміну із сечею становила 32,7 мг/добу. Через 3 міс лікування відзначено зменшення МАУ на 52% ($p<0,001$), а до кінця періоду спостереження зниження сягнуло 69% ($p<0,001$).

Підвищення жорсткості судин є незалежним чинником серцево-судинної смертності при АГ [41]. Згідно з результатами клінічних досліджень, ТС здатний позитивно впливати на ригідність артеріального русла. Автори [42] порівнювали вплив ТС і дигідропіридинових АК на жорсткість артерій, екскрецію альбуміну із сечею та рівень АТ у пацієнтів з АГ. Було сформовано дві групи хворих (n=50 у кожній). Пацієнти першої групи отримували ТС, другої – один з АК: амлодипін, ніфедипін, цилнідипін або бенідипін. Період спостереження становив 12 міс. Жорсткість артерій оцінювали за допомогою розрахунку CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) – серцево-гомілкового судинного індексу, а як запобіжний МАУ використовували логарифм екскреції альбуміну із сечею; крім того, всім пацієнтам проводили ДМАТ. У результаті виявлено, що в групі ТС (на відміну від групи АК) відбулося достовірне зниження CAVI й екскреції альбуміну ($p<0,05$ для обох параметрів). У пацієнтів, які отримували ТС, зазначено більше зниження середньодобового та середньоденного ДАТ ($p<0,05$). В іншій роботі [43] вивчали швидкість поширення пульсової хвилі на ділянках «сонні – стегнові артерії» та «сонні – променеві артерії» у 28 пацієнтів із ЦД 2 типу й АГ. Хворих рандомізували для прийому плацебо чи ТС дозою 40 мг протягом 3 тиж із подальшою зміною препаратів (за перехресним дизайном) після 2-тижневого періоду вимивання шляхом призначення плацебо. ТС достовірно знижував швидкість поширення пульсової хвилі в напрямку «сонні – стегнові артерії» ($p<0,05$).

Ще одним напрямом у терапії АГ є заходи, спрямовані на запобігання розвитку ЦД, оскільки це захворювання істотно збільшує ризик розвитку тих чи інших ускладнень й інсульту [1, 4]. ТС має ще одну унікальну властивість – здатність корегувати вуглеводний обмін завдяки взаємодії з PPARγ-рецепторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-γ – рецептори-γ, що активуються пероксисомними проліфераторами) [44]. PPARγ-рецептори є внутрішньоклітинними рецепторами, що взаємодіють із гормонами та беруть участь у регуляції метаболізму вуглеводів і ліпідів [44]. Через цю особливість ТС має високий терапевтичний потенціал у лікуванні АГ у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу, ожирінням і метаболічним синдромом. Продемонстровано, що ліганди PPARγ-рецепторів підвищують чутливість тканин до інсуліну, зменшують рівень тригліцеридів у крові, знижують ризик розвитку атеросклерозу, пригнічують негативний вплив підвищеного АТ на міокард і стінки судин, а також посилюють периферичну вазодилатацію [44].

За допомогою низки клінічних досліджень ТС у пацієнтів з АГ продемонстровано його здатність підвищувати чутливість тканин до інсуліну та покращувати ліпідний профіль [45-48].

Зокрема, в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні [45] вивчали вплив на вуглеводний обмін ТС дозою 80 мг і лосартану дозою 50 мг у 40 пацієнтів із метаболічним синдромом і вперше виявленою АГ. Період спостереження становив 3 міс. ТС, на відміну від лосартану, достовірно знижував рівень вільної глюкози плазми, концентрацію вільного інсуліну плазми, індекс гомеостатичної моделі оцінки ІР і рівень глікозильованого гемоглобіну ($p<0,05$), а також вираженіше знижував середньодобові САТ і ДАТ ($p<0,05$).

В іншій роботі [46] в пацієнтів з АГ і ЦД вивчали вплив ТС дозою 40 мг на ІР, рівень циркулювального адипонектину та високочутливого С-реактивного білка (вч-СРБ). До залучення в дослідження пацієнти отримували валсартан дозою 80 мг або кандесартан дозою 8 мг протягом >6 міс. На тлі терапії валсартаном і кандесартаном змін у біохімічних показниках крові відзначено не було. Після переведення пацієнтів на ТС і його прийому протягом 12 тиж відзначено зниження концентрації інсуліну крові натще – з 10,7±3,8 до 8,6±2,7 мОД/л ($p<0,01$), тригліцеридів крові – з 133,6±51,1 до 118,7±48,1 мг/дл ($p<0,05$) і вч-СРБ – з 0,154±0,155 до 0,109±0,120 мг/дл ($p<0,05$), а також збільшення сироваткового адипонектину – з 6,95±2,9 до 7,97±3,5 мкг/мл ($p<0,005$). Загальновідомо, що рівень адипонектину та вч-СРБ тісно взаємопов'язаний з ІР і розвитком атеросклерозу [46]. Отже, результати зазначеного дослідження свідчать про те, що ТС здатен пригнічувати метаболічні фактори ризику розвитку ускладнень, що є однією з найважливіших цілей у лікуванні АГ у пацієнтів із ЦД.

Ще в одному спостереженні [47] порівнювали вплив на вуглеводний обмін терапії розиглітазоном у комплексі з ТС дозою 40 мг (n=95) або ірбесартаном дозою 150 мг (n=93) у пацієнтів із ЦД 2 типу та метаболічним синдромом, у яких при попередньому лікуванні гіпоглікемічними препаратами не вдалося досягти контролю рівня глюкози крові. Період спостереження становив 12 міс. У результаті виявлено, що достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну та глюкози крові натще відбулося тільки в групі ТС. Також відзначалося достовірно вираженіше зниження інсуліну крові натще й індексу гомеостатичної моделі оцінки ІР.

Антигіпертензивну активність ТС (40 мг) і епросартану (600 мг), їхній вплив на баланс глюкози та ліпідний спектр крові вивчали в 119 пацієнтів з АГ (офісний ДАТ – 91-104 мм рт. ст.) і ЦД 2 типу, котрі не отримували гіпоглікемічних препаратів [24]. Період спостереження становив 12 тиж. Серед інших результатів виявлено, що ТС (на відміну від епросартану) краще знижував рівень ліпопротеїнів низької щільності ($p<0,01$), тригліцеридів ($p<0,05$), підвищував рівень ліпопротеїнів високої щільності ($p<0,01$), а також краще знижував рівень загального холестерину ($p<0,05$).

Із позиції вивчення впливу ТС на прогноз у пацієнтів з АГ на особливу увагу заслуговує широкомасштабне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) за оцінкою серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ на тлі трьох схем терапії: ТС дозою 80 мг, раміприл дозою 10 мг або їх поєднання [49]. Було залучено пацієнтів з ІХС, перенесеним інфарктом міокарда, інсультом, захворюваннями периферичних артерій, ЦД 2 типу, в т. ч. з МАУ. У групі ТС ІХС спостерігалася в 74,5% пацієнтів, інфаркт міокарда – в 49,3%, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі – у 20,6%, захворювання периферичних артерій – у 13,6%, ЦД – у 38%, МАУ – у 13,2%. Первинна кінцева точка дослідження включала серцево-судинну смертність, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт і госпіталізацію у зв'язку з декомпенсацією СН. Вторинні кінцеві точки були представлені вперше діагностованими СН і ЦД, проведенням реваскуляризації міокарда, деменцією, виникненням фібриляції передсердь і нефропатією. До випробування залучили 25 620 пацієнтів; період спостереження становив 5,5 року. Слід зазначити, що ТС мав дуже хорошу переносимість (кращу, ніж у групі раміприлу, а також у групі комбінованої терапії) [49]. Результати ONTARGET продемонстрували, що для терапії пацієнтів з АГ високого ризику існує альтернативний підхід із використанням ТС. Слід особливо підкреслити, що ТС – єдиний представник із класу сартанів, у якого серед показань є не лише АГ, а й високий ризик розвитку ускладнень, у зв'язку з чим його можна застосовувати для найширшого кола пацієнтів: зі стабільною ІХС, щодо пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда чи інсульт, мали ЦД 2 типу з МАУ, захворюваннями периферичних артерій.

Необхідно також зазначити, що загальна частота побічних ефектів у клінічних дослідженнях ТС була зіставною з плацебо та не залежала від дози, статі, віку й раси [50]. Як відомо, хороша переносимість препарату забезпечує прихильність пацієнтів до лікування, що слугує додатковим механізмом зниження ризику у хворих на АГ.

Сьогодні на українському фармацевтичному ринку наявні препарати Телпрес (ТС) і Телпрес Плюс – комбінація ТС і ГХТ фармацевтичної фірми «Ксантіс Фарма» (Швейцарія). Телпрес має широкий асортимент доз і форм випуску: Телпрес (ТС) 40 мг і 80 мг, Телпрес Плюс (ТС + ГХТ) – 40 мг ТС + 12,5 мг ГХТ, 80 мг ТС + 12,5 мг ГХТ, 80 мг ТС + 25 мг ГХТ. Під час застосування пацієнтами цього препарату було відзначено високу ефективність і хорошу переносимість.

Телпрес відрізняється нижчою вартістю, а отже, має більшу доступність для пацієнтів з АГ, що дає змогу забезпечити кращий контроль АТ і зниження серцево-судинного ризику. Завдяки соціальній ініціативі фармацевтичної фірми «Ксантіс Фарма» пацієнт може отримати додаткову знижку в аптеці, що вкрай важливо для формування прихильності до лікування. Отже, ТС може бути рекомендований як надійний препарат, який допомагає успішно досягти бажаних терапевтичних цілей.

Список літератури знаходиться в редакції.

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

COVID-19 и новый международный консенсус по определению смерти мозга

С.И. Бекало

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

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

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

В качестве клинических критериев смерти мозга приводятся:

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

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

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

Среди методик, определяющих мозговой кровоток, приводятся следующие:

- цифровая субтракционная ангиография;
- радионуклидная ангиография;
- радионуклидная перфузионная сцинтиграфия;
- транскраниальное допплеровское ультразвуковое исследование;
- КТ-ангиография;
- МРТ-ангиография.

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

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

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

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

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

Отечественным реалиям (очевидно, это актуально и для многих других стран) предлагаемый акцент на минимальных клинических критериях (достаточных для диагностики смерти мозга) соответствует тем, что люди лечатся и умирают в больницах любого уровня, с разным диагностическим оснащением (нередко – пока недостаточным), не считая, может быть, медицинских учреждений 3-4 уровней. Тем не менее украинские рекомендации для констатации смерти мозга предполагают (наряду с клиническими методами) использование дополнительных обследований, которые даже спустя 7 лет после обретения ими законной силы остаются малореалистичными для большинства лечебных учреждений [5]. Если клиническое обследование, включая апноэ-тест, все же не может быть выполнено в полном объеме, международные рекомендации требуют проведения дополнительного обследования. Возникает вопрос: какое из них может быть реальным для больниц любого уровня и учреждений здравоохранения, определенных для госпитализации пациентов с подтвержденной COVID-19?

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

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

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

Вопросы подготовленного персонала необходимо рассмотреть отдельно для каждого метода. Насколько реалистичен вообще и обоснован в условиях карантина в частности вызов владеющего методом ТКД врача-радиолога (врача ультразвуковой диагностики) в отделение интенсивной терапии в любое время суток для обсуждаемой цели? В отличие от проведения допплерографии специально вызванным квалифицированным врачом, электродный шлем для ЭЭГ может надеть на голову пациента любой средний медработник, работающий с этим больным, современные шапочки имеют беспроводное соединение с регистратором, т. е. запись может быть проведена дистанционно. Более того, учитывая возрастающую роль телемедицины вообще и в связи с COVID-19 в частности, данные, например, ЭЭГ, записанной средним медработником, можно передавать по защищенным каналам для оценки специалистом более высокого (регионального) уровня, что важно как по сути, так и в деонтологическом для родственников плане, когда решение о смерти мозга пациента в отдаленном аграрном районном центре ответственно и квалифицированно принимается при участии авторитетных специалистов 3 уровня.

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

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

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

Тем не менее на конец 2020 г., согласно статистке пандемии COVID-19, в мире заболело >82,3 млн человек (в Украине – >1,2 млн), у 1,825 млн констатирована смерть (в Украине – >22 000). По разным статистическим подсчетам, «дополнительная» месячная смертность в Украине за 2020 г. на 15-20% выше соответствующих периодов предыдущих лет.

Список литературы находится в редакции.

Сучасна антигіпертензивна терапія: можливості церебропротекції

3-5 листопада 2020 р. під егідою Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації відбулася традиційна науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні». Серед багатьох доповідей, які прозвучали під час симпозіуму, значний інтерес в онлайн-слухачів викликав розбір клінічного випадку, що представили відразу два спеціалісти – кардіолог і невролог.

Презентацію клінічного випадку розпочала **професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева.** У доповіді «Можливості церебропротекції антигіпертензивної терапії. Експертний погляд кардіолога та невролога» йшлося про пацієнта Б. віком 66 років, який страждає на артеріальну гіпертензію (АГ) понад 5 років і регулярно приймає монотеапію інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), артеріальний тиск (АТ) становить 146-60/90 мм рт. ст. Хворий має підтверджений цукровий діабет (ЦД) 2 типу, на тлі прийому метформіну (2000 мг/добу) рівень глікозильованого гемоглобіну становить 6,2%, швидкість клубочкової фільтрації за CKD – 55 мл/хв/1,73 м^2. Пацієнт 6 міс тому переніс ішемічний інсульт, після якого сформувалися помірні когнітивні порушення (КП). Місяць тому переніс ендартеректомію сонної артерії справа. Згідно зі шкалою стратифікації ризику хворих на АГ за ESC/ESH (2018), пацієнт належить до групи дуже високого ризику і має фактори ризику повторного інсульту, а саме перенесений інсульт в анамнезі, атеросклероз сонної артерії, ЦД, АГ, куріння.

Основними причинами розвитку ішемічного інсульту є: кардіоемболія (23%), оклюзія дрібних артерій (23%), атеросклероз великих артерій (24%). Факторами ризику інсульту вважають перенесений інсульт, атеросклероз сонної артерії, ЦД, АГ, куріння.

Нині цільові значення офісного систолічного АТ (САТ) для хворих віком 18-65 років, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, становлять ≤130 мм рт. ст. за умови хорошої переносимості. За даними метааналізу 14 рандомізованих контрольованих досліджень – РКД (n=37 000), контроль АТ дає змогу запобігти розвитку інсульту: зменшення діастолічного АТ на 5-6 мм рт. ст. протягом 5 років забезпечує зниження ризику порушення мозкового кровообігу на 42%, тоді як зменшення САТ на 10-12 мм рт. ст. протягом 3-5 років асоціюється зі зниженням ризику інсульту на 37%. Серед пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію (АГТ), половина випадків інсульту пов'язана з поганим контролем АТ. Саме контроль рівня АТ у пацієнтів з АГ сприяє суттєвому покращенню когнітивних функцій (КФ).

Згідно з результатами великого метааналізу, в якому оцінювалася ефективність різних класів антигіпертензивних препаратів у зниженні АТ, установлено відсутність достовірної різниці між цими ліками. Найменшу протекторну активність щодо розвитку інсульту мали β-адреноблокатори (БАБ), тоді як блокатори кальцієвих каналів (БКК) визнали результативнішими. Продемонстровано переваги блокатора ренін-ангіотензинової системи (БРА) валсартану над амлодипіном у лікуванні серцевої недостатності (p=0,045) та вперше діагностованого ЦД (p=0,034).

На підставі наведених даних Європейське товариство кардіологів (ESC) оновило практичні рекомендації з лікування АГ (2020): експерти підкреслюють, що АГ є найважливішим фактором ризику ішемічного/геморагічного інсульту, виникненню котрого можна запобігти шляхом контролю АТ. Рівень АТ слід знижувати за показників ≥140/90 мм рт. ст., намагаючись досягнути цільових значень <130/80 мм рт. ст., у пацієнтів похилого віку – <140/80 мм рт. ст. Засобами терапії першої лінії визнано БРА, БКК, сечогінні засоби. Підкреслюється відсутність достовірної різниці між ІАПФ і сартанами в лікуванні АГ при інсульті. Передбачена корекція рівня ліпідів із метою зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) при ішемічному інсульті.

Л.М. Яковлева представила результати РКД Jikei Heart Study, в якому оцінювали ефективність валсартану в запобіганні розвитку первинного/вторинного інсульту. Перші переваги БРА зафіксовано вже через 6 міс терапії, а через 48 міс лікування доведено, що валсартан знижує ймовірність розвитку інсульту на 40% порівняно зі стандартною терапією (p=0,028). Встановлено, що прийом БРА до розвитку церебральної катастрофи асоційований зі зниженням тяжкості інсульту.

АГ визнана потенційним фактором ризику судинної деменції: ймовірність розвитку цієї патології у хворих на АГ на 59% вище, ніж у нормотензивних осіб. За даними метааналізу 17 РКД (n=13 734), в якому порівнювали вплив антигіпертензивних препаратів на КФ, доведена здатність БРА покращувати КФ порівняно з плацебо (p=0,02). При цьому БРА були кращими за діуретики (p=0,04), БАБ (p=0,01), ІАПФ (p=0,04), БКК (p=0,06). Зазначену здатність БРА пояснюють плейотропними нейропротекторними ефектами: ці препарати зменшують запалення тканин мозку, підвищують синтез ендотеліальної NO-синтази, рівень брадикініну, церебральний кровоток. БРА сприяють виживанню нейронів, збільшують ріст нейронних відростків, знижують імовірність розвитку деменції та хвороби Альцгеймера.

Доповідачка підкреслила переваги валсартану на підставі результатів деяких РКД. В одному з них доведено, що мінімальний ризик розвитку хвороби Альцгеймера та деменції зафіксовано на тлі прийому БРА, тоді як терапія ІАПФ (лізиноприлом) частіше супроводжувалася розвитком КП. Відміна ІАПФ і призначення БРА (валсартану) дали змогу знизити ймовірність судинної деменції на 72% (p<0,001). Практичні рекомендації ESC із лікування АГ (2020) підкреслюють

перевагу БРА, котрі, крім контролю рівня АТ, забезпечують зниження альбумінурії. БРА можна комбінувати з БКК та сечогінними засобами. За результатами дослідження Marval, валсартан сприяє відновленню нормоальбумінурії через 24 тиж лікування порівняно з амлодипіном (29,9 проти 14,5%). У РКД Kanagawa Valsartan Study доведено, що призначення валсартану сприяє зниженню ризику розвитку ниркових ускладнень на 42,5%; цей БРА уповільнює зниження ниркової функції, зменшуючи необхідність проведення замісної ниркової терапії.

Зважаючи на велику доказову базу ефективності та безпеки валсартану (150 РКД; n=100 000), пацієнту призначили комбінацію валсартану й амлодипіну у вигляді препарату **Діфорс**, який містить 80 мг валсартану та 5 мг амлодипіну. Додатково пацієнт отримував ацетилсаліцилову кислоту (75 мг), ривароксабан (2,5 мг 2 р/добу), розувастатин (20 мг/добу), метформін (2000 мг/добу). **Діфорс** – європейської якості, котра відповідає швейцарським стандартам і гарантує безпечне лікування. Цей препарат представляє компанія ACINO, що має сертифікати якості європейського зразка та дбайливо контролює процес виробництва ліків. У 2017 р. **Діфорс** здобув премію «Панацея» в номінації «Препарат року». Інший валсартановмісний препарат компанії ACINO – **Діокор** – неодноразово отримував цю нагороду (у 2016, 2017, 2019 рр.) як засіб, що найчастіше призначають. Препарати **Діокор** і **Діфорс** є доступними: за спеціальною програмою пацієнти отримують безкоштовно кожну третю таблетку.

Пацієнтові Б. була рекомендована консультація невролога, котру здійснила **головний лікар ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), кандидат медичних наук Олена Володимирівна Пісоцька** У доповіді «АГ та когнітивні порушення» вона підкреслила, що найбільшу роль у розвитку КП відіграє САТ: початково високий САТ асоціюється з тяжкими когнітивними розладами, а підвищення САТ на кожні 10 мм рт. ст. пов'язано зі зростанням ризику деменції на 7-16%.

Головний мозок (ГМ) є органом-мішенню при АГ. У разі цієї патології ГМ зазнає значних патологічних змін: з'являються плазмо- та мікрогеморагії, некрози з витонченням стінки інтрацеребральних судин, спостерігаються осередкове й циркулярне м'язово-еластичне потовщення інтима-медіа, гіпертрофія та ремоделювання судинної стінки з виникненням «гіпертензивних стенозів» і облітерацією просвіту.

Гіпертензивна енцефалопатія (ГЕ) являє собою прогресивне захворювання, що характеризується багатоосередковим/дифузним ураженням ГМ із поступовим розвитком комплексу неврологічних і когнітивних розладів, які зумовлюють зниження якості життя, соціальну дезадаптацію й інвалідизацію пацієнтів. ГЕ пов'язана з ураженням інтрацеребральних артерій діаметром 70-500 мкм і мікроциркуляторного русла ГМ на тлі тривалої неконтрольованої АГ. Морфологічним субстратом ГЕ є дифузне ураження білої речовини ГМ, множинні лакунарні інфаркти, мікроінфаркти, мікрогеморагії, склероз гіпокампа, вторинна церебральна атрофія.

Клінічні прояви ГЕ мають певну стадійність: спочатку неврологічна симптоматика відсутня чи має суб'єктивний характер (головний біль, запаморочення, шум у голові, підвищена стомлюваність, розлади сну). З'являються окремі осередкові симптоми (рефлекси орального автоматизму, анізорефлексія, легкі КП) та дрібновогнищеві зміни ГМ за даними КТ, МРТ. На II стадії ГЕ розвиваються об'єктивні неврологічні розлади, що досягають синдромального значення, помірні КП й емоційно-особистісні розлади; на КТ/МРТ фіксують ознаки кортикально-субкортикальної атрофії, лейкоареозу. ГЕ III стадії характеризується появою виражених неврологічних розладів, судинної деменції, значних особистісних і поведінкових розладів, лейкоареозу, КТ/МРТ-ознаками вираженої атрофії мозку, множинних інфарктів. Ядром клінічної симптоматики ГЕ є наростання обмеженості нейропсихологічних і рухових функцій унаслідок роз'єднання лобової кори та підкіркових стовбурових структур, порушення КФ.

Когнітивний дефіцит при ГЕ проявляється сповільненням психічної діяльності, послабленням уваги, зниженням мовної активності, порушенням пам'яті, афективними й особистісними змінами (депресія, апатія, абулія, тривога, дратівливість, емоційна лабільність, розгальмування). Усе це спричиняє розвиток судинної деменції.

Хворі на АГ можуть мати легкі КП у вигляді незначного зниження оперативної пам'яті, порушення концентрації уваги, стомлюваності при виконанні тестів. Згодом КП стають помірними: прогресують зниження пам'яті, уваги, здатності до навчання, підвищення стомлюваності при виконанні розумової роботи, що стає помітним пацієнтові, близькому оточенню та підтверджується нейропсихологічними тестами. Виражені КП характеризуються грубими порушеннями кількох КФ, утрудненням спілкування, змінами особистості, професійною та соціальною дезадаптацією, розвитком деменції, залежністю від оточення. КП здатні до прогресування та трансформування в деменцію: через 1 рік у 5-15% пацієнтів із ПКП розвивається деменція, через 4 роки – в 70%, через 5 років – у 100% осіб.

Метою терапії ГЕ є зниження темпів прогресування, усунення чи зменшення вираженості неврологічних/психічних проявів, запобігання розвитку гострих судинних подій (транзиторних ішемічних атак, інфаркту міокарда, патології периферичних артерій), протидія виникненню та прогресуванню деменції. Для цього застосовуються АГТ, ліпідомодифікувальна терапія, корекція гіпоглікемії та метаболічного синдрому, відмова від куріння, підтримання адекватної фізичної активності.

Доповідачка наголосила на перевагах АГТ із застосуванням БРА в лікуванні ГЕ: за даними декількох метааналізів, АГТ дає змогу поліпшити КФ і запобігти розвитку КП. Призначення БРА асоційоване зі значним зниженням ризику розвитку як судинної деменції, так і хвороби Альцгеймера. Основні підходи до терапії ГЕ полягають у протидії повторним ішемічним епізодам, поліпшенні перфузії та метаболізму ГМ, корекції афективних і когнітивних порушень. Із цією метою може призначатися **Віноксин® Форте,** що має інноваційний потрійний склад: сухий екстракт листя гінкго білоба, трави барвінку малого та стебел із квітами омели білої. Ця комбінація забезпечує потрійну протекторну дію щодо ГМ: покращує мікроциркуляцію, сприяє поліпшенню концентрації, уваги, пам'яті та мислення, зменшує АТ і головний біль. Компоненти **Віноксин® Форте** посилюють вплив один одного та діють на різні ланки патогенезу. Зазначені переваги дали змогу призначити пацієнтові **Віноксин® Форте** та посилити нейропротекторні властивості АГТ із використанням **Діфорсу**. Терапія **Віноксином Форте** (1 капсула 2 р/добу) сприяла покращенню захисту ГМ, протидіючи розвитку деменції.

Підготувала ***Тетяна Можина***

UA-VINF-PUB-022021-028

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

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

Склад: активні речовини: сухий екстракт трави барвінку малого (Vinca minor) 4:1, сухий екстракт стеблів з квітами омели білої (Viscum Album L.) 4:1, сухий екстракт листя гінкго білоба (Ginkgo Biloba) 24/6/5 (містить 24 % гінкофлавонів, 6 % терпенолактонів); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кальцію карбонат; антизлежувачі: кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид, заліза оксид жовтий, патентований синій V, хіноліновий жовтий. **Рекомендації до споживання:** комплексна дія Віноксин® Форте на систему кровообігу обумовлена сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку, омели та гінкго білоба. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Віноксину® Форте, сприяють: підтримці нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу; стабілізації АТ; оптимальної в'язкості крові, для покращення забезпечення киснем та метаболізму у тканинах головного мозку, серця, кінцівок та внутрішніх органів. Флавоноїди гінкго білоба у складі дієтичної добавки гальмують процеси старіння клітин, сприяють підсиленню функції пам'яті та концентрації, запобігають запамороченню. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем! **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 1 капсулі 2 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** визначає лікар індивідуально. **Застереження до споживання:** дієтична добавка Віноксин® Форте призначена лише для дорослих. Особи, що приймають будь-які ліки, повинні вживати Віноксин® Форте за умови медичного нагляду. Вживання дієтичної добавки протипоказано при індивідуальній чутливості до її компонентів, у дитячому віці до 18 років, під час вагітності та лактації, при гострій стадії геморагічного інсульту; тяжкої ішемічної хворобі серця; тяжких формах аритмій. З обережністю вживати при схильності до кровотечі, складові продукту зменшують в'язкість крові. Особи з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Дієтична добавка Віноксин® Форте не призначена для лікування, не повинна застосовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Фітотерапія в кардіології: навч.посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с. 2. Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цефавора®. Новости медицины и фармации. 2011р. N 388 — С. 21–24.

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

UA-VINF-IM1-022020-010

acino

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

Продовження. Початок на стор. 3.

(Cheuk-Chun Szeto et al., 2020).Деякі неселективні НПЗП (ібупрофен, напроксен, індометацин) здатні конкурувати з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) за зв'язування з ЦОГ-1 і нівелювати її кардіопротекторний ефект (Capone M.L. et al., 2005). Взаємодії кетопрофену, целекоксибу, диклофенаку й мелоксикаму з АСК не зафіксовано. Щоб уникнути можливої взаємодії, краще приймати АСК та НПЗП з інтервалом щонайменше 2 год або використовувати НПЗП із режимом застосування 1 р/добу та розділяти їх з АСК у часі. Якщо пацієнт приймає подвійну антиагрегантну терапію, то дозу та тривалість застосування НПЗП слід мінімізувати, а для запобігання появі гастроінтестинальних кровотеч – призначити інгібітори протонної помпи (ІПП).

Для лікування НПЗП-диспепсії рекомендовано ІПП, тоді як використання антацидів і блокаторів H_2-рецепторів небажане (Cheuk-Chun Szeto et al., 2020). Із метою запобігання НПЗП-гастропатії в пацієнтів із високим гастроінтестинальним ризиком рекомендується застосування селективних НПЗП + ІПП; помірним – неселективних НПЗП + ІПП або селективних НПЗП; низьким – допускається призначення будь-яких НПЗП. При ЗДА краще віддавати перевагу селективним НПЗП (Cheuk-Chun Szeto et al., 2020).

Усі НПЗП здатні зумовлювати порушення функції печінки (із зіставною частотою). В епідеміологічному дослідженні, що об'єднувало 400 тис. осіб, які приймали НПЗП, не виявили істотних відмінностей між німесулідом, диклофенаком, ібупрофеном та іншими препаратами групи щодо гепатотоксичного впливу (Traversa G. et al., 2003). Отримані дані допомогли розвіяти міф про високу гепатотоксичність і небезпеку німесуліду. Вказують на хорошу переносимість німесуліду й дані Європейського агентства з лікарських засобів (EMA, 2012, 2015): препарат визнано одним із 5 найбезпечніших для печінки НПЗП (разом із целекоксибом, диклофенаком, кетопрофеном, напроксеном); сприятливим із позиції впливу на гастроінтестинальний тракт і серцево-судинну систему (Cheuk-Chun Szeto et al., 2020).

Нефротоксичні реакції на тлі терапії НПЗП трапляються рідко, проте всі представники класу можуть провокувати порушення роботи нирок; даних на користь якогось із препаратів у ракурсі нефротоксичності немає. Пацієнтам із тяжкою хронічною нирковою недостатністю, а також помірною на тлі антигіпертензивної терапії (ІАПФ/БРА/діуретики) слід уникати прийому НПЗП; рекомендується моніторинг функції нирок до старту терапії та через тиждень від початку лікування, а також у разі затримки рідини та клінічних ознак погіршення функції нирок.

Тактика призначення НПЗП при БНС

Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Марина Анатоліївна Тріщинська під час виступу в рамках онлайн-заходу «Клініко-практичні аспекти в сучасній неврології» (24 листопада 2020 року) розглянула питання діагностики та лікування БС, зокрема БНС.

– Гострий біль (≈80% випадків) з'являється в результаті ушкодження тканин і триває <3 міс, має захисну роль, зникає після загоєння рани / ліквідації травми, швидко усувається на тлі терапії аналгетиками. Його класифікують як симптом – сигнал небезпеки. Хронічний біль (20% випадків) зберігається після усунення початкового ушкодження (існує незалежно від нього), триває >3 міс, не чинить захисної функції та не усувається за допомогою аналгетиків, спричиняє адаптацію й інвалідизацію, погіршує якість життя пацієнтів.

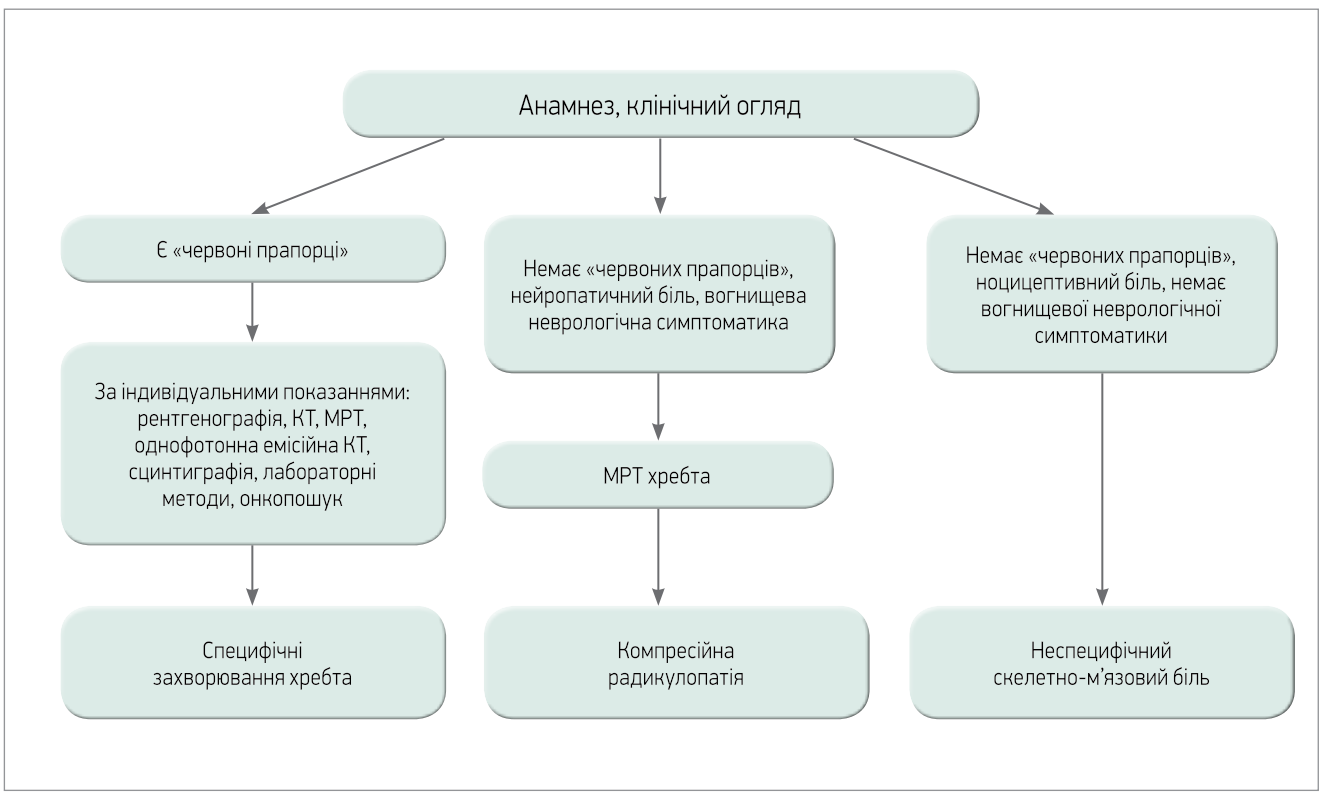


Рис. Алгоритм діагностики хронічного БНС

Примітки: КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Різні механізми появи болю взаємодоповнюються, умовно кажучи, «передають естафету» один одному. Якщо не усунути гострий БС вчасно, він трансформується в хронічний.

Залежно від етіології виокремлюють декілька варіантів болю в спині (табл. 2).

Таблиця 2. **Етіологічні варіанти болю в спині**

Неспецифічний біль у спині (85%)	Біль, пов'язаний з ураженням корінця (7%)	Біль, зумовлений специфічними причинами (≈8%)
✓ Міогенні порушення (спазми, мікротравматизація, ішемізація паравертебральних м'язів – м'язово-тонічний синдром, міофасціальний синдром) ✓ Фасетковий синдром	Грижа диска, спондильоз, стеноз каналу	Злоякісні новоутворення, інфекція, перелом, синдром кінського хвоста

Алгоритм діагностики хронічного БНС наведено на рисунку.

Обрання терапевтичної тактики залежить від виду БС і наявності т. зв. жовтих прапорців, які є факторами хронізації болю. У разі гострого БС краще віддати перевагу короткочасному прийому препаратів з інтенсивною дією; хронічного – тривалому застосуванню засобів, які мають помірну активність. Комплексне лікування включає НПЗП, локальне введення місцевих анестетиків, міорелаксанти, вітаміни групи В (B_1, B_6, B_{12} у комплексі), лікувальну гімнастику, хірургічні втручання. Відповідно до світових рекомендацій (O'Connell N.E., Cook C.E. et al., 2017) НПЗП є золотим стандартом для усунення як гострих, так і хронічних БНС.

Найпоширеніші ускладнення НПЗП-терапії – гастроінтестинальні. Щоб запобігти їхній появі, слід виявляти та корегувати фактори ризику шлунково-кишкових кровотеч; здійснювати ерадикацію *H. pylori* перед тривалим лікуванням НПЗП; використовувати НПЗП із мінімальною гастротоксичністю та в оптимальних дозуваннях, комбінувати їх з ІПП, проводити максимально нетривалі курси терапії.

Високою ефективністю та відносно сприятливим гастроінтестинальним профілем характеризується диклофенак. У пацієнтів високого ризику повторних шлунково-кишкових кровотеч комбінація диклофенаку 75 мг + омепразолу 20 мг виявилася зіставною за ефективністю та переносимістю з терапією целекоксибом 200 мг. НПЗП із константою кислотної дисоціації ≈4, до яких належить і диклофенак, мають гідрофільну/ліпофільну полярність, активно переміщаються в зону запалення, здатні проникати в усі тканини.

У клінічній практиці я широко використовую диклофенак, зокрема призначаю різні форми препарату Диклоберл® («Берлін-Хемі»). За невідкладних станів для швидкого усунення БС рекомендую застосовувати Диклоберл® N 75 мг в/м: максимальна концентрація препарату в крові досягається через 20 хв, а ефект триває протягом 4 год. Диклоберл® ретард (капсули повільного вивільнення, 100 мг диклофенаку) призначений для контролю БС помірної інтенсивності (патологія суглобів, вивихи тощо) та підходить для тривалого застосування, використовується 1 р/добу: максимальна концентрація в крові спостерігається через 5 год після прийому, підтримується протягом 24 год. Хочу акцентувати увагу на такій допоміжній речовині препарату Диклоберл® ретард, як еудрагіт (кополімер амонію метакрилату). Його наявність сприяє доставці діючої речовини в усі відділи шлунково-кишкового тракту, досягненню високих концентрацій препарату в крові, пролонгації дії.

Диклоберл® у формі супозиторіїв для ректального введення (50 і 100 мг) використовується з метою усунення БС на тлі урологічної та гінекологічної патологій. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 1 год після прийому, підтримується протягом 5 год.

Наразі НПЗП – одна з найпопулярніших категорій ліків як серед пацієнтів, так і в колі медичних спеціалістів. Зворотний бік використання цих високоефективних засобів – широкий спектр побічних ефектів. Саме в майстерному управлінні ризиками полягає ключове завдання клініцистів. І правильний вибір НПЗП у конкретній клінічній ситуації – обов'язкова умова для успішного балансування між «допомогти» та «не нашкодити».

Підготувала ***Олександра Марченко***

Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія: нове в діагностиці та лікуванні

У грудні минулого року на міжнародній онлайн-конференції з доказової неврології виступив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос із доповіддю «Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія», під час якої розповів про діагностику, диференційну діагностику та лікування хронічної запальної демієлінізувальної полінейропатії (ХЗДП).

М.М. Орос

ХЗДП – захворювання периферичних нервів автоімунної природи, що характеризується розвитком симетричної слабкості проксимальних і дистальних м'язів, а також прогресуванням симптомів протягом ≥2 міс. За статистикою, захворюваність на ХЗДП становить 1/100 тис./рік, поширеність – 1-9/100 тис., при цьому чоловіків ХЗДП уражає вдвічі частіше, ніж жінок.

Причинами захворювання на ХЗДП можуть бути генетичні фактори (проте хвороба не передається дітям) або автоімунна реакція на віруси чи бактерії. Як припускають дослідники, є ще багато інших невизначених причин.

На жаль, на сьогодні не існує певного тесту чи дослідження для визначення діагнозу цього захворювання. Саме тому зазвичай використовується комбінація ознак (критеріїв) для точної, ймовірної та можливої ХЗДП.

До обов'язкових ознак ХЗДП належать:

- прогресивні парези більш ніж однієї кінцівки;
- прогресування більш ніж 8 тиж (також може спостерігатися періодично флюктувальний перебіг);
- арефлексія чи зниження сухожильних рефлексів;
- симетрія (проте атипові форми можуть бути й асиметричними).

У 85% випадків перебіг ХЗДП є монофазним або надалі стабільно прогресувати. У 15-20% спостерігається рецидивний, повторюваний перебіг – частіше це трапляється в молодих дорослих пацієнтів.

Європейською асоціацією неврологів запропоновано критерії атипової та класичної ХЗДП.

Критерії атипової ХЗДП

- Дистальна ХЗДП:
  - переважно дистальна втрата чутливості та слабкість.
- Асиметрична ХЗДП:
  - втрата чутливості та слабкість у розподілі периферичних нервів із мультифокальним ураженням більш ніж однієї кінцівки (синдром Льюїса-Самнера);
  - вогнищеве ураження плечового чи попереково-крижового сплетення або одного чи більше периферичного нерва в одній верхній або нижній кінцівці, відсутні чи зменшені сухожильні рефлекси в пов'язаних кінцівках.
- Моторна (рухова) ХЗДП:
  - рухова активність без сенсорних симптомів або ознак.
- Сенсорна (чутлива) ХЗДП:
  - сенсорна активність без рухових симптомів або ознак.

Критерії класичної ХЗДП

Клінічні:

- хронічні прогресивні чи рецидивно-ремітувальні парези більш ніж однієї кінцівки;
- прогресує >2 міс;
- симетричний, дистальний та/або проксимальний парез і сенсорний дефіцит усіх кінцівок;
- арефлексія чи знижені сухожильні рефлекси;
- можуть бути включені черепні нерви.

Нейрофізіологія:

- різні комбінації патологічних знахідок, які вказують на демієлінізацію в ≥2 рухових нервах.

Дослідження спинномозкової рідини:

- підвищений білок, лейкоцити <10/мм^3.

До основних проявів ХЗДП належать рухові розлади (94%), парестезії (64%), больовий синдром (20%), розлади чутливості (86%), сенситивна атаксія (2-24%). Чисто моторний варіант ХЗДП трапляється приблизно в 10% осіб, при цьому більшість таких хворих становлять молоді люди (3-29 років). Чисто сенсорний варіант трапляється в майже 12% випадків ХЗДП (при цьому можлива наявність субклінічних ознак у рухових нервах).

До обов'язкових пунктів діагностики типової ХЗДП належать електродіагностичні критерії (електроміографія), що визначають аномалії нервової провідності; вони розподіляються на визначені, ймовірні та можливі критерії.

- Визначені критерії (щонайменше одне з такого):
  - частковий блок рухової провідності: ≥50% амплітуди проксимального негативного піку CMAP щодо дистального, якщо дистальний негативний пік CMAP ≥20% LLN у двох нервах або в одному нерві + один (або більше) інший демієлінізувальний параметр в одному (чи більше) нерві;
  - аномальна тимчасова дисперсія (>30% тривалості між проксимальним і дистальним негативним піком CMAP) у двох (або більше) нервах.
- Імовірні критерії:
  - ≥30% амплітуди проксимального негативного піку CMAP щодо дистального, за винятком великогомілкового нерва, якщо дистальний негативний пік CMAP ≥20% LLN у двох нервах або в одному нерві + один (або більше) демієлінізувальний параметр в одному (чи більше) нерві.
- Можливі критерії:
  - як у визначених критеріях, але за ушкодження лише одного нерва.

Крім того, визначеними критеріями діагностики типової ХЗДП може вважатися щонайменше одне з такого:

- дистальна тривалість CMAP (інтервал між початком першого негативного та поверненням до вихідного рівня останнього негативного піку) збільшення ≥ одного нерва + ≥ одного демієлінізувального параметра в одному (чи більше) нерві.

Що стосується інших показників, то важливу роль у діагностиці ХЗДП має дослідження ліквору. Слід мати на увазі, що ознаками ХЗДП є зміна рівня білка ліквору: він підвищений майже у 80% випадків. Факт про наявність білка ліквору сприяє діагностиці в разі сенсорної ХЗДП, коли електрофізіологія є негативною. Проте необхідно зважати й на інші критерії діагностики, як-от 2 міс від початку захворювання й симетричність ураження. Також варто враховувати, що білок ліквору може бути підвищений за тривалого цукрового діабету та в людей похилого віку.

При ХЗДП може бути помірний плеоцитоз, але ≤10 клітин/мл ліквору. Проте за гострого початку захворювання цей рівень може бути вищим.

Для встановлення чіткого діагнозу в деяких випадках необхідно проводити типування клітин, виявлених у лікворі. Найтиповішими клітинами для ХЗДП є NKT-клітини (природні Т-кілери), що забезпечують автоімунну відповідь. Насамперед CD4 та CD8 – хелпери, котрі активують субпопуляції Т-клітин для впливу на мієлінову оболонку, що й зумовлює патогенез ХЗДП.

Також інформативним у діагностиці ХЗДП є ультразвукове дослідження; при цьому варто враховувати критерії для діагностики мультифокальної набутої демієлінізувальної сенсорної та рухової нейропатії (MADSAM), які характеризуються тим, що мають пряму кореляцію з даними електроміографії. Для цього ультразвукове обстеження проводиться протягом багатьох відрізків нерва з обов'язковим вимірюванням площі його перетину. Слід пам'ятати, що вона може бути збільшена не на всій протяжності, а у двох місцях; це є характерною ознакою саме запальної демієлінізувальної полінейропатії та відрізняє її від інших полінейропатій (особливо аксональних, за яких товщина нервового волокна не збільшується).

До подальших біомаркерів ХЗДП належать дані біопсії нерва та шкіри. Проте вони є малодоказовими під час установлення діагнозу ХЗДП і можуть бути використані для визначення альтернативних діагнозів у неоднозначних випадках. У яких же випадках слід виконувати біопсію нерва? Найчастіше вдаються до диференційної діагностики з вродженими прогресивними полінейропатіями (зокрема, хворобою Шарко-Марі-Тута – спадковою моторно-сенсорною нейропатією). Наприклад, існує дослідження, в якому проаналізовано дані біопсії 21 пацієнта з ХЗДП і 18 пацієнтів із хворобою Шарко-Марі-Тута. Проведення імуногістохімічного фарбування виявило наявність специфічних ознак. У пацієнтів із ХЗДП знайдено макрофаги, Т-клітини. Присутність ≥3 макрофагів навколо однієї кровоносної судини визначалась як кластер.

Водночас найзручнішим і високоефективним методом дослідження тканин для діагностики ХЗДП є біопсія шкіри, що показує помітне зниження кількості нервових волокон у шкірі пацієнтів із ХЗДП.

Утім, поглиблений аналіз біомаркерів ХЗДП змушує вважати біопсію нерва індикатором альтернативної діагностики, позитивним діагностичним індикатором, а також показником реакції на лікування. Що стосується результату біопсії шкіри, то наразі він є недоведеним маркером перебігу ХЗДП.

Пізній початок демієлінізувальної спадкової нейропатії часто супроводжується генетичними мутаціями. Крім того, він може бути зумовлений амілоїдозом (амілоїдна полінейропатія, що за перебігом дуже нагадує ХЗДП).

Захворювання, від яких слід диференціювати ХЗДП:

- діабетична полінейропатія;
- амілоїдна полінейропатія;
- фіброміалгія;
- мультифокальна мононейропатія;
- алкогольна нейропатія;
- ідіопатична сенсорна фокальна нейропатія;
- психогенна нейропатія тощо.

За словами професора М.М. Ороса, ХЗДП є своєрідним хамелеоном (особливо за атипового перебігу), тому часто спричиняє помилкові діагнози. Найчастіше її плутають із синдромом Гієна-Барре, хворобою рухових нервів, вогнищево-компресійними нейропатіями (зазвичай ліктьовою чи медіальною компресією), хворобою Шарко-Марі-Тута 1 типу, ідіопатичною сенсорною нейропатією, сенсорною полірадикулопатією, діабетичною нейропатією тощо.

Початкове лікування ХЗДП полягає в призначенні кортикостероїдів (пульс-терапія дексаметазоном: 1 р/міс по 40 мг/добу 4 дні поспіль протягом 6 міс) і знеболювальних препаратів (за больової форми), що використовуються для купірування нейропатичного болю: наприклад, прегабалін, який також знімає відчуття пекучості й оніміння (старт терапії – по 75 мг 2 р/добу; згодом середня терапевтична доза становить по 150 мг 2 р/добу; мінімальний курс лікування – 5 тиж, середній – 3 міс). Також використовують нестероїдні протизапальні препарати. За відсутності відповіді на вищезазначене лікування та в разі гострих кризів доцільним є призначення плазмаферезу.

До нових методів лікування ХЗДП належить терапія імуноглобуліном (внутрішньовенне введення імуноглобуліну по 2 г/кг протягом 2-5 днів, згодом – по 1 г/кг протягом 1-3 днів кожні 3 тиж). Що стосується пульс-терапії, то нині вона проводиться з використанням метилпреднізолону (500-1000 мг/добу протягом 3-5 днів), після чого призначається пероральний еквівалент преднізолону (1 мг/кг/добу), при цьому проводиться поступове повільне зниження до підтримувальної терапії. Водночас слід використовувати профілактичні засоби для купірування побічних ефектів. Необхідно мати на увазі, що дозування імуноглобуліну й інтервали дуже варіюються серед різних осіб, тому, щоби призначити відповідну дозу й оптимальний інтервал, лікування має бути персоналізованим. Проте на сьогодні, на жаль, іще немає обґрунтованих даних, які пояснювали б, як цього досягти. Крім того, невідомо, який рівень IgG є необхідним для отримання максимального ефекту.

Потрібно приділяти увагу й реабілітації пацієнтів із ХЗДП; вона може бути як немедикаментозною (лікувальна фізкультура, фізіотерапія, ортези, плавання), так і медикаментозною (антихолінестеразні препарати та ін.).

Підготував ***Олександр Соловйов***

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика,
ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

COVID-19 і психоемоційні розлади: роль нейротрансмітерів, можливості профілактики та лікування

О.Є. Коваленко

Одночасно з поширенням пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) зростає кількість осіб, які відчули на собі тягар довготривалих наслідків для здоров'я після одужання. Не всі реконвалесценти з негативним тестом на SARS-CoV-2 повністю позбулися симптомів. У багатьох відзначаються залишкові явища, зокрема виснаження, біль у кістках і суглобах, серцебиття, головний біль, запаморочення та безсоння. Страх перед ускладненнями хвороби, вимушена соціальна ізоляція й невпевненість у майбутньому роблять свій внесок, спричиняючи тривожні та стресові розлади. Крім психосоціального стресу, пов'язаного з пандемією, науковці вивчають прямі ефекти вірусу SARS-CoV-2 на центральну нервову систему (ЦНС) [1, 2].

Досить поширеним наслідком COVID-19 є зниження когнітивних функцій, яке відзначають навіть ті, хто переніс інфекцію в легкій формі. Британські науковці [3] проаналізували результати когнітивних тестів 84 285 учасників програми Great British Intelligence Test, які мали підозрювану чи підтверджену COVID-19. Серед людей, які одужали, включно з тими, хто більше не відзначав симптомів захворювання, тестування виявило суттєвий дефіцит у когнітивній сфері.

У ранню фазу епідемії в Китаї було проведене анкетування медичних працівників для вивчення гострих психологічних наслідків коронавірусної інфекції [4]. Депресія, тривога та посттравматичний стресовий розлад були виявлені з частотою 15,0; 27,1 та 9,8% відповідно. Серед чинників тривоги й депресії медики відзначали роботу безпосередньо з інфікованими хворими та невпевненість в ефективності засобів захисту.

У період із 18 березня по 18 квітня 2020 р., в ранню фазу поширення інфекції та зростання смертності, в Сполучених Штатах Америки досліджували гострий стрес і симптоми депресії в репрезентативній національній вибірці (загалом 6514 респондентів) [5]. Встановлено, що рівні стресу та депресії серед населення корелювали з частотою повідомлень засобів масової інформації про кількість померлих від COVID-19, а також посилювалися розбіжностями даних із різних джерел.

Один із механізмів когнітивних і психоемоційних порушень при COVID-19 пов'язують із дисфункцією шлунково-кишкового тракту. Біль у животі, діарея, втрата апетиту є частими клінічними проявами інфекції, що можуть спричиняти порушення засвоєння прекурсорів нейротрансмітерів [7, 8]. За моноаміновою теорією, знижені рівні дофаміну, норадреналіну та серотоніну є найважливішим чинником розвитку депресії.

Амінокислотні нутрієнти – глутамін, глутамат, триптофан і тирозин – є попередниками синтезу нейротрансмітерів, зокрема γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, адреналіну, дофаміну, серотоніну та мелатоніну. Різке припинення надходження цих амінокислот супроводжується падінням рівня відповідних нейротрансмітерів, що пов'язано з появою психіатричних симптомів у пацієнтів із COVID-19 [9].

Цікаво, що стрес від соціальної ізоляції також супроводжується зниженням рівнів нейротрансмітерів і чутливості рецепторів у різних ділянках ЦНС. Попередні дослідження показали, що ізоляція людини на понад 10 днів призводить до пригнічення вивільнення дофаміну, серотоніну, адреналіну, ГАМК і глутамату [11]. Отже, як і сам перебіг захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV-2, так і пов'язана з пандемією COVID-19 необхідність у тривалій самоізоляції здатні зумовити значні розлади в роботі нейромедіаторних систем. Що можна запропонувати для корекції цих порушень? Раніше терапія амінокислотними прекурсорами виявилася досить ефективною при лікуванні деяких видів болю та психосоматичних розладів [9, 12]. Нещодавно Rozga та співавт. [13] проаналізували доказову базу нутритивної терапії при лікуванні пацієнтів із COVID-19 і дійшли висновку, що призначення деяких амінокислот може полегшувати наслідки інфекції.

Перспективним вважається також застосування ГАМК, яка є основним гальмівним нейротрансмітером у корі головного мозку людини, але серед науковців тривають дискусії щодо її біодоступності й ефективності [14]. Наявна доказова база, отримана переважно в дослідах на тваринах, не дає підстав рекомендувати застосування натуральної ГАМК із метою отримання клінічно значущих ефектів на психоемоційний стан людини. Натомість анксіолітичний ефект можна отримати від застосування вдосконаленої молекули ГАМК, відомої як фенібут.

Фенібут: вплив на нейротрансмітери та клінічні ефекти

Фенібут (β-феніл-γ-аміномасляна кислота) є похідним ГАМК і фенілетиламіну. Фенільне кільце в молекулі покращує її проникність крізь гематоенцефалічний бар'єр. Фенібут має переважну спорідненість до ГАМК-рецепторів типу В та певною мірою до рецепторів типу А. Крім того, фенібут стимулює дофамінові рецептори та є антагоністом β-фенетиламіну (РЕА) – потужного ендогенного медіатора тривоги [15]. Пізніше була виявлена спорідненість фенібуту до α2δ-субодиниці потенціалозалежних кальцієвих каналів, що забезпечує антиноцицептивний і нейропротекторний ефекти препарату [16].

Як було встановлено в численних експериментах на тваринах і клінічних дослідженнях, фенібут чинить анксіолітичну та ноотропну дії (підсилює когнітивні функції). Плацебо-контрольовані дослідження з подвійним засліпленням проводилися за участю пацієнтів із невротичними та психотичними розладами. Фенібут призначали в дозах від 0,25 до 0,5 г тричі на день упродовж 1-2 тиж. Терапія сприяла активації інтелектуальних здібностей, підвищувала фізичну витривалість, мотивацію, зменшувала прояви астенії [15, 16].

Найбільший обсяг інформації стосується клінічного використання фенібуту при неврозах, психічних розладах, які характеризуються тривогою. Зокрема, при лікуванні геріатричних пацієнтів фенібут перевершив транквілізатори та нейролептики. Подібно до баклофену, фенібут зменшує спастичність, успішно застосовується в лікуванні посттравматичного стресового розладу, «астенічно-депресивного» синдрому, логоспазму та вестибулярних розладів [15].

Важливою властивістю фенібуту є його висока безпека, про що свідчать дані нещодавнього систематичного огляду латвійських науковців (11 клінічних досліджень за участю 583 пацієнтів).

У клінічних дослідженнях фенібуту частота всіх побічних ефектів становила лише 5,66%, із них найчастішим була сонливість (1,89%). Автори дійшли висновку, що в терапевтичних дозах 0,25-2 г/день фенібут безпечний і добре переноситься [16].

Висновки

1. **Когнітивні та психоемоційні порушення при COVID-19 спричинені як прямим впливом вірусу на функціонування нейронів і метаболізм нейротрансмітерів, так і соціальними наслідками пандемії, зокрема соціальною ізоляцією, панікою та невпевненістю в майбутньому.**
2. **Особливої уваги потребують люди похилого віку із супутніми серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику, котрі одночасно підвищують схильність до тяжкого перебігу коронавірусної інфекції та до розвитку когнітивних/психічних розладів.**
3. **Заходи, спрямовані на нормалізацію функціонального стану нейромедіаторних систем, є ефективним методом корекції психоемоційних розладів різного генезу.**
4. **Фенібут як удосконалене та безпечне джерело ГАМК чинить анксіолітичну й ноотропну дії, при своєчасному профілактичному застосуванні допомагає зберегти когнітивне здоров'я та запобігти довгостроковим ускладненням.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Профілактика та ведення деменції: звіт Комісії Lancet (2020)

Близько 50 млн людей у світі страждають на деменцію; майже ⅔ з них проживають у країнах із низьким і середнім рівнем доходів (КНСРД). Ця проблема негативно впливає не лише на пацієнтів, а й на членів їхніх родин і економіку. У загальносвітовому масштабі щорічні витрати оцінюються в 1 трлн доларів США [1]. У 2020 році Комісія Lancet повторно розглянула найновіші докази й оновила рекомендації 2017 року.

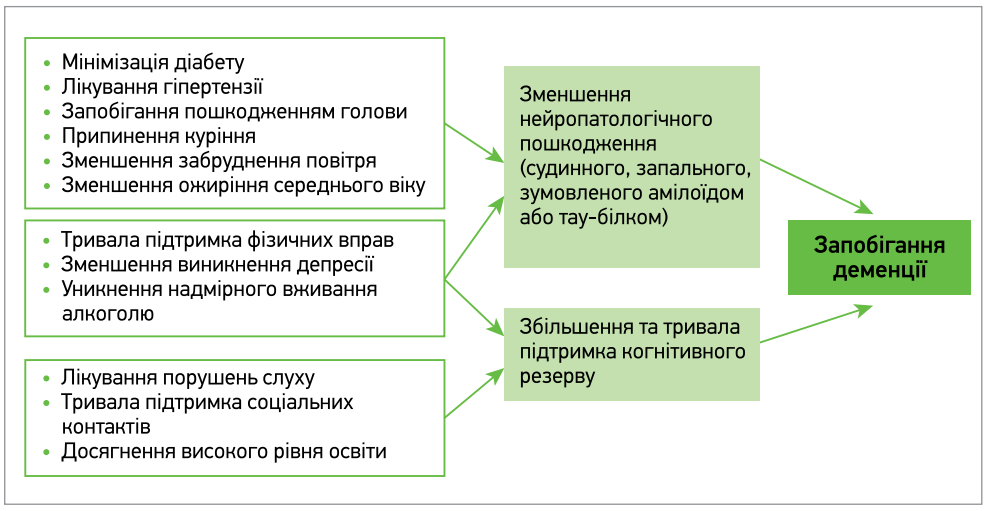


Рис. 1. Механізми запобігання деменції

Профілактика деменції

Можливі механізми захисту від деменції узагальнено на рисунку 1.

Сприйнятливість до вікових і патологічних змін є різноманітною на різних етапах життя [15, 16]. Резерв мозку – це різниця між клінічною картиною та нейропатологією, що включає:

1) нейробіологічний резерв – кількість нейронів і синапсів у певний момент часу;

2) тривалу підтримку – нейробіологічний капітал у будь-який момент часу, що базується на генетиці та способі життя й сповільнює патологічні зміни;

3) когнітивний резерв – пристосованість, яка дає змогу зберегти пізнання, незважаючи на патологію мозку [15].

На когнітивний резерв впливають фактори раннього життя (насамперед нижчий рівень освіти). Зміни в зрілому віці зумовлюють когнітивний спад і провокують нейропатологію. Механізми когнітивного резерву залежать від рівня метаболізму та міжнейронних зв'язків у скроневій і лобній ділянках мозку [17-21]. Люди з кращим фізичним здоров'ям частіше компенсують нейропатологію без появи когнітивних розладів [22]. На когнітивний резерв впливають культура, бідність і нерівність.

Специфічні модифіковані фактори ризику деменції

У віці до 45 років ризик деменції суттєво збільшує низький рівень освіти; у віці 45-65 років найбільший вплив мають артеріальна гіпертензія, ожиріння, втрата слуху, черепно-мозкова травма (ЧМТ) і надмірне вживання алкоголю; у віці після 65 років – куріння, депресія, гіподинамія, соціальна ізоляція, діабет і забруднення повітря.

Освіта та когнітивна стимуляція середнього й пізнього віку

Вищий рівень освіти в дитинстві та здобуття вищої освіти знижують ризик деменції [2, 35-37]. Значно підвищує загальну когнітивну здатність освіта, здобута до кінця підліткового віку [38].

Тривала підтримка когнітивної здатності

Встановлено, що люди віком після 65 років, які читають, грають в ігри чи роблять ставки, мають менший ризик деменції [40]. Аналогічний позитивний вплив мають подорожі, соціальна активність, гра на музичних інструментах, заняття мистецтвом, фізична активність, читання та спілкування іноземною мовою [41].

Когнітивний спад

Відповідно до гіпотези «використовуй або втрачай» розумова діяльність покращує когнітивні функції. Люди, професійна діяльність яких потребує інтелектуальних зусиль, переважно мають менш виражений когнітивний спад (порівняно з іншими) [43, 44]. У країнах із молодшим пенсійним віком середні когнітивні показники падають більше, ніж у країнах зі старшим [49]. Особи, котрі вийшли на пенсію через поганий стан здоров'я, мали нижчі показники словесної пам'яті та швидкості порівняно з тими, хто пішов на пенсію з інших причин [47].

Втручання при легких когнітивних порушеннях (ЛКП)

Когнітивне втручання включає стратегії чи навички для вдосконалення загальних або специфічних сфер пізнання [50]. Метааналіз 30 досліджень комп'ютеризованих терапевтичних і мультимодальних втручань для ЛКП виявив вплив на повсякденну діяльність і метакогнітивні результати [56]. Систематичний огляд метааналізів когнітивних тренувань здорових людей похилого віку, осіб із ЛКП та деменцією вказує, що хоча більшість аналізів виявляють позитивний статистично значущий вплив, його клінічна значущість не є зрозумілою через низький рівень досліджень і неоднорідність результатів [51].

Порушення слуху

Через зменшення когнітивної стимуляції втрата слуху зумовлює зниження когнітивних функцій. Метааналіз трьох проспективних досліджень виявив вищий ризик деменції при погіршенні слуху на 10 дБ [58]. Випробування вказують на суттєве зниження когнітивної функції на кожні 10 дБ зниження слуху нижче рівня 25 дБ [59] і зменшення об'єму скроневої частки (особливо в гіпокампі й енторинальній корі) за погіршення слуху в середньому віці [60].

Слухові апарати

Дослідження за участю 3777 осіб віком ≥65 років виявило більшу поширеність деменції серед людей із порушеннями слуху, за винятком тих, хто використовував слухові апарати [61]. Опитування 2040 осіб віком >50 років вказує на менш виражене погіршення когнітивних функцій після початку використання слухових апаратів [63].

Черепно-мозкова травма

Легка ЧМТ включає струс мозку, тяжка – перелом черепа, набряк, травму мозку чи кровотечу. Тяжкі ЧМТ пов'язані з дифузною гіперфосфориляцією й утворенням тау-білків [64, 65]. Частими причинами ЧМТ є автоаварії, їзда на мотоциклі, велосипеді, травми під час бойових дій, боксу, верхової їзди чи внаслідок інших рекреаційних видів спорту та падінь [66]. ЧМТ підвищує ризик деменції та хвороби Альцгеймера. Максимальний ризик деменції спостерігається через 6 міс після ЧМТ і суттєво збільшується в разі повторних ЧМТ [67]. Струс мозку подвоює ризик деменції. Проте в пацієнтів, які приймали статини, ризик деменції був на 13% нижчим, аніж у тих, хто їх не застосовував. Статини пом'якшують пов'язаний із травмою набряк мозку, зменшують окисний стрес, агрегацію амілоїдного білка та запалення [72].

Гіпертензія

Стійка гіпертензія середнього віку підвищує ризик пізньої деменції, що підтверджено результатами Фремінгемського дослідження – систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥140 мм рт. ст. в осіб із середнім віком 55 років асоціювався з вищим ризиком деменції [12]. У британському дослідженні за участю 8639 державних службовців одноразове вимірювання САТ ≥130 мм рт. ст. у віці 50 років асоціювалося з вищим ризиком деменції [13]. В осіб віком 45-61 рік зі стійким САТ ≥130 мм рт. ст. ризик деменції підвищувався навіть за відсутності серцево-судинних захворювань. Гіпертензія у віці після 40 років пов'язана зі зменшенням об'єму мозку та збільшенням гіперінтенсивності білої речовини [76].

Антигіпертензивні засоби, аспірин і статини

Дослідження SPRINT (9361 особа віком ≥50 років) було припинено достроково через значно меншу кількість серцево-судинних подій і смертей у групі інтенсивного лікування з цільовим рівнем САТ <120 мм рт. ст. порівняно зі стандартним лікуванням із цільовим рівнем САТ <140 мм рт. ст. [78]. У субдослідженні SPRINT MIND здійснювали когнітивну оцінку впродовж 2 років після припинення втручання. У групах інтенсивного та стандартного лікування спостерігалося 7,2 та 8,6 випадку деменції на 1000 пацієнто-років відповідно [79]. Чотири метааналізи щодо впливу антигіпертензивних препаратів (АГП) вказують на зменшення ризику деменції та хвороби Альцгеймера в осіб, які перебували в групах лікування [81-84]. Метааналіз 2019 року (27 досліджень, >50 тис. учасників) з'ясовував, який саме клас АГП матиме переваги в зниженні ризику деменції чи ЛКП, але не виявив істотної різниці у впливі різних класів АГП [85].

Кокранівський огляд надав вагомі докази того, що статини, котрі приймають люди похилого віку з ризиком судинних захворювань, не запобігають когнітивним порушенням або деменції [86]. Одне рандомізоване клінічне дослідження (РКД) виявило, що в 19 114 здорових людей віком >65 років аспірин дозою 100 мг/добу не знижує ризику деменції, смерті, фізичної інвалідності чи серцево-судинних захворювань упродовж 4,7 року порівняно з плацебо [87].

Серед профілактичних заходів деменції дані про потребу лікування гіпертензії є найвагомішими, адже високий тиск у середньому віці підвищує ризик навіть за відсутності інсульту.

Гіподинамія, вправи та фітнес

Метааналіз досліджень тривалістю 1-21 рік довів, що фізичні вправи зменшують ризик деменції [2]. Аналіз систематичних оглядів надав переконливі докази того, що фізична активність захищає від клінічно маніфестної хвороби Альцгеймера [88]. Метааналіз 19 досліджень (n=404 840, середній вік – 45,5 року) вказує на збільшення частоти деменції та хвороби Альцгеймера в тих, хто був фізично неактивним за 10 років до встановлення діагнозу [91].

Метааналіз 39 РКД виявив позитивний вплив аеробних і резистентних вправ у людей віком >50 років без когнітивних розладів [93]. Схожі результати надав метааналіз досліджень у людей із ЛКП [94]. Інший метааналіз (2878 учасників без когнітивних розладів) вказує на відсутність впливу на ризик деменції, ЛКП або клінічно значущого когнітивного спаду [95]. Нещодавній систематичний огляд продемонстрував, що аеробні вправи мають незначний сприятливий вплив на нормальну когнітивну функцію й імовірний вплив на ЛКП [97].

Діабет

За даними метааналізу (14 досліджень, >2,3 млн осіб із цукровим діабетом 2 типу) діабет підвищує ризик будь-якої деменції [98]. Вплив різних антидіабетичних засобів на когнітивну функцію не з'ясований [99]. Метааналіз когортних досліджень вказує на меншу поширеність ЛКП та деменції серед пацієнтів, які приймали метформін, порівняно з тими, хто приймав інші ліки чи не лікувався [100]. Інший аналіз спростовує захисний ефект метформіну та вказує на можливу шкоду інсулінотерапії [99]. Кокранівський огляд повідомляє про відсутність різниці між інтенсивним і стандартним контролем діабету щодо впливу на ЛКП або деменцію впродовж 5 років.

Отже, цукровий діабет 2 типу підвищує ризик деменції, але інтенсивний його контроль не зменшує ризику; не є зрозумілим також і те, чи може якийсь конкретний препарат зменшити ризик.

Надмірне вживання алкоголю

Надмірне вживання алкоголю асоціюється зі змінами мозку, ЛКП та деменцією [102]. Дослідження за участю >31 млн госпіталізованих людей виявило, що надмірне вживання алкоголю чи залежність від нього підвищують ризик деменції (особливо у віці після 65 років) [103]. Кількість алкоголю >21 од./тиж (1 од. = 10 мл етанолу), як і тривала абстиненція, збільшують ризик деменції на 17% порівняно з кількістю <14 од./тиж [107]. Уживання алкоголю <21 од./тиж пов'язане з меншим ризиком деменції [105, 106]; його кількість >14 од./тиж асоціюється з правобічною атрофією гіпокампа [108].

Контроль маси тіла й ожиріння

Метааналіз, який включав 1,3 млн осіб віком ≥18 років, вказує, що збільшена маса тіла підвищує ризик деменції [11]. Метааналіз 20 досліджень за участю осіб з індексом маси тіла >25 кг/м² без деменції (середній вік – 50 років) виявив, що втрата маси тіла ≥2 кг пов'язана зі значним покращенням уваги та пам'яті впродовж 8-48 тиж [110]. Дані щодо довгострокових наслідків та ефекту схуднення на запобігання деменції відсутні.

Куріння

Ризик розвитку деменції в курців вищий, аніж у некурців [2]; відмова від куріння (навіть у старшому віці) зменшує її ризик. Серед 50 тис. чоловіків віком >60 років, які кинули курити >4 роки тому, ризик деменції в подальші 8 років був істотно нижчим, аніж у курців [113]. У світі на 35% дорослих і 40% дітей має значний вплив пасивне куріння [114]. Одне дослідження продемонструвало, що пасивне куріння в жінок віком 55-64 роки

Продовження на стор. 56.

Профілактика та ведення деменції: звіт Комісії Lancet (2020)

Продовження. Початок на стор. 55.

асоціюється з погіршенням пам'яті пропорційно до тривалості впливу [115].

Депресія

Депресія пов'язана з деменцією різноманітними психологічними та фізіологічними механізмами. Це також є проявом продрому та ранніх стадій деменції. У метааналізі 32 досліджень за участю 62 598 осіб епізод депресії збільшував ризик деменції [116]. Британське дослідження вказує на вищий ризик лише при депресії в пізньому віці [34, 117]. Тривале спостереження за 4922 чоловіками віком >70 років без когнітивних розладів виявило, що депресія збільшує ризик деменції в 1,5 раза в перші 5 років після появи депресії. Застосування антидепресантів не зменшувало ризику [118]. Дослідження за участю 755 людей із ЛКП та депресією в анамнезі вивчало вплив селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну циталопраму та довело, що тривала терапія сповільнює прогресування до клінічно маніфестної хвороби Альцгеймера [119]. Отже, питання щодо того, чи пом'якшує лікування антидепресантами ризик розвитку деменції, залишається відкритим.

Соціальні контакти

Соціальні контакти вважають захисним фактором, який підвищує когнітивний резерв і заохочує до корисної поведінки. Систематичний огляд і метааналіз, який включав 812 047 людей зі всього світу, виявив вищий ризик деменції в довічно неодружених й овдовілих людей (порівняно з одруженими) [120]. Систематичний огляд і метааналіз 51 дослідження за участю 102 035 осіб віком >50 років вказує, що високий рівень соціальних контактів пов'язаний із кращою когнітивною функцією в пізньому віці [121]. Нещодавній метааналіз довгострокових досліджень виявив, що соціальна заангажованість має помірний захисний вплив, але самотність не асоціюється з ризиком деменції [122].

Забруднення повітря

На підставі тваринних моделей з'ясовано, що забруднювачі повітря прискорюють нейродегенерацію, відкладання β-амілоїду та збільшують ризик цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань [125, 126]. Висока концентрація діоксиду азоту, дрібні тверді частинки від вихлопних газів і спалення деревини в житлових приміщеннях пов'язані з вищою частотою деменції [24].

Порушення сну

Порушення сну пов'язане з відкладанням β-амілоїду [131, 132], зменшенням активації шляхів глімфатичного кліренсу [133], низьким ступенем запалення, підвищенням тау-білків, гіпоксією [132, 134] та серцево-судинними хворобами [135]. Ризик деменції та хвороби Альцгеймера в осіб із розладами сну підтверджений за допомогою двох метааналізів [137, 138]. Між тривалістю сну й ризиком ЛКП та деменції існує U-подібний зв'язок – вищий ризик за тривалості сну <5 год або >10 год [135, 139-141]. Безсоння в старечому віці може бути проявом доклінічної деменції чи наслідком серцево-судинних захворювань [135, 142]. Люди, котрі приймали снодійні, мали вищий ризик деменції, ніж ті, хто їх не приймав [139]. Застосування бензодіазепінів збільшує ризик падіння, госпіталізації та, можливо, деменції [139, 144].

Дієта та дієтичні втручання

Проспективне дослідження (8255 людей середнього віку, 25 років спостереження) виявило, що здоровий режим харчування та середземноморська дієта мали певний захисний вплив лише для людей із серцево-судинними захворюваннями [147]. Метааналіз (5 РКД, n=1888) вказує на слабкий вплив середземноморської дієти на загальне пізнання, але жодної користі при ЛКП або деменції [154]. У настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я рекомендована середземноморська дієта для зменшення ризику зниження когнітивних здібностей або деменції [97].

Кокранівський і систематичний огляди РКД, в яких застосовували додавання вітамінів A, B, C, D, E, полівітамінів, кальцію, цинку, міді, жирних кислот ω-3 й антиоксидантів, вказують на відсутність доказів їхнього впливу на збереження когнітивних функцій або запобігання деменції серед здорових людей віком >45 років [148, 149], людей із ЛКП [150, 151] та продромальною хворобою Альцгеймера [152].

Отже, середземноморська чи скандинавська дієта (як один із компонентів здорового способу життя) може запобігти зниженню когнітивних здібностей у людей без когнітивних порушень, хоча тривалість її застосування для досягнення такого ефекту не визначена. Застосування вітамінних, олійних або змішаних добавок для профілактики деменції не рекомендується через відсутність доведеної користі.

Розрахунок загального PAF

На підставі нових доказів до життєвої моделі деменції додано три нові фактори ризику – надмірне вживання алкоголю, ЧМТ і забруднення повітря, для кожного з яких розраховано показники відносного ризику та PAF (рис. 2). Отже, ≈40% усіх випадків деменції пов'язані з 12 потенційно модифікованими факторами ризику.

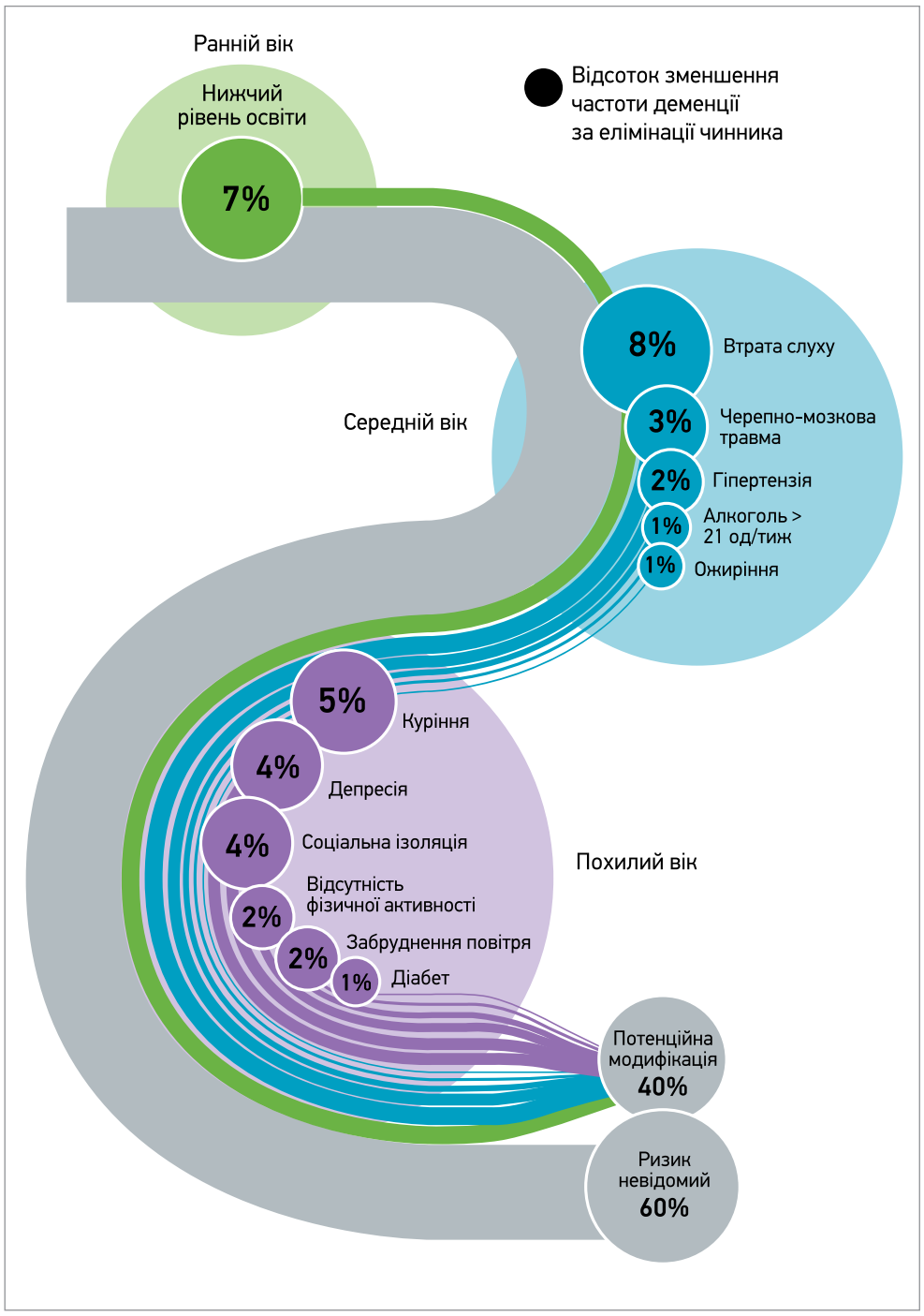


Рис. 2. Частка потенційно модифікованих факторів ризику деменції, котру можна віднести до популяції

Втручання та допомога при деменції

Деменції не завжди можна запобігти. Триває пошук ранніх надійних валідних біомаркерів для виявлення патології до настання деменції.

Біомаркери для виявлення хвороби Альцгеймера

До маркерів нейродегенерації, пов'язаних із клінічно значущою деменцією, належать візуалізаційне визначення втрати об'єму мозку (насамперед у ділянці гіпокампа), енторинальної кори та медіальне витончення скроневої ділянки кори. До найвивченіших молекулярних маркерів належать амілоїд і тау-білок, виявлені шляхом ПЕТ-сканування чи в лікворі.

Візуалізація амілоїду – високочутливий і специфічний метод. Однак амілоїд виявляють не лише за хвороби Альцгеймера, а й у людей зі збереженою когнітивною здатністю. У дослідженні, що включало 1671 випадково обрану людину без когнітивних розладів, амілоїд методом ПЕТ виявлено у 2,7% осіб віком 50-59 років і в 41,3% – віком 80-89 років. За 10 років спостереження ПЕТ-позитивність асоціювалася з більшою ймовірністю виникнення хвороби Альцгеймера порівняно з амілоїд-негативними особами, тоді як в амілоїд-позитивних учасників із ЛКП практично не відрізнялася від амілоїд-негативної підгрупи [182].

Рідинні біомаркери, тобто тестування крові чи ліквору на білки, пов'язані з нейропатологією [188], мають більше практичне застосування, адже візуалізація методом ПЕТ є дуже коштовною. Порівняно з ПЕТ чутливість і специфічність амілоїду крові перевищує 80% [188] і корелює з концентрацією амілоїду β1-42 у лікворі. Співвідношення Aβ1-42/1-40 у лікворі є зіставним із вимірюванням амілоїду методом ПЕТ [191]. Біомаркери тау-білків у лікворі дуже слабо корелюють з їхнім умістом у мозку [192]. Легкий білок нейрофіламентів – це неспецифічний маркер нейродегенерації, що може підвищуватися за хвороби Гантінгтона, розсіяного склерозу, ЛКП і хвороби Альцгеймера [193-195].

Використовуючи біомаркери в клінічній практиці, слід розуміти те, в кого слід їх визначати, а також ураховувати вплив віку та статі на результати. Амілоїд і тау-білки, визначені в рідинах або методом ПЕТ, вказують на підвищений ризик когнітивних порушень у старечому віці, але в більшості позитивних людей без когнітивних розладів клінічно значущої деменції не з'являється. Негативні результати амілоїду дають змогу виключити діагноз хвороби Альцгеймера в осіб із когнітивними розладами нез'ясованої етіології. Підвищення концентрації легкого білка нейрофіламентів вказує на нейродегенерацію, а не на її причину. Потенційними перевагами біомаркерів крові є нижча вартість і більша доступність.

Принципи втручання в разі деменції

Плануючи будь-які втручання, слід насамперед установити діагноз та оцінювати людину загалом, ураховуючи медичні, когнітивні, психологічні, культурні й соціальні потреби. Деменція впливає на пізнання та порушує здатність організовувати діяльність, тому такі люди часто потребують допомоги. Добробут – одна з цілей догляду за людьми з деменцією.

Втручання після встановлення діагнозу

Лікарські засоби

Інгібітори холінестерази дещо покращують когнітивну здатність і щоденну діяльність у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, а мемантин можна призначати при помірних і тяжких формах [2, 199, 200]. Отримано негативні результати досліджень III фази щодо моноклональних антитіл (соланезумаб, кренезумаб) та інгібіторів β-секретази [202]. Три антагоністи 5HT6 і блокатор кальцієвих каналів нілвадипін [203, 204] також виявилися неефективними. Препарати, що діють на тау-білки, амілоїд і протизапальні препарати, продовжують залишатися в центрі уваги; деякі дослідники стверджують про потребу досимптомних втручань, особливо якщо терапія пригнічує утворення β-амілоїду, проте наразі їхня ефективність не доведена [205], є певні докази погіршення цільових симптомів [206].

Когнітивний тренінг в осіб із деменцією

Метааналіз 12 РКД за участю 389 пацієнтів із легкою деменцією, котрі пройшли ≥4 год групового когнітивного тренінгу, виявив невеликий статистично значущий позитивний вплив на загальну когнітивну здатність [55]. Кокранівський огляд (33 дослідження, ≈2000 осіб із легкою/помірною деменцією) вказує на незначне чи помірне покращення загальної когнітивної здатності та вербальної ефективності тривалістю від кількох місяців до 1 року в порівнянні [207].

Втручання, спрямовані на нервово-психічні симптоми

Нервово-психічні симптоми (НПС), здебільшого кластеризовані, часто з'являються при деменції та можуть їй передувати, оскільки патологічно пов'язані тау-білками й амілоїдом [210]. Первинна оцінка та ведення НПС мають включати опис і діагностику симптомів, а також пошук причин і тригерів – біль, хвороба, дискомфорт, голод, самотність, нудьга, відсутність близькості, занепокоєння [2].

Немає нових доказів щодо ефективності лікарських засобів у контролі НПС. Рисперидон дозою 0,5 мг/добу та деякі інші нейролептики іноді ефективні, хоча здебільшого ефект відсутній або несприятливий [2]. Часто призначають бензодіазепіни, антидепресанти та стабілізатори настрою [211]. Їхня ефективність не доведена, але є чіткі докази можливої шкоди – тразодон і бензодіазепіни збільшують ризик травм унаслідок падіння [144].

Є певні докази нетривалої ефективності психосоціальних втручань, орієнтованих на пацієнта, котрі включають психосоціальне управління лікуванням і доглядом, медикаментозну терапію, підтримку опікуна, навчання й обговорення з психіатром або неврологом [212].

Депресія. За результатами двох нових систематичних оглядів повідомлено про помірно якісні докази того, що застосування антидепресантів не покращує контролю симптомів порівняно з плацебо [214, 215].

Збудження негативно впливає на пацієнтів та оточення й істотно збільшує загальні витрати [216]. Пацієнтам, які перебувають у будинках догляду, часто тяжко сидіти, що ускладнює їх залучення до певних видів діяльності [217, 218]. Нові кластерні РКД (WHELD і TIME), котрі проводили багатокомпонентні міждисциплінарні професійні втручання в будинках догляду, успішно зменшували збудження [219, 220]. Їхня ефективність наближена до ефекту фармакотерапії, але не є шкідливою [2, 221].

Психотичні симптоми. За деменції часто порушується пам'ять, що може хибно інтерпретуватися як марення. З іншого боку, нові психотичні симптоми часто зумовлені делірієм. Саме тому ретельна оцінка симптомів є дуже важливою [2]. Лікування психозу слід розпочинати з нефармакологічних втручань, хоча докази їхньої ефективності слабші, ніж для збудження [224]. Антипсихотичні засоби (АПЗ) варто призначати мінімальною дозою на мінімальний період [2]. Однак кокранівський огляд виявив два дослідження за участю пацієнтів із деменцією, котрі відповідали на лікування АПЗ, але після припинення прийому препаратів у них спостерігалися симптоматичні рецидиви [225]. Саме тому будь-які АПЗ потрібно відміняти обережно.

Апатія включає зниження інтересу, ініціативи й активності. Зацікавленість до певних видів діяльності зростає при груповій діяльності [228]. Кокранівський огляд РКД, які порівнювали дію метилфенідату та плацебо, виявив незначні покращення за шкалою оцінки апатії [229].

Сон. Немає жодних доказів ефективності снодійних у разі деменції [230], але є значні докази щодо їхньої шкоди – більш ранньої смерті, збільшення частоти падінь і госпіталізації [139, 144]. Випробування нефармакологічних втручань тривають [231].

Виснаження опікунів через НПС осіб із деменцією зумовлює збільшення потреби в медичних послугах і витрат [232]. У США причиною 73% звернень до відділень невідкладної допомоги є депресія опікунів, а не симптоми людей із деменцією [234]. Це підкреслює важливість ефективного виявлення, навчання та підтримки осіб, які переживають проблеми. Результати 6-річного спостереження після 8 сесій психологічних втручань вказують на тривале зменшення симптомів депресії в опікунів і втричі менші витрати на пацієнта [233].

Функціонування. Систематичний огляд РКД вказує, що всі втручання, котрі покращували функціонування людей із деменцією, були індивідуальними, а не груповими; вони включали аеробні вправи під наглядом фізіотерапевта, індивідуальну когнітивну реабілітацію, професійну терапію, орієнтовану на домашню діяльність [236].

Інші хвороби в пацієнтів із деменцією

Поліморбідність – величезна проблема за деменції через значну поширеність і тяжче забезпечення догляду. Люди з деменцією часто забувають їсти та пити, повідомляти про появу нових симптомів, рідше консультуються з лікарем первинної ланки [238] та відвідують стоматолога [239], складніше дотримуються узгодженого плану дій і мають вищий ризик інфікування та падінь [237]. Опікунам часто бракує знань для надання допомоги [240], а медичні працівники вимагають навчання для покращення навичок спілкування [241].

Близько 75% людей зі встановленим діагнозом деменції мають щонайменше дві інші хронічні хвороби [242, 243]. Порівняно з іншими людьми похилого віку в осіб із деменцією поширеніші цереброваскулярні хвороби [243-246], інсульт [247], хвороба Паркінсона [243, 245], тривога та депресія [243, 245], діабет [245, 247], шкірні виразки, пневмонія, нетримання сечі й електролітні розлади [245]. Поліморбідність пов'язана зі швидшим погіршенням функціональної здатності [248] та якості життя [249].

Деменція та COVID-19

Тяжкість перебігу та смертність від коронавірусної хвороби (COVID-19) погіршуються з віком [251] та за супутньої патології [252]. Саме тому багато людей із деменцією належать до категорії високого ризику. Свідоцтва про смерть у Британії вказують, що деменція та хвороба Альцгеймера були найпоширенішими основними хворобами та причинами 11 950 смертей – ¼ всіх смертей від COVID-19 у березні-травні 2020 року [253]. Люди з деменцією можуть відмовлятися застосовувати запобіжні заходи, оскільки не розуміють або забувають про потребу гігієни чи фізичної дистанції [258]. Найуразливішими є люди, котрі потребують повсякденного стороннього догляду. У багатьох країнах спостерігалася висока смертність від COVID-19 у будинках догляду, понад половина мешканців потрапили до лікарні [259-261]. Зокрема, в США серед 10 576 осіб із підтвердженою COVID-19 на деменцію страждали 52%, а серед померлих відзначено 72% людей із деменцією [262].

Поодинокі випадки інфекції в будинках опіки несуть ризик інфікування значно більшої кількості людей, аніж у домашніх умовах. Незважаючи на докази низького ризику COVID-19 за умови достатнього й суворого захисту персоналу, багато працівників заразилися, а деякі померли [263, 264]. Захворювання персоналу суттєво зменшує можливість і якість догляду. Переїзд працівників або мешканців до інших будинків опіки підвищує ризик поширення інфекції. Обмеження відвідувань будинків догляду та лікарень посилює стрес в осіб із деменцією, оскільки вони не впізнають людей у масках або погано розуміють мову, коли губи закриті. Відсутність обмежень збільшує ризик для відвідувачів [261].

Вплив COVID-19 може бути особливо серйозним у КНСРД через зменшене фінансування та якість охорони здоров'я, обмежений доступ до тестів і засобів захисту, гіршу якість надання медичних послуг удома та мобільність працівників [264]. Отже, люди з деменцією особливо вразливі до коронавірусної інфекції через вік, поліморбідність і складнощі в дотриманні запобіжних заходів [250-252].

Госпіталізація в людей із деменцією пов'язана з високими економічними витратами та несприятливими наслідками – стрес, зниження функціональних і когнітивних функцій [265-267]. Однак частота госпіталізації людей із деменцією в 1,4-4 рази вища, ніж в інших осіб з аналогічними хворобами [266, 268-271]. Витрати на охорону здоров'я людей із помірно тяжкою деменцією приблизно вдвічі більші, ніж у людей без неї [269, 272, 273]. Дуже важливим є раннє виявлення та лікування болю, діабету, нетримання сечі, а також сенсорних порушень [199, 274, 275]. Проте жодне втручання не зумовило зменшення кількості госпіталізацій людей із деменцією [277]. Дуже важливо розпізнавати деменцію в госпіталізованих пацієнтів [279], але цей стан часто не виявляється чи не реєструється в медичній документації [280].

Фізичні хвороби, делірій і деменція

У людей похилого віку без деменції когнітивний спад після ургентної госпіталізації з будь-якої причини з'являється вдвічі швидше, ніж у тих, хто не був госпіталізований, що свідчить про зв'язок серйозної хвороби з погіршенням когнітивних функцій [285]. Деменція та делірій часто поєднуються. Ризик делірію в осіб із когнітивними розладами в 15 разів вищий, аніж в осіб зі збереженою когнітивною здатністю [282]. У пацієнтів із делірієм частіше діагностують деменцію в майбутньому, що пояснюється супутніми когнітивними розладами та нейротоксичним ефектом делірію [283]. До факторів ризику делірію за деменції належать порушення чутливості, біль, поліпрагмазія, незнайоме чи мінливе оточення, дегідратація та супутні хвороби, особливо інфекції сечовивідних шляхів і тривалі закрепи [286]. Виникнення делірію в людей похилого віку потребує виключення деменції.

Більшість досліджень щодо профілактики делірію стосуються людей без деменції. Вагоме значення мають гідратація, відміна преципітувальних ліків, контроль глибини анестезії та покращення сну. Проте немає жодних доказів щодо ефективності фармакотерапії, включаючи інгібітори холінестерази, АПЗ і мелатонін [287-289]. Якісних досліджень щодо ведення делірію за деменції дуже мало. За даними РКД, когнітивно-стимулювальна діяльність не дає покращення [293]. Інгібітори холінестерази, АПЗ і бензодіазепіни неефективні, причому два останні класи збільшують ризик захворюваності та смертності [265, 288, 294-297].

Догляд на термінальних стадіях деменції

Прийняття рішень про кінець життя – це емпіричні правила, розроблені спільно з персоналом та опікунами, котрі чітко висвітлені в окремих дослідженнях [304]. За допомогою одного РКД протестовано методичні рішення щодо цілей догляду, запропонованих членами сім'ї та лікарями для людей із вираженою деменцією, що збільшило обсяг паліативної допомоги [305, 306]. Вже на початку деменції багато людей втрачають здатність приймати абстрактні рішення [307]. Теоретично, щоб розширити можливості та покращити якість кінцевого періоду життя, такі рішення варто приймати заздалегідь [308]. Однак люди часто не в змозі передбачити свої майбутні бажання. Попереднє планування догляду може зменшити невизначеність доглядачів у прийнятті рішень і покращити уявлення про якість догляду [310].

На підставі нових доказів до 9 попередніх факторів ризику деменції (нижчий рівень освіти, артеріальна гіпертензія, порушення слуху, куріння, ожиріння, депресія, фізична бездіяльність, діабет й обмеження соціальних контактів) додано 3 нові – надмірне вживання алкоголю, травми голови, забруднення повітря. Комплексний вплив на ці 12 факторів ризику запобігає чи сповільнює 40% випадків деменції. Профілактика має бути наполегливою, індивідуалізованою та тривалою, починаючи з ранніх років упродовж усього життя. Крім індивідуальних заходів, потрібні програми охорони здоров'я та демографічні стратегії, спрямовані насамперед на групи високого ризику для покращення здоров'я судин, збільшення соціальної, пізнавальної, а також фізичної активності.

Вплив на фактори ризику:

1) підтримка САТ ≤130 мм рт. ст. для осіб віком ≥40 років. Антигіпертензивна терапія – єдиний профілактичний захід від деменції з доведеним ефектом;
2) людям зі зниженим слухом рекомендовано використовувати слухові апарати; для профілактики втрати слуху – захист від надмірного впливу шуму;
3) зменшення впливу забруднення повітря та пасивного куріння;
4) запобігання травмам голови;
5) обмеження вживання алкоголю до 21 од./тиж;
6) підтримка відмови від куріння, оскільки це зменшує ризик деменції навіть у подальшому житті;
7) забезпечення початкової та середньої освіти всім дітям;
8) зменшення ожиріння та пов'язаний із ним цукровий діабет, підтримка фізичного навантаження в середньому та старшому віці;
9) вплив на інші можливі фактори ризику деменції, як-от сон, шляхом модифікації способу життя покращує загальний стан здоров'я;
10) боротьба з нерівністю та захист людей із деменцією, оскільки скупчення факторів ризику часто спостерігається у вразливих верств населення та серед етнічних меншин. Для покращення обставин життя цих людей потрібні соціальні дії. Через старіння населення та більшу частоту факторів ризику деменція зростає переважно в КНСРД, що ще раз підкреслює важливість профілактичних втручань.

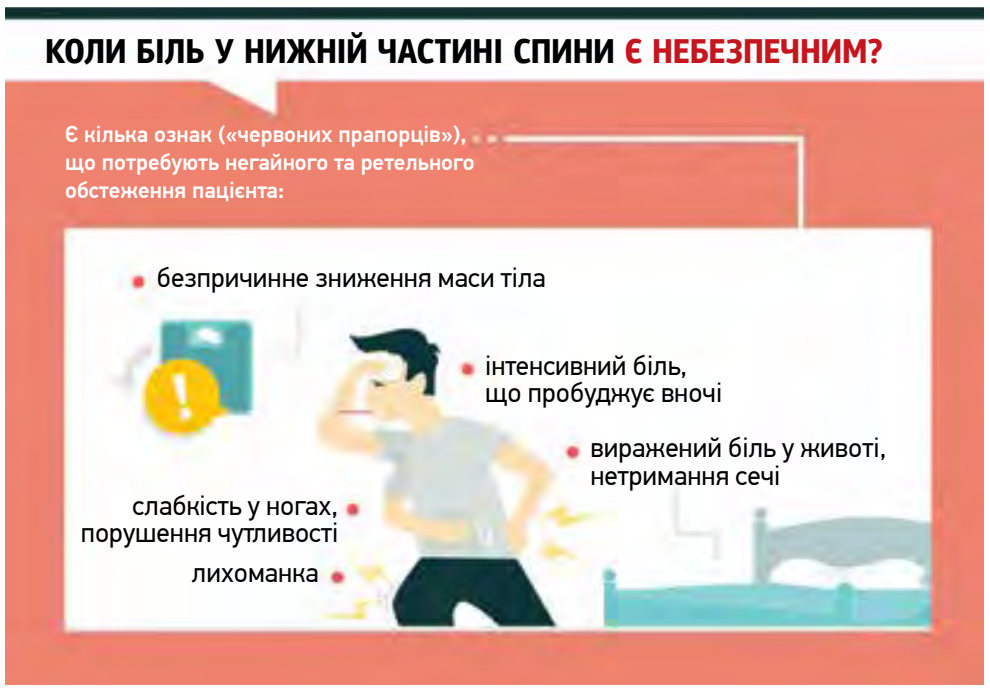
Рекомендації для осіб із деменцією:

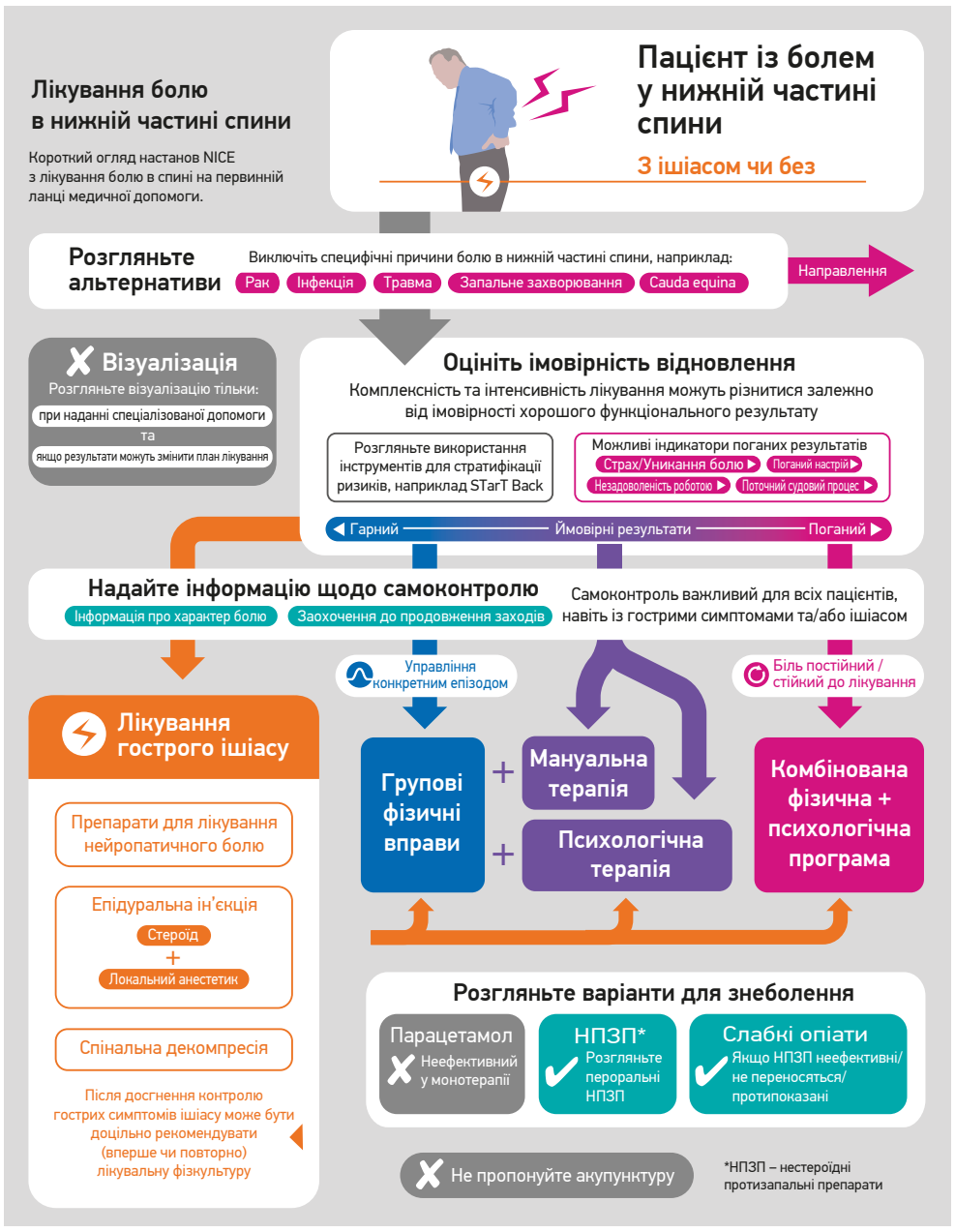
1) надання цілісної постдіагностичної допомоги, спрямованої на фізичне та психічне здоров'я, соціальну допомогу й підтримку. Більшість людей із деменцією мають інші хвороби, вплив на які запобігає госпіталізації;
2) специфічні багатокомпонентні втручання зменшують НПС у людей із деменцією та є обраним методом лікування. Психотропні препарати часто неефективні та можуть мати серйозні несприятливі наслідки.

Сприяння опікунам, які забезпечують догляд пацієнтів із деменцією, має позитивний тривалий вплив на симптоми депресії та тривоги, підвищує якість життя та є економічно ефективним.

Підготувала ***Ольга Королюк***

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





Фармакотерапія болю в нижній частині спини

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

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

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

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

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

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

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

ЕФЕКТИВНІ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНІ МЕТОДИ ПРИ БОЛЮ В НИЖНІЙ ЧАСТИНІ СПИНИ

ВПРАВИ НА РОЗТЯЖКУ

Такі фізичні вправи допомагають збільшити силу м'язів спини та зменшити скутість, за рахунок чого скорочуються ризик загострень, їхня тяжкість і тривалість

ПОМІРНІ АЕРОБНІ НАВАНТАЖЕННЯ

МАСАЖ

В одному з досліджень пацієнти із хронічним болем у попереку, які проходили курс масажу, значно частіше повідомляли про зменшення больового синдрому через 10 тиж порівняно з тими, кому масаж не проводився (36-39% vs 4%)[2]

ПІДБІР ПРАВИЛЬНОГО МАТРАЦУ

У середньому третину свого життя людина проводить уві сні, тому дуже важливо щоб у цей час хребет знаходився у зручному та фізіологічному положенні

95% ортопедів-хірургів в одному з опитувань зазначили, що вважають матрац важливим аспектом ведення пацієнтів із болем у нижній частині спини[1]

ХОЛОД І ТЕПЛО

ІНВЕРСИВНА ТЕРАПІЯ

Це витягування тіла на спеціальному інверсивному столі (під кутом із головою вниз). Навіть 25 градусів інверсії протягом декількох хвилин щодня можуть мати дуже позитивні наслідки щодо зниження болю в спині та шиї, головного болю[3]

Дослідження показало, що напруження м'язів зменшується на... **35%** лише за 10 секунд інверсії[3]

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

Кеторолак – оптимальне рішення для лікування болю в нижній частині спини

Із групи НПЗП за потужним знеболювальним ефектом особливо виділяється кеторолак (Кетанов®). За аналгетичною дією він перевершує більшість НПЗП, як-от диклофенак, ібупрофен, кетопрофен та ін. (Шавловська О., 2013; Супрун Е., 2016), і зіставний із наркотичними аналгетиками. Знеболювальний ефект 30 мг кеторолаку, введеного внутрішньом'язово, зіставний із дією 10-12 мг морфіну чи 50 мг меперидину (Henschke N. et al., 2008). При цьому незаперечною перевагою кеторолаку порівняно з наркотичними аналгетиками є відсутність впливу на функцію дихання, седативного ефекту, ризику виникнення лікарської залежності (Jelinek G.A., 2000).

Відповідно до результатів експериментальних і клінічних досліджень, кеторолак є ефективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що регулюють синтез простагландинів, простацикліну та тромбоксану A2 з арахідонової кислоти. Результати експериментальних досліджень також свідчать про те, що кеторолак має здатність зменшувати активацію клітин глії спинного мозку, котрі відповідають за больову чутливість (Vane J.R., 1971).

Ефективність кеторолаку добре вивчена в лікуванні помірного та сильного болю в багатьох клінічних ситуаціях, у тому числі при болю в нижній частині спини. Зокрема, за даними подвійного сліпого проспективного дослідження K.R. Veenema та співавт. (2000), у пацієнтів із вираженим болем у спині аналгетична ефективність кеторолаку була зіставна з такою меперидину, тоді як седативна дія й інші побічні ефекти були менш вираженими. В іншому багатоцентровому клінічному дослідженні оцінювали знеболювальну дію кеторолаку при болю в спині, й виявилося, що вона зіставна з ефектом кодеїну при значно меншій частоті небажаних явищ (Innes G., Croskerry P., 1998).

Кеторолак добре переноситься та характеризується низькою частотою побічних ефектів (близько 3%). Найпоширенішими з них є диспепсичні розлади. Обмеження термінів лікування здатне надійно підвищити безпеку терапії (Bjarnason I., 2013).

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

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

*Підготувала **Наталя Александрук***

СПІНРАЗА

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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату СПІНРАЗА (SPINRAZA)

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

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції.

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

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

Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

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

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

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

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

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

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

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

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

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією.

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

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

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

За додатковою інформацією звертайтесь за адресою:

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

CP-148638

Л.Г. Кирилова, д.м.н., **О.О. Мірошников**, **О.О. Юзва**, **М.Е. Бубряк**,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Синдром дифузної м'язової гіпотонії в дітей: проблеми диференційної діагностики та перспективи лікування

Л.Г. Кирилова

За останні десятиріччя патологічні стани, що вражають нервову систему, посідають одне з чільних місць у структурі захворюваності не лише в Україні, а й у всьому світі. Нервово-психічні розлади, безсумнівно, є домінувальною причиною дитячої інвалідності, пов'язаною із соціально-економічним становищем населення, недосконалою системою профілактики, ранньої діагностики та відновлювального лікування цієї патології.

Спостерігається також збільшення серед дитячого населення України частоти тяжких інвалідизувальних станів, які проявляються порушеннями психічного розвитку, розладами мови, поведінки, комунікативних функцій, які часто поєднуються із затримкою статокінетичного та психомовленнєвого розвитку. Тривалий час основною причиною порушень неврологічного розвитку дитини вважали перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС), зокрема гіпоксичного й ішемічного генезу. Проте наразі зросла роль генетичних методів у визначенні етіології багатьох нервово-психічних розладів. На сьогодні значний виклик – установлення правильного діагнозу та розроблення стратегії лікування, заснованої на генетичній основі розладу. Відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» одним із перших у нашій державі прийняло цей виклик [1].

Під ураженням нервової системи перинатального генезу нерідко маскуються орфанні (рідкісні) захворювання; хоча вони зазвичай уражають декілька органів або систем, домінувальними часто є ознаки ушкодження нервової системи, тому пацієнти звертаються саме до невролога. Проте такі захворювання в популяції трапляються рідко й до встановлення діагнозу хворі відвідують декількох спеціалістів, а в 40% випадків рідкісне захворювання неправильно діагностується щонайменше 1 раз [2].

Орфанним називають таке захворювання, що постійно прогресує, стає причиною скорочення життя або інвалідності людини, поширеність якого серед місцевого населення не перевищує показника 1:2000. Саме про таке визначення йдеться в Законі України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» [3].

Частою ознакою орфанних захворювань нервової системи в дітей раннього віку є синдром дифузної м'язової гіпотонії (СДМГ), який спричиняє затримку статокінетичного розвитку. Такий синдром у дітей раннього віку може поєднуватися з порушеннями психічного розвитку, розладами мови, поведінки та комунікативних функцій [4].

Раніше в літературі для визначення СДМГ у дітей раннього віку використовувався термін «млява дитина» чи floppy baby, проте, на нашу думку, він є легітимним лише щодо дітей віком до 6 міс, а надалі необхідна точна нозологічна діагностика. Термін «млява дитина» застосовується щодо дітей раннього віку з низьким м'язовим тонусом, у яких м'язова гіпотонія розвивається в період становлення основних моторних навичок [4, 5]. Слово floppy може використовуватися для позначення зниження м'язового тонусу (гіпотонія), зниження м'язової сили (слабкість), підвищеної лабільності в суглобах. Важливим є визначення того, чи спостерігається в дитини зниження тонусу з м'язовою слабкістю або без неї [4-6].

У структурі синдрому м'язової гіпотонії часто може відзначатися істинне ураження рухової одиниці на різних її рівнях (тобто спадкові нервово-м'язові, метаболічні та мітохондріальні захворювання, що потребують якомога раннього встановлення діагнозу з метою початку своєчасного лікування) [7, 8].

Існує низка хвороб, які клінічно проявляються СДМГ із затримкою статокінетичного розвитку, – генетичні захворювання з ураженням нервово-м'язового апарату (спінальна м'язова атрофія (СМА), м'язові дистрофії, невральні аміотрофії), хвороби обміну речовин і накопичення (лізосомальні, зокрема хвороба Помпе), мітохондріальні захворювання. Вищезазначені нозології трапляються набагато частіше, ніж вважається, але виявити їх, установити точний нозологічний діагноз без використання додаткових нейрофізіологічних і генетичних методів обстеження практично неможливо [9, 10].

Залежно від рівня ураження нервової системи виокремлюють гіпотонію центрального та периферичного генезу, що характеризується певними клінічними особливостями. На частку центрального типу гіпотоній, згідно з різними даними, припадає ≈80 і ≈20% гіпотоній периферичного генезу з різним рівнем ураження (від моторного нейрона до м'язового волокна). При ураженні ЦНС гіпотонія зазвичай згодом змінюється на спастичність, тоді як гіпотонія при ураженні рухової одиниці зберігається протягом усієї хвороби. М'язова сила при центральній гіпотонії може не знижуватися чи знижуватися незначно, тоді як за периферичного ураження вона значно знижена [4-6, 11].

Стани, пов'язані з розвитком центральної гіпотонії: гострі енцефалопатії – гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гіпоглікемія; хронічні енцефалопатії – вади розвитку головного мозку, вроджені розлади метаболізму (мукополісахаридози, аміноацидурії, органічні кислоти, ліпідози, глікогенози, хвороби накопичення); хромосомні розлади (синдром Прадера-Віллі, трисомія 21), генетичні розлади (сімейна дизавтономія, синдром Лоу), пероксисомні розлади (неонатальна адренолейкодистрофія, синдром Зеллвегера); ендокринні (гіпотиреоз), розлади сполучної тканини – синдром Елерса-Данло, неякісний остеогенез, доброякісна вроджена гіпотонія [4-6, 11].

Причини паралітичної/нервово-м'язової гіпотонії: СМА, паралітичний поліомієліт, невропатії, спадкова моторно-сенсорна нейропатія, вроджена гіпомієлінізувальна нейропатія, гостра демієлінізувальна поліневропатія [12].

Проблеми нервово-м'язового з'єднання: перехідна неонатальна міастенія, автоімунна міастенія, вроджені міастенічні синдроми, м'язові розлади, вроджені міопатії (немалінова міопатія, міотубулярна міопатія, хвороба центрального стрижня, вроджена м'язова дистрофія (CMD) (синдром Уокера-Варбург, дистрофія Фукуями, мерозин-позитивна міопатія тощо), вроджені міастенічні синдроми, вроджена міотонічна дистрофія, метаболічні міопатії (дефіцит кислої мальтози, дефіцит фосфорилази, мітохондріальна міопатія) [13, 14].

У структурі синдрому м'язової гіпотонії значне місце посідають генетичні захворювання, що супроводжуються ураженням рухової одиниці на різних її рівнях. До цієї групи належать спадкові нервово-м'язові захворювання, що потребують раннього встановлення діагнозу [2, 4, 6, 7]. Визначення типу мутацій у генах членів родини високого ризику моногенних хвороб, як-от фенілкетонурія, СМА й м'язова дистрофія Дюшена, дає змогу проводити пренатальну діагностику та визначити гетерозиготне носійство з використанням прямих методів аналізу ДНК клітин плода [15, 16].

Великою та надзвичайно складною в діагностичному та лікувально-прогностичному сенсі є група хвороб, субстратом ураження котрих є нервово-м'язовий апарат, зокрема ураження на рівні мотонейронів передніх рогів спинного мозку та м'язів. Останніми роками відбулися значні прориви в лікуванні СМА – тяжкого нервово-м'язового захворювання, що раніше належало до некурабельних.

Захворювання мотонейронів мають схожі клінічні прояви, проте відрізняються за тяжкістю перебігу та прогнозом; спільні прояви – затримка статокінетичного розвитку та виражена дифузна м'язова гіпотонія зі зникненням або зниженням сухожильних рефлексів. Дебют може відбуватися у віковому діапазоні від раннього дитинства до дорослого віку [17].

Етіологія та патогенез

СМА – прогресивне захворювання з ураженням мотонейронів передніх рогів спинного мозку; характеризується швидкою втратою спинномозкових клітин передніх рогів і зумовлює м'язову денервацію, атрофію та слабкість [18].

Поширеність усіх форм СМА – 1:6-10 тис. немовлят; носієм захворювання є 1 із 40-60 осіб. Це друга за розповсюдженістю патологія з групи спадкових нервово-м'язових захворювань (після м'язової дистрофії Дюшена). Тип успадкування СМА є автосомно-рецесивним (АР), автосомно-домінантним (АД), Х-зчепленим; співвідношення статей Ч1:Ж1. Найчастіша форма – рання дитяча з АР типом успадкування. Дефект гена локалізується на 5-й хромосомі (теломерна ділянка, а саме q11.2-13.3). Виявлено рідкісні Х-зв'язані й АД форми [19].

Основні патогенетичні механізми СМА – відсутність або зниження синтезу білка SMN, який наявний у багатьох органах і тканинах організму; особливо високий його вміст спостерігається в головному та спинному мозку, нирках, печінці й міокарді.

Діяльність усіх клітин залежить від SMN, але зменшення його утворення є особливо критичним для декількох типів клітин, у т. ч. рухових нейронів. За дефіциту SMN порушується нормальне управління аксонами, адже відбувається їх надмірне розгалуження, зниження швидкості росту та розмірів аксонів, спостерігаються аномалії кластеризації кальцієвих каналів у конусі росту, формування аномальних пресинаптичних терміналів аксонів рухових нейронів [20, 21].

Класичну форму СМА вперше виявлено в 1891 р., а в 1956 р. описано нову її форму з пізнішим початком і відносно доброякісним перебігом. Схожі випадки хвороби раніше описувалися як доброякісна м'язова дистрофія з мимовільними фасцикуляціями м'язових волокон (зовні проявляється підшкірним тріпотінням). Подальші дослідження довели, що в одній сім'ї можуть з'являтися різні форми СМА [22].

Крім того, в літературі є описи дитячої СМА, що перебігає в поєднанні з недорозвиненням структур головного мозку, вродженими переломами, формуванням ранньої дихальної недостатності, вродженими вадами серця, артрогрипозом [22].

Клінічні прояви

Основні клінічні прояви – прогресивна м'язова слабкість й атрофії скелетних м'язів. Вік появи перших ознак СМА відрізняється за різних типів цієї патології: за 1 типу дебют проявів спостерігається в перші місяці життя, за 2 – в перші роки життя, а за 3 – у віці 10-20 років [23].

За 1 типу СМА (тип Вердніга-Гофмана) жінка вже під час вагітності може звернути увагу на пізню появу рухів плода. З народження в дитини виражене дифузне зниження м'язового тонусу (синдром «млявої дитини»). З перших місяців життя з'являються слабкість й атрофія м'язів верхніх і нижніх кінцівок (із подальшим залученням м'язів тулуба та шиї). Такі зміни спричиняють те, що діти не можуть утримувати голову, перевертатися, тримати предмети та сидіти. М'язові атрофії та посмикування м'язових волокон зазвичай маскуються добре вираженою підшкірно-жировою клітковиною. Характерним симптомом є дрібне тремтіння (тремор) пальців кистей (фасцикулярний тремор); іноді спостерігаються посмикування м'язів язика. Типовими ознаками також є ослаблення чи повне зникнення сухожилкових рефлексів, обмеження нормальної рухливості в суглобах, деформації скелета. Внаслідок слабкості міжреберних м'язів грудна клітка дитини стає сплощеною. Через слабкість м'язів не відбувається достатньої вентиляції легень, тому спостерігаються часті респіраторні інфекції, з'являються різноманітні дихальні розлади. Психічний розвиток дітей зазвичай не страждає, розлади чутливості відсутні. За прогресування хвороби функції жування та ковтання погіршуються; смерть зазвичай настає внаслідок аспірації та дихальної недостатності [22, 23].

СМА 1 типу дебютує в новонароджених із проявів вираженої м'язової гіпотонії. У грудному віці захворювання проявляється тим, що дитина не може утримувати голову, перевертатися, сидіти; м'язи обличчя при цьому не уражені, зберігається хороша міміка. Згодом можуть спостерігатися фасцикуляції (швидкі посмикування пучків м'язових волокон); сухожильні рефлекси пригнічені. Під час електронейроміографії виявляють характерну ознаку – т. зв. ритм частоколу. На сьогодні діагноз у 95% випадків підтверджується під час молекулярно-генетичного дослідження [22, 23].

Для підтвердження діагнозу СМА може проводитися біопсія м'язової тканини, котра виявляє атрофічні зміни м'язових волокон. Перебіг захворювання має несприятливий характер. Смерть дітей настає у віці до 2 років унаслідок ураження дихальної мускулатури та появи різноманітних ускладнень із боку легень.

За СМА 2 типу захворювання вперше проявляється дещо пізніше (в перші 1,5 року життя дитини) та характеризується повільнішим перебігом. Головною ознакою є нездатність дитини ставати на ноги. Летальний результат за такої форми хвороби зазвичай настає у віці >2 років [11, 14]. За СМА 2 типу діти здебільшого можуть сидіти без допомоги; зазвичай не мають змоги стояти чи ходити без допомоги, але можуть дожити до підліткового чи молодого віку [10].

Продовження на стор. 62.

Л.Г. Кирилова, д.м.н., **О.О. Мірошников**, **О.О. Юзва**, **М.Е. Бубряк**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Синдром дифузної м'язової гіпотонії в дітей: проблеми диференційної діагностики та перспективи лікування

Продовження. Початок на стор. 61.

За СМА 3 типу (хвороба Кугельберга-Веландера) захворювання спостерігається після 18-місячного віку (зазвичай у віці 2-5 років, іноді до 17 років) і прогресує дуже повільно. Слабкість м'язів нижніх кінцівок і тазового поясу зумовлює утруднення ходи, вставання, піднімання сходами. Поступово процес поширюється на верхні кінцівки. Поряд із м'язовими атрофіями майже завжди наявне збільшення розмірів литкових і сідничних м'язів. Сухожилкові рефлекси поступово згасають. У більшості хворих спостерігаються виражені фасцикуляції волокон у м'язах плечового й тазового поясу, рідше – в м'язах гомілки та передпліччя. Деформації скелета не є характерними, проте можуть розвинутися на пізніх стадіях хвороби. Пацієнти довго зберігають можливість самообслуговування [10, 11, 15].

Діагностика

Діагностика СМА базується на характерних клінічних проявах, нейрофізіологічних даних (електронейроміографія) та виявленні мутації в типових генах [24].

Запідозрити СМА можна в дітей із поєднанням таких клінічних проявів [22, 23]:

- гіпотонія;
- гіпо-, арефлексія;
- затримка чи регрес статокінетичного та психомовленнєвого розвитку;
- кардіо-, гепатопатія.

Для діагностики СМА застосовують ДНК-діагностику делецій 7-го та 8-го екзонів гена SMNI і 5-го екзону гена NAIP, а також внутрішньородинне зчеплення VNTR- і STR-маркерів 2AE9.1 (D5S557) і LAS96 (D5S681) із хромосомної ділянки 5q13 [10]. Провідну роль у розвитку СМА всіх клінічних форм мають мутації 7-го та 8-го екзонів гена SMN2. Встановлено асоціацію між типом мутації та тяжкістю СМА. Протяжна делеція, що захоплює 7-й і 8-й екзони гена SMN2 та 5-й екзон гена NAIP, виявлена у 23% хворих на СМА та переважає в пацієнтів із найтяжчим (1) типом захворювання (хвороба Вердніга-Гоффмана) [16].

Дані МРТ головного мозку є малоінформативними, адже СМА не впливає на структури мозку.

Існують чіткі електронейроміографічні критерії залежно від рівня ураження рухової одиниці нервово-м'язового апарату: за СМА характерним є передньороговий патерн [24]. У пацієнтів зі СМА 2 та 3 типів у разі проведення голчастої електроміографії відзначається нейрогенний патерн із високоамплітудними та тривалими потенціалами рухових одиниць (ПРО), а також зменшений патерн рекрутування. Голчаста електроміографія в пацієнтів зі СМА 1 типу дає змогу виявити денервaційні зміни (часто без ознак реіннервації).

Активність креатинфосфокінази в сироватці крові в пацієнтів зі СМА може перевищувати норму в 2-4 рази, але не більш ніж у 10 разів.

Лікування

Зовсім нещодавно не було жодних оптимістичних прогнозів щодо створення етіотропної терапії спадкових нервово-м'язових захворювань. Наразі активно розробляються нові методи патогенетичного лікування.

Із метою координації міжнародних зусиль у пошуку лікування нервово-м'язових захворювань, нових малоінвазивних методів діагностики та створення реєстрів пацієнтів із рідкісними захворюваннями започатковано проєкт TREAT-NMD (Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases).

У грудні 2016 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило нусинерсен (Spinraza) – перший препарат для лікування дітей (у т. ч. новонароджених) і дорослих зі СМА, зумовленою мутацією в гені SMN1 [25]. Препарат розроблений «Байоджен» (Biogen) і «Айоніс Фармасьютикалз» (Ionis Pharmaceuticals); являє собою антисмисловий олігонуклеотид для альтернативного сплайсингу пре-мРНК гена SMN2, що майже ідентичний SMN1; саме тому синтез повнорозмірного білка SMN посилюється. Спінраза вводиться інтратекально.

Нусинерсен радикально змінює якість життя та природний перебіг захворювання, сприяючи поліпшенню рухової функції пацієнтів зі СМА, а також підвищенню їх виживаності (FDA, 2018, 2020; RamdasandServai).

У клінічному дослідженні ENDEAR пацієнти зі СМА 1 типу, котрі одержували нусинерсен, продемонстрували клінічно значуще поліпшення рухової функції порівняно з учасниками дослідження, котрі не отримували препарату (40 проти 0%; p<0,0001). Крім того, частка загиблих пацієнтів серед тих, хто отримував нусинерсен, була менша (23%) порівняно з пацієнтами, котрі не отримували препарат (43%). У відкритих дослідженнях деякі пацієнти досягли таких навичок, як здатність сидіти без підтримки, стояти чи ходити, тоді як їхній розвиток за природного перебігу СМА був би неочікуваним. Загальні висновки цих досліджень підтверджують ефективність нусинерсену за всіх типів СМА, а також гіпотезу щодо необхідності раннього початку лікування.

Спінраза досліджувалася також і щодо немовлят із генетично підтвердженим діагнозом СМА, котрі поки що не мали симптомів захворювання. До випробування NURTURE було залучено 25 таких дітей протягом перших 6 тиж їхнього життя. Виявлено, що діти зі СМА 1 типу мали змогу стояти та ходити, а також у них спостерігався нормальний моторний розвиток.

Мітохондріальна дисфункція супроводжує майже всі нейродегенеративні захворювання. Білки TSPO та VDAC, розташовані на зовнішній мембрані мітохондрій, є відповідальними за чутливість мітохондрій до вільних радикалів кисню та проникність зовнішньої мембрани. Саме вони ініціюють сигнал окисної загрози. Olesoxime – новий пероральний нейропротекторний засіб, який блокує білки TSPO та VDAC [26].

24 травня 2019 р. FDA схвалило препарат Zolgensma для всіх дітей віком до 2 років, у яких за допомогою генетичного тесту підтверджено наявність будь-якого з чотирьох типів захворювання. Терапія – одноразова інфузія, що потребує близько 1 год [27].

Zolgensma працює, надаючи здорову копію дефектного гена, що дає змогу нервовим клітинам згодом продукувати необхідний білок. Це зупиняє руйнування нервових клітин і дає дитині змогу розвиватися нормально. Діти з найтяжчою формою захворювання, котрі отримали Zolgensma протягом 6 міс після народження, мали обмежені проблеми з м'язами. Ті, хто отримав лікування раніше, продемонстрували найкращі результати. У немовлят, які одержували Zolgensma після 6 міс, прогресування захворювання зупинялося, проте повністю відновити втрачені функції не вдавалося [27].

SRK-016 – інактиватор міостатину, що є перспективним для лікування СМА. Міостатин – ключовий сигнальний білок, який негативно впливає на м'язову масу та функцію. Також випробовується СК-107 – активатор тропоніну (білка скорочень серцевого та скелетних м'язів). Наразі наявні дані про те, що СК-107 посилює реакцію скелетних м'язів людини у відповідь на активацію нерва. Проводиться його дослідження за участю хворих на СМА [28].

Із 2020 р. FDA схвалено перший пероральний препарат Evrysdi (рисдиплам) швейцарської компанії Roche для лікування СМА в дорослих і дітей віком від 2 міс. У березні 2020 р. компанія надала досьє на реєстрацію цього препарату в Росії. Світовий обсяг продажів рисдипламу може досягти, за підрахунками аналітиків, 2 млрд доларів на рік [15].

Діти з нервово-м'язовими захворюваннями потребують проведення активного відновлювального лікування з метою запобігання тяжким інвалідизувальним ускладненням. Медикаментозне лікування (крім патогенетичного, використовується симптоматичне) спрямоване на покращення процесів живлення в м'язах, корекцію порушень м'язового тонусу, утримання кінцівок від контрактур, підтримання постави.

Для покращення енергетичної функції мітохондрій дітям призначають коензим Q_{10} (убіхінол) – 2-8 мг/кг/день, рибофлавін – 50-400 мг/день, L-креатин – 0,1 г/кг/день, L-карнітин – 10-100 мг/кг/день, аргінін – 150-300 мг/кг/день, вітамін Е – 1-2 МЕ/кг/день, вітамін С – 5 мг/кг/день, α-ліпоєву кислоту – 50-200 мг/день, фолієву кислоту – 0,5-1 мг/кг/день [27].

Незважаючи на появу нових препаратів, вони все ще не дають можливості повністю подолати хворобу, тому пацієнти (особливо ті, в кого ознаки спінальної аміотрофії з'явилися відразу після народження) продовжують жити із серйозними супутніми патологіями. Вони можуть мати тяжкі ураження легень і потребувати щоденної підтримувальної терапії, а також ретельного дотримання відповідних схем лікування (Veerapandiyan, 2019).

У цьому огляді ми наводимо клінічний випадок СМА, зумовленої мутацією SMN2 в центромерній ділянці 5-ї хромосоми. Цей випадок яскраво демонструє складність діагностичного пошуку за СДМГ у дітей.

Приклад клінічного випадку СМА з некласичним перебігом

Дитина народжена від першої вагітності, ускладненої загрозою переривання в другій половині вагітності. Пологи передчасні (гестаційний вік – 30 тиж), маса тіла – 1500 г, довжина тіла – 40 см, оцінка за шкалою Апгар – 5/7. Після народження дитина перебувала у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, на 5-ту добу переведена до відділення новонароджених із діагнозом «Респіраторний дистрес-синдром 1 типу. Дихальна недостатність 1-2 ступенів. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія з внутрішньошлуночковим крововиливом 2 ступеня, субепендимальний крововилив. Набряк головного мозку з нападами апное. Недоношеність 3 ступеня (гестаційний вік – 30 тиж). Рання анемія новонародженого». Подальший розвиток відбувався із затримкою: дитина почала фіксувати погляд із 5 міс, посміхатися – з 6 міс, утримувати голову в положенні на животі – з 10 міс. Комплекс пожвавлення на інших осіб з'явився у 8 міс. Предмети дитина захоплювала періодично (здебільшого правою рукою – з 11,5 міс). З 1 року 9 міс дитина мала змогу сидіти (пасивно сиділа з опорою на закриті долоні), а з 3 років 8 міс могла сидіти з опорою на руки; ходьба при підтримці за дві руки (але корпус добре не утримує) – з 3 років.

За допомогою МРТ головного мозку (в 1 рік) виявлено ознаки перивентрикулярної лейкомаляції.

Діагноз під час направлення до відділення психоневрології нашого інституту – «ДЦП. Атонічний варіант. Затримка когнітивного та мовного розвитку. Coxa valga. Еквінусні стопи. Вроджена езотропія, OS».

Показники електронейроміографії: амплітуда моторної відповіді в дистальній точці – 2,59-12,4 мВ (норма – 3-5 мВ). Резидуальна латентність – 5,38-2,28 мс (норма – 2 мс). Швидкість на відрізку «передплесно – голівка малогомілкової кістки» – 49,2-47,2 м/с. Сенсорні відповіді в нормі.

Спонтанна активність відсутня. Середня тривалість 20 ПРО – 9,41 мс (норма – 8,2 мс, відхилення – +14,8%), мінімальна – 8 мс, максимальна – 10,4 мс. За гістограмами – IIIa ЕМГ стадія ДРП. Середня амплітуда ПРО – 2243 мкВ (норма – 350-600 мкВ), максимальна – 3564 мкВ за тривалості 9,9 мс, мінімальна – 1124 мкВ за тривалості 9,65 мс. Потенціалів амплітудою >1 мВ – 100%, поліфазних – 42,9%, псевдополіфазних – 57,1%.

Знижена амплітуда моторних відповідей за nn. peronei, з нормалізацією до 4 років; знижена амплітуда моторних відповідей за довгими волокнами верхніх кінцівок; швидкість проведення збудження моторними волокнами знижена до 10%, F-хвиля – N; спонтанна активність відсутня (поодинокі, ПФ у m. deltoideus), ПРО – за грубим нейрогенним типом.

Дані молекулярно-генетичного дослідження: виявлено дві копії гена SMN1 делеції 7-го та 8-го екзонів гена SMN2 в гомозиготному стані, що характерно для СМА. У віці 3 років гіпертонус змінився на дифузну виражену м'язову гіпотонію, сухожильні рефлекси практично не спостерігалися, розвиток подальших рухових функцій не відбувався.

Висновки

Генетичні мутації здатні спричиняти широкий спектр розладів зі значно варіабельним фенотипом, у т. ч. з ураженням нервово-м'язового апарату. Фенотип наведеного варіанту СМА є нетиповим для мутацій цього гена, проте спостерігається в рідкісних випадках. Такі розлади, з одного боку, необхідно диференціювати з іншими захворюваннями нервової системи (здебільшого з органічним ушкодженням головного мозку), з іншого – з класичним варіантом СМА, що з'являється внаслідок мутації в гені на теломерній ділянці 5q-хромосоми. У наведеному клінічному випадку дитина народилася передчасно, перенесла гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. На початку хвороби дифузної м'язової гіпотонії й арефлексії, характерної для СМА, не спостерігалося. Відзначалися атиповий перебіг хвороби, зміна гіпертонусу на гіпотонію, формування контрактур, зупинка статокінетичного розвитку. Протягом першого року життя спостерігалося переважання гіпертонусу як прояв ураження центрального мотонейрона. Вирішальне значення для встановлення діагнозу в цьому випадку мали нейрофізіологічне та молекулярно-генетичне дослідження.

З огляду на наявність сучасних ефективних методів лікування СМА помилки під час установлення діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якомога раніше; сьогодні це можливо лише за використання нейрофізіологічних і молекулярно-генетичних методів. За наявності СДМГ у новонароджених і немовлят необхідно скеровувати пацієнтів на молекулярно-генетичне обстеження для виключення СМА. Ранній початок лікування, зокрема введення нусинерсену до 6 міс, може кардинально змінити перебіг хвороби, дати дитині змогу досягти нормального моторного розвитку.

Список літератури знаходиться в редакції.
СР-211113

Нейроофтальмологічні ускладнення COVID-19

У грудні минулого року відбулася міжнародна онлайн-конференція з доказової неврології, де з доповіддю «Нейроофтальмологічні ускладнення COVID-19» виступив офтальмолог із медичного коледжу Weill Cornell Medicine (м. Нью-Йорк, США) Марк Дж. Дінкін.

М. Дінкін

Доктор Дінкін нагадав, що SARS-CoV-2 є одноланцюговим РНК-вірусом, який належить до сімейства коронавірусів. Вважають, він з'явився в китайському місті Ухань у грудні 2019 р. та стрімко поширився серед населення, що спричинило розвиток пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19). Разом із SARS-CoV (2003 р.) і MERS-CoV (2012 р.) він належить до коронавірусів, які зумовлюють тяжкі ускладнення. Найчастіше COVID-19 ускладнюється двобічною пневмонією, що характеризується рентгенологічним симптомом «матового скла». Проте трапляються й інші ускладнення, зокрема нейроофтальмологічні. Саме на них доктор Дінкін і зосередив свою презентацію, в якій описав декілька яскравих випадків ускладненого перебігу COVID-19 із власної практики.

COVID-19 і дисфункція *nervus abducens*

Жінка, 71 рік, звернулася до нейроофтальмологічної клініки зі скаргами на бінокулярну диплопію (двоїння в очах), що з'явилася раптово. Аферентна функція була збережена, набряк оптичного диска відсутній. Наявність в анамнезі пацієнтки гіпертонічної хвороби наводила на думку про параліч відвідного нерва, зумовлений його ішемічним ураженням. Однак під час ретельнішого обстеження хворої були виявлені респіраторні симптоми (зокрема, кашель) і підвищення температури тіла (39,3 °C). Пацієнтка була негайно скерована до відділення невідкладної допомоги, де їй було проведено експрес-тест і встановлено діагноз COVID-19. Водночас було виявлено підвищення маркерів запалення (феритин, прокальцитонін, С-реактивний білок, ШОЕ, АСТ й АЛТ). Рентгенографічно була підтверджена двобічна пневмонія. Характерно, що, незважаючи на відсутність скарг на задишку, сатурація кисню становила всього 88%, тому хвора потребувала оксигенотерапії.

Із метою виявлення ушкодження зорових нервів пацієнтці була проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ), при цьому замість очікуваного посилення МР-сигналу в товщі відвідного нерва спостерігалося підвищення його інтенсивності в тканинах, які оточують зоровий нерв. Це дослідження спільно з даними клінічного обстеження вказувало на наявність у хворої периневриту без втрати зору, що супроводжувався дисфункцією відвідного нерва.

Які ж безпосередні причини такого патологічного стану? Для того щоб відповісти на це запитання, необхідно, по-перше, виключити (чи підтвердити) ймовірність розвитку самостійного запального захворювання очниці та, по-друге, спробувати знайти можливий зв'язок із COVID-19.

Однак, як доводить практика, запальне захворювання очниці не може саме зумовлювати таке виражене порушення функції відвідного нерва. Що ж стосується COVID-19, то вона, як відомо, може спричинити розвиток гіперкоагуляційного стану, котрий, своєю чергою, здатен провокувати мікроваскулярну компресію нерва. Утім, оскільки на МРТ було виявлено зміни, характерні для периневриту зорового нерва, супутня мікроваскулярна компресія відвідного нерва видається сумнівною.

Водночас COVID-19 нерідко зумовлює розвиток постінфекційних автоімунних станів, які стають причиною ушкоджень тканин і розвитку запальних процесів. Окрім того, не виключена можливість прямого впливу SARS-CoV-2 на зоровий і відвідний нерви; саме останнє припущення, з огляду на наявні клінічні дані, здається найімовірнішим, оскільки доведено, що SARS-CoV-2 є нейротропним вірусом, який ушкоджує мозок і нервові волокна, куди потрапляє кровоносними шляхами.

Також існує гіпотеза про можливість проникнення SARS-CoV-2 в мозок через нюхову цибулину. Наводимо приклад зараження COVID-19 через нюхові структури.

45-річний пацієнт, за професією радіолог, який контактував із хворими на COVID-19, скаржився на сухий кашель, аносмію та дисгевзію. Хворому проведено обстеження; на МРТ виявлено осередок гіперінтенсивного сигналу в ділянці нюхової цибулини та на звивині прилеглої ділянки кори.

Чи немає зв'язку між цією ознакою та втратою нюху? Численні клінічні спостереження доводять, що аносмія й дисгевзія часто бувають різко вираженими та можуть перебігати довгостроково, але водночас є оборотними станами. Цей факт, а також те, що SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (ACE2) нюхового епітелію, свідчить про те, що ураження нюхової цибулини не є основною причиною аносмії. Проте через 28 днів на МРТ цього пацієнта була виявлена атрофія центральних нюхових структур, а це ще раз підтверджує те, що вірус SARS-CoV-2, проникаючи в нейрони, здатен безпосередньо спричиняти їх деструкцію.

COVID-асоційована запальна демієлінізувальна полінейропатія

До відділення надійшов 36-річний чоловік із косоокістю, лівобічним птозом і диплопією. Також у пацієнта спостерігалися підвищення температури тіла, кашель, м'язові болі, атаксія, гіпорефлексія та гіпестезія нижніх кінцівок, причому всі ці симптоми проявилися пізніше за появу нейроофтальмологічних. Під час обстеження хворого виявлено лівобічний мідріаз і обмеження руху лівого очного яблука вниз.

Отже, в пацієнта спостерігалася клініка паралічу лівого окорухового нерва та часткового паралічу відвідного нерва на тлі респіраторних симптомів й ознак інтоксикації. Було проведено обстеження, в результаті чого підтверджено діагноз COVID-19. МРТ допомогла виявити осередок гіперінтенсивності по ходу окорухового нерва, що свідчило про його ураження. Чи пов'язана нейроофтальмологічна симптоматика з COVID-19? Якщо так, то яким чином?

Очевидно, що наявність атаксії, гіпорефлексії й офтальмоплегії насамперед має наводити на думку про розвиток синдрому Міллера-Фішера (гострої запальної демієлінізувальної полінейропатії) – нетипового варіанту перебігу синдрому Гієна-Барре. Останнім часом з'явилися повідомлення про випадки розвитку синдрому Гієна-Барре на тлі COVID-19. Аналіз цього випадку та ретельна оцінка результатів попереднього обстеження (проводилося перед надходженням до стаціонару) також продемонстрували, що, ймовірно, інфікування SARS-CoV-2 передувало розвитку нейроофтальмологічних симптомів.

Останнім часом тема зв'язку COVID-19 з ушкодженням нервової системи обговорюється регулярно. Ретроспективний огляд історій хвороб 214 пацієнтів із COVID-19, проведений в Ухані, довів, що 36,5% із них мали певні неврологічні симптоми (головний біль, запаморочення, розлади зору), а в близько 6% тяжкохворих спостерігалися гострі цереброваскулярні ускладнення. Зіставлення матеріалів вищезазначеного випадку з даними дослідників з інших країн підтвердило можливість розвитку схожої симптоматики (синдрому Міллера-Фішера) на тлі COVID-19.

Гомонімна геміанопсія на тлі COVID-19

61-річний чоловік із множинною мієломою, гіпертонічною хворобою, гіпотиреоїдизмом і анемією в анамнезі був госпіталізований зі скаргами на підвищення температури тіла та продуктивний кашель. Проведено обстеження, встановлено діагноз COVID-19. У період перебування в стаціонарі з'явилися скарги на порушення зору. Під час обстеження виявлено часткову сліпоту з випаданням однойменних половин полів зору – гомонімна геміанопсія. МРТ показала розвиток ішемічного інсульту в ділянці правої потиличної та скроневої часток, спричинений тромбозом задньої мозкової артерії.

Чи пов'язаний цей патологічний стан із COVID-19? Питання суперечливе та потребує подальших спостережень. Відомо, що під час нинішньої пандемії почастішала кількість випадків COVID-асоційованої коагулопатії, що потребує призначення антикоагулянтів. Огляд варіантів клінічного перебігу цереброваскулярних розладів на тлі COVID-19 демонструє, що в більшості випадків лікування пацієнтів, які не перебували в тяжкому стані та котрим проводилася антикоагуляційна терапія, дає позитивний результат.

Не всі випадки кортикальної дисфункції пов'язані з інсультом. Однією з причин нервових розладів може бути ішемічна енцефалопатія, про що свідчать результати спостереження за хворими на COVID-19. Для цієї патології характерні великі симетричні ушкодження білої речовини, що зумовлюють значне погіршення стану хворого. У рідкісних випадках розвивається гостра геморагічна некротизувальна енцефалопатія. Передбачається, що її причиною є цитокіновий шторм, який спричиняє розвиток запального й автоімунного процесів, а також вторинне ушкодження гематоенцефалічного бар'єра. Водночас факти прямої інвазії SARS-CoV-2 і демієлінізації за розвитку енцефалопатій не підтверджені.

Двобічний неврит зорового нерва

26-річний чоловік звернувся до нейроофтальмологічної клініки зі скаргами на біль в очних яблуках, втрату зору. Також хворий скаржився на кашель. Температура тіла була нормальною. Під час обстеження пацієнта виявлено COVID-19, окрім того, незначні крововиливи в сітківці обох очей і двобічний набряк оптичного диска. За допомогою оптичної когерентної томографії виявлено потовщення нервових волокон зорового нерва. Водночас на МРТ відзначалося незначне посилення МР-сигналу в перинервальних ділянках по ходу обох зорових нервів. Помірне підвищення інтенсивності сигналу відзначалося в шийному відділі спинного мозку. Було проведено люмбальну пункцію. Аналіз спинномозкової рідини показав наявність цитозу. Проте вірусу SARS-CoV-2 у спинномозковій рідині не виявлено.

У результаті проведеного лікування спостерігалося швидке покращення як загального стану хворого, так і офтальмологічного статусу. На 5-й день було проведено контрольні аналізи, під час яких виявлено позитивний мієлін-олігодендроцитарний протеїн (МОГ) – автоантиген, який здатний спричинити вищезазначену клініку. Раніше в повідомленнях дослідників були відображені випадки виявлення МОГ на тлі COVID-19.

Розвиток папілоедеми на тлі COVID-19

28-річна жінка звернулася до офтальмолога зі скаргами на «мушки» перед очима. Раніше також мала скарги щодо пульсувального шуму у вухах. Проведено обстеження; на МРТ виявлено ознаки внутрішньочерепної гіпертензії та помірного стенозу венозних синусів, однак (у зв'язку з відсутністю очевидної нейроофтальмологічної симптоматики) необхідність лікування не була підтверджена.

Згодом у хворої з'явилися скарги на кашель і підвищення температури. Під час обстеження встановлено діагноз COVID-19. Стан супроводжувався посиленням скарг на «мушки» перед очима. При повторному обстеженні в офтальмолога виявлено двобічне збільшення сліпої плями.

Незважаючи на симптоматику ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, що виявлялася протягом тривалого часу, у хворої були відсутні симптоми порушення зору; вони з'явилися пізніше – саме на тлі COVID-19. Ця патологічна зміна свідчить як про генералізацію запальної реакції організму при COVID-19, так і про можливість розвитку тромбозу венозного синусу, зумовленого гіперкоагуляційним станом, що спричинило набряк дисків.

Усі вищезазначені випадки ще раз підтверджують, що вірус SARS-CoV-2 серед іншого здатний уражати ще й нервову тканину, а також (безпосередньо чи опосередковано) зумовлювати різні неврологічні розлади (інсульти, енцефалопатії, неврити тощо).

Підготував ***Олександр Соловйов***

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

Одна з найчастіших скарг, з якою регулярно пацієнти звертаються до терапевтів і лікарів загальної практики, – біль. Супроводжуючи значну кількість хвороб, патологічних станів і функціональних розладів організму, біль є головним симптомом, який порушує якість життя хворого та змушує звертатися по медичну допомогу, причому, як доводить практика, багато пацієнтів звертаються в медичні установи вже після невдалих спроб перемогти біль самостійно. У таких випадках лікар першого контакту зосереджується на етапах діагностичного пошуку та виборі адекватної терапії. Саме тому для лікаря важливо мати в арсеналі лікарських засобів такі аналгетики, котрі поєднували би швидкий початок дії та виражений знеболювальний ефект.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) належать до числа найважливіших симптоматичних лікарських засобів, які застосовуються для лікування больового синдрому. Провідним механізмом дії НПЗП є пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, що забезпечує біотрансформацію арахідонової кислоти в простагландини, простациклін і тромбоксан. Описані механізми забезпечують унікальне поєднання протизапальних, аналгетичних і жарознижувальних властивостей цього класу препаратів. Незважаючи на широкий спектр наявних сьогодні НПЗП, включно з новими селективними інгібіторами ЦОГ-2, найбільш популярним і широко застосовуваним препаратом продовжує залишатися диклофенак, який характеризується відмінним співвідношенням ефективності та безпеки.

Відомо, що більшість позитивних ефектів НПЗП (зменшення запалення, болю, лихоманки) пов'язують з інгібуванням ЦОГ-2, а розвиток побічних реакцій (головним чином у вигляді уражень шлунково-кишкового тракту – ШКТ) – із пригніченням синтезу ЦОГ-1 [4]. Утім, застосування високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 асоціюється з ризиком тромбозів і серцево-судинних ускладнень. Це пов'язано з пригніченням утворення простацикліну на тлі прийому селективних інгібіторів, який запобігає агрегації тромбоцитів, а також є вазодилататором [5]. Отож, обираючи між тим чи іншим представником НПЗП, доцільно дотримуватися принципу «золотої середини».

Диклофенак належить до препаратів, які приблизно однаковою мірою пригнічують ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (рис.). Це пояснює його високу безпеку стосовно розвитку ускладнень із боку ШКТ порівняно з традиційними НПЗП. Разом із тим відносна неселективність диклофенаку щодо ЦОГ-2 забезпечує нижчий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень порівняно з високоселективними інгібіторами ЦОГ-2 коксибами [6].

Ще одним важливим питанням безпеки НПЗП є їхня здатність зв'язуватися з рецептором тромбоксану. У низці робіт було показано, що диклофенак вираженіше знижує утворення сироваткового тромбоксану В2 порівняно із селективними інгібіторами ЦОГ-2. Van Hecken і співавт. продемонстрували здатність диклофенаку пригнічувати агрегацію тромбоцитів порівняно з плацебо, натомість у таких представників селективних НПЗП, як мелоксикам і рофекоксиб, цього ефекту не спостерігалося. Усе це дає змогу припустити перевагу диклофенаку перед іншими НПЗП щодо нижчого ризику тромбоутворення та серцево-судинної безпеки [8].

Крім системних небажаних реакцій, деякі НПЗП (індометацин, напроксен й ібупрофен) можуть чинити несприятливу дію на суглобовий хрящ, яка полягає в пригніченні синтезу простагландинів і проліферації

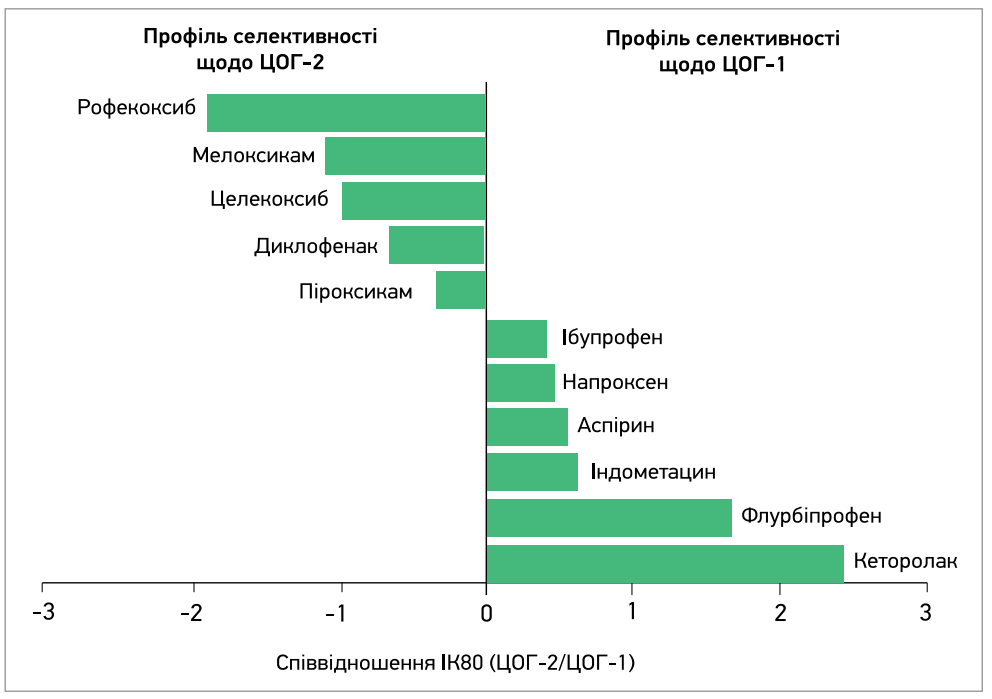


Рис. Профілі селективності різних НПЗП щодо ЦОГ-1 і ЦОГ-2

Примітка: ІК – інгібувальна концентрація.

хондроцитів. Це істотно обмежує призначення зазначених НПЗП у пацієнтів із захворюваннями суглобів, зокрема з остеоартрозом. Диклофенак належить до небагатьох НПЗП, які характеризуються метаболічно нейтральним впливом на суглобовий хрящ [10].

Сьогодні відомі й інші механізми дії диклофенаку, не пов'язані з інгібуванням простагландинів. Зокрема, було доведено, що препарат певною мірою може впливати на баланс цитокінів і перешкоджати міграції лейкоцитів у вогнище запалення. Крім вираженої протизапальної активності, диклофенак натрію має потужний аналгетичний потенціал, не пов'язаний із його впливом на запалення:

- стимуляція АТФ-чутливих калієвих каналів за допомогою сигнального шляху L-аргінін – оксид азоту (NO) – циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ);
- центральні ефекти: підвищення рівня β-ендорфінів у плазмі крові та пригнічення сигнального шляху N-метил-D-аспартат (NMDA).

Центральна аналгетична активність диклофенаку натрію опосередкована опіоїдними рецепторами через його вплив на обмін триптофану, що підтверджує блокада цього ефекту при застосуванні налоксону. Припускають, що місцевий антиноцицептивний ефект диклофенаку пов'язаний не лише з пригніченням синтезу простагландинів, а й з активацією певних типів калієвих каналів.

Такий комплексний механізм робить цей препарат ефективним і одним із найзатребуваніших представників групи НПЗП. Диклофенак натрію вперше був синтезований у 1964 р., після чого його почали широко використовувати в клінічній практиці. З моменту реєстрації препарату понад 1 млрд людей отримали лікування диклофенаком. Сьогодні диклофенак залишається найпопулярнішим препаратом серед НПЗП і посідає 8-ме місце в топ-10 найбільш продаваних лікарських засобів [1, 2].

За допомогою численних клінічних досліджень доведено, що за аналгетичною активністю диклофенак не поступається селективним інгібіторам ЦОГ-2 (еторикоксибу, целекоксибу, рофекоксибу) та неселективними НПЗП (ацеклофенаку, лорноксикаму, етодолаку, німесуліду), а також парацетамолу [11].

У медичній практиці диклофенак найчастіше призначають перорально, місцево (у вигляді гелю) та ректально (у вигляді супозиторіїв); ці способи введення вже довели свою ефективність. Водночас недооціненим залишається його парентеральне введення. Проте воно є доцільним у тих випадках, коли пацієнти не переносять або не можуть приймати пероральні НПЗП, а також тоді, коли потрібно, щоби знеболювальний ефект настав швидко. При внутрішньом'язовому введенні аналгетичний ефект диклофенаку спостерігається через 15-30 хв, тому ін'єкційні форми диклофенаку вважаються оптимальними для лікування гострого болю [3].

Особливої популярності сьогодні набуває препарат Клодифен, який має виражені знеболювальні та протизапальні властивості; він являє собою розчин для ін'єкцій в ампулах (3 мл), які містять 75 мг диклофенаку натрію. Клодифен призначений для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення (останній спосіб частіше застосовується для купірування післяопераційного болю).

За такою схемою в практиці сімейного лікаря Клодифен застосовують для купірування болю в разі таких захворювань і патологічних станів:

- остеоартроз;
- гострі напади подагри;
- бурсит;
- тендиніт;
- синовіїт;
- ураження періартикулярних тканин;
- тунельний синдром;
- міозит;
- невралгія;
- мігрень;
- радикулопатії;
- біль, спричинений трофічними змінами (остеопороз) або дисплазіями;
- легкі спортивні травми;
- посттравматичні синдроми, що супроводжуються запаленнями та набряками.

У цих випадках дія Клодифену проявляється зменшенням болю в спокої та під час руху, зменшенням набряклості суглобів і м'яких тканин, скороченням тривалості ранкової скутості, поліпшенням функції кінцівок тощо.

Також препарат можна застосовувати при менструальних болях помірної інтенсивності, залишкових явищах пневмонії, інфекціях ЛОР-органів та інших станах, за яких больовий синдром виражений помірно.

Якщо є необхідність отримати швидкий знеболювальний ефект (ниркові та печінкові кольки, загострення ревматизму, поєднані травми, виражена альгоменорея тощо), добову дозу збільшують до 150 мг (2 ін'єкції по 75 мг із дотриманням обов'язкового інтервалу в кілька годин). Також допустиме призначення комбінації одноразової ін'єкції 75 мг Клодифену з таблетками диклофенаку (переважно при запальних і дегенеративних захворюваннях кістково-м'язової системи) й іншими його лікарськими формами (наприклад, використання гелю для лікування забиття чи місцевих форм ревматизму м'яких тканин). Водночас слід пам'ятати, що сумарна доза не має перевищувати 150 мг/добу.

Диклофенак входить до переліку життєво необхідних лікарських засобів. Статистика свідчить, що цей препарат протягом багатьох років залишається одним із лідерів за обсягами продажів. Диклофенак для ін'єкцій зарекомендував себе як препарат вибору в лікуванні гострого та хронічного больового синдрому при багатьох захворюваннях і функціональних порушеннях. З огляду на доступну вартість, Клодифен виробництва компанії World Medicine можна вважати одним з оптимальних знеболювальних і протизапальних препаратів у практиці лікарів першого контакту (особливо сімейних лікарів).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олександр Соловйов***

Нові рекомендації з лікування шизофренії Американської психіатричної асоціації

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

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

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

Оцінка та визначення плану лікування

Первинна оцінка пацієнта з можливим психотичним розладом має включати:

1) причину, щодо якої проводиться оцінка; цілі й уподобання пацієнта щодо лікування; перелік психіатричних симптомів; анамнез психіатричного лікування, травм, уживання тютюну або інших речовин; оцінку фізичного здоров'я, психосоціальних і культурних факторів; обстеження психічного стану з оцінкою когнітивної функції, ризику суїциду й агресивної поведінки відповідно до 3-го видання практичних рекомендацій APA з психіатричної оцінки дорослих (1C);

2) кількісні показники для виявлення та визначення тяжкості симптомів і функціональних порушень, які можуть бути предметом лікування (1C);

3) хворі на шизофренію повинні мати документований, всебічний, орієнтований на пацієнта план лікування, що включає нефармакологічні та фармакологічні методи, котрі ґрунтуються на доказах (1C)

Таблиця 1. **Первинна оцінка супутніх фізичних станів та їх моніторинг**

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

Таблиця 2. **Оцінка інших специфічних побічних ефектів лікування**

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

Примітка: АПЗ – антипсихотичний засіб.

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

Фармакотерапія

4) хворим на шизофренію призначати АПЗ, контролюючи ефективність і побічні ефекти (1A);

5) за відсутності покращення симптомів на тлі застосування АПЗ терапію слід продовжити (1A);

6) за покращення симптомів на тлі застосування АПЗ лікування доцільно продовжити тим самим препаратом (2B)

Призначення клозапіну рекомендовано:

7) пацієнтам із резистентністю до терапії (1B), тобто відсутністю відповіді, частковим або неоптимальним усуненням симптомів після застосування двох АПЗ (різних класів) в оптимальних дозах тривалістю ≥6 тиж;

8) за значного ризику самогубства чи спроб самогубства, незважаючи на інші методи лікування (1B);

9) за значного ризику агресивної поведінки, незважаючи на інші методи лікування (2C)

Призначення ін'єкційних АПЗ тривалої дії

10) запропоновано пацієнтам, які віддають перевагу такому виду терапії, чи пацієнтам із поганою/невизначеною прихильністю до терапії в анамнезі (2B)

Ведення проявів побічної дії АПЗ

11) за гострої дистонії рекомендовано антихолінергічні препарати (1C);

12) за паркінсонізму запропоновано такі варіанти: зниження дози АПЗ, перехід на інший АПЗ (розглянути клозапін) або лікування антихолінергічним препаратом – бензтропіном, тригексифенідилом (2C);

13) за акатизії запропоновано такі варіанти: зниження дози АПЗ, перехід на інший АПЗ або додавання бензодіазепіну чи блокатора β-адренорецепторів (2C);

14) за помірно-тяжкої або інвалідизувальної пізньої дискінезії рекомендований зворотний інгібітор везикулярного моноамінового транспортера-2 (1B)

Продовження на стор. 66.

Нові рекомендації з лікування шизофренії Американської психіатричної асоціації

Продовження. Початок на стор. 65.

Гостра дистонія – ненормальне тривале скорочення м'язів очей (окулогірна криза), голови, шиї (тортиколіс/ретроколіс), кінцівок або тулуба, що з'являється впродовж декількох днів після початку чи підвищення дози АПЗ або після зменшення дози засобів для лікування екстрапірамідних розладів (APA, 2013). Залучення м'язів язика чи глотки робить цей стан загрозливим для життя; потребує диференціації з кататонічними проявами чи незвичною поведінкою. Окулогірну кризу можна сплутати із судомною активністю. У таких випадках рекомендованим є введення антагоніста гістамінових рецепторів з антихолінергічними властивостями дифенгідраміну дозою 25-50 мг внутрішньом'язово (в/м) (за ларингоспазму – внутрішньовенно, в/в) або бензтропіну дозою 1-2 мг в/м. Після зникнення симптомів для профілактики рецидиву рекомендовано пероральне застосування антихолінергічних засобів – бензтропіну чи тригексифенідилу. До проявів побічної дії антихолінергічних засобів

Таблиця 3. **Пероральні антипсихотичні засоби**

Препарат	Добова доза*, мг			Особливості метаболізму, інші зауваження
	1	2	3	
I покоління				
Хлорпромазин	25-100	200-800	До 2000	CYP2D6
Флуфеназин	2,5-10	6-20	40	CYP2D6
Галоперидол	1-15	5-20	100	CYP2D6 та CYP3A4
Локсапін	20	60-100	250	Див. вимоги до інгаляційного засобу через ризик бронхоспазму
Моліндон	50-75	30-100	225	CYP2D6
Перфеназин	8-16	8-32	64	CYP2D6
Пімозид	0,5-2	2-4	10	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 – уникати супутніх індукторів/інгібіторів; тест на CYP2D6, якщо доза >4 мг/добу; тривалий період напіввиведення ($T_{1/2}$)
Тіоридазин	150-300	300-800	800	CYP2D6 – уникати супутнього застосування інгібіторів; не є препаратом першого вибору через ризик подовження QTc; не призначати, якщо QTc >450 мс або з препаратами, що подовжують QTc; контроль ЕКГ і калію крові до початку терапії; пігментна ретинопатія за прийому високих доз
Тіотиксен	6-10	15-30	60	CYP1A2
Трифлуоперазин	4-10	15-20	50	CYP1A2
II покоління				
Арипіпразол	10-15	10-15	30	CYP2D6, CYP3A4 – корекція дози за поганого метаболізму, одночасного застосування інгібітора/індуктора CYP; тривалий $T_{1/2}$; не розколювати/подрібнювати планшет; попередження FDA щодо порушень імпульсного контролю (азартні ігри, запої)
Азенапін	10	20	20	CYP1A2 – потреба корекції дози за одночасного застосування інгібітора CYP1A2, у курців; не подрібнювати/ділити/ковтати розчинну таблетку; уникати їжі та пиття 10 хв після прийому – можлива гіпостезія в роті; уникати за дисфункції печінки
	3,8	3,8-7,6	7,6	
Брекспіпразол	1	2-4	4	CYP2D6, CYP3A4 – корекція дози за поганого метаболізму, одночасного застосування інгібітора/індуктора CYP; тривалий $T_{1/2}$; корекція дози за значної дисфункції печінки, нирок
Карипразин	1,5	1,5-6	6	CYP3A4 – корекція дози за одночасного застосування сильного інгібітора/індуктора; тривалий $T_{1/2}$; уникати за дисфункції печінки
Клозапін	12,5-25	300-450	900	CYP1A2; одночасне застосування сильних інгібіторів CYP1A2 / індукторів CYP3A, значна дисфункція печінки/нирок потребують корекції дози; куріння знижує рівень клозапіну через індукцію CYP1A2; можливе визначення рівня клозапіну в крові. Потрібна програма REMS із контролем АКН (www.clozapinerems.com). Небажані ефекти: часто гіперсалівація, ортостатична гіпотензія, статева дисфункція; можливі закрепи, паралітична кишкова непрохідність, інфаркт кишечнику, судоми при швидкому збільшенні дози чи високих дозах, лихоманка на початку лікування; нечасто – міокардит, дуже рідко – значна нейтропенія, кардіоміопатія
Ілоперидон	2	12-24	24	CYP2D6; слабкий інгібітор CYP3A4 – застосування сильних інгібіторів або поганий метаболізм CYP2D6 потребує корекції дози; повільно титрувати на початку чи при відновленні терапії; уникати за тяжкої дисфункції печінки
Луразидон	40	40-120	160	CYP3A4; застосування сильних інгібіторів/індукторів CYP3A4, значна дисфункція печінки/нирок потребують корекції дози; можливе дозозалежне підвищення креатиніну; вживати під час їжі ≥350 калорій
Оланзапін	5-10	10-20	20	CYP1A2; можлива потреба збільшення дози на 30% у курців через індукцію CYP1A2; жінкам може знадобитися менша доза; не є бажаним одночасне парентеральне введення з бензодіазепінами (надмірна седація, пригнічення дихання та роботи серця)
Паліперазон	6	3-12	12	Використовує осмотичну систему доставки OROS для планшетів – не ділити/розчавлювати; уникати за значної дисфункції нирок
Кветіапін	IR: 50; XR: 300	400-800	800	CYP3A4 – корекція дози за одночасного застосування сильних інгібіторів/індукторів; припинення терапії >1 тиж потребує повторного титрування; не ділити таблетки пролонгованого вивільнення, вживати їх до прийому їжі чи з їжею <300 калорій
Рисперидон	2	2-8	8	CYP2D6 – одночасне застосування індукторів/інгібіторів, а також значна дисфункція печінки чи нирок потребують корекції дози; неподільні таблетки містять фенілаланін, їх не слід ділити/подрібнювати
Зипразидон	40	80-160	320	Капсули приймати з їжею >500 калорій; з обережністю: перорально за значної дисфункції печінки, в/м – за значної дисфункції нирок

Примітки: (*) 1 – стартова, 2 – типова, 3 – максимальна.

Таблиця 4. **Ін'єкційні антипсихотичні засоби тривалої дії**

Активна речовина	Дози, мг	Коментар
Флуфеназин	25/мл (5 мл)	Моніторинг артеріального тиску (ризик гіпотензії); містить кунжутну олію – застереження при алергії
Галоперидол	50/мл (1 або 5 мл), 100/мл (1 або 5 мл)	Не більш як 3 мл в одне місце ін'єкції; містить кунжутну олію – застереження при алергії
Арипіпразол моногідрат	300, 400	Змінювати місця ін'єкцій
Арипіпразол лауроксил	675/2,4 мл 441/1,6 мл; 662/2,4 мл; 882/3,2 мл; 1064/3,9 мл	На початку лікування використовувати лише одноразову дозу
Оланзапін	210, 300, 405	Використовувати програму FDA REMS через ризик делірію / синдрому седації (www.zyprexarelprevvprogram.com/public/Default.aspx); вводити в зареєстрованому закладі охорони здоров'я з готовністю до невідкладної допомоги; після ін'єкції – спостереження ≥3 год і супровід після виписки
Паліперидону пальмітат	39/0,25 мл; 78/0,5 мл; 117/0,75 мл; 156/1 мл; 234/1,5 мл 273/0,875 мл; 410/1,315 мл; 546/1,75 мл; 819/2,625 мл	Швидке досягнення терапевтичної концентрації після 2 ін'єкцій у дельтоподібний м'яз; чергувати місця ін'єкції (правий і лівий дельтоподібні м'язи)
Рисперидон	12,5, 25, 37,5 та 50	Щоразу змінювати місце введення
Рисперидон	90/0,6 мл; 120/0,8 мл	Тільки черевна підшкірна ін'єкція, щоразу змінюючи місце введення; не вводити в ділянки, уражені шкірними хворобами, за наявності почервоніння, подразнення, інфекції, синців або рубців

Таблиця 5. **Можливі прояви побічної дії антипсихотичних засобів**

Препарат	Побічна дія												
	Акатизія	Паркінсонізм	Дистонія	Пізня дискінезія	Гіперпролактинемія	Антихолінергічна дія	Седативний ефект	Судоми	Ортостатична гіпотензія	Подовження інтервалу QT	Збільшення маси тіла	Гіперліпідемія	Глюкозні порушення
Хлорпромазин	2+	2+	2+	3+	+	3+	3+	2+	3+	3+	2+	+	2+
Флуфеназин	3+	3+	3+	3+	3+	+	+	+	+	2+	2+	+	+
Галоперидол	3+	3+	3+	3+	3+	+	+	+	+	2+	2+	+	+
Локсапін	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	+	2+	2+	+	+	+
Моліндон	2+	2+	2+	2+	2+	+	2+	+	+	2+	+	+	+
Перфеназин	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	+	2+	2+	2+	+	+
Пімозид	3+	3+	2+	3+	3+	+	+	3+	+	3+	+	+	+
Тіоридазин	+	+	+	+	2+	3+	3+	2+	3+	3+	2+	+	+
Тіотіксен	3+	3+	3+	3+	3+	+	+	3+	+	2+	+	+	+
Трифлуоперазин	2+	2+	2+	2+	2+	2+	+	+	+	2+	2+	+	+
Арипіпразол	2+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Азенапін	2+	+	2+	2+	2+	+	2+	+	2+	2+	2+	2+	2+
Брекспіпразол	2+	+	+	+	+	+	2+	+	+	2+	+	2+	+
Карипразин	++	+	+	+	+	2+	2+	+	+	2+	2+	+	+
Клозапін	+	+	+	+	+	3+	3+	3+	3+	2+	3+	3+	3+
Ілоперидон	+	+	+	+	2+	+	2+	+	2+	3+	2+	+	2+
Луразидон	2+	2+	2+	2+	+	+	2+	+	+	+	+	2+	2+
Оланзапін	2+	2+	+	+	2+	2+	3+	2+	2+	2+	3+	3+	3+
Паліперидон	2+	2+	2+	2+	3+	+	+	+	2+	2+	2+	2+	+
Кветіапін	+	+	+	+	+	2+	3+	2+	2+	2+	2+	3+	2+
Рисперидон	2+	2+	2+	2+	3+	+	2+	+	2+	2+	2+	+	2+
Зипразидон	2+	+	+	+	2+	+	2+	+	2+	3+	+	+	+

належать сухість у роті, затуманення зору, погіршення гострої закритокутової глаукоми, закреп, тахікардія, затримка сечі, порушення терморегуляції (гіпертермія в спекотну погоду), порушення навчання та пам'яті, уповільнення когнітивних функцій. До проявів токсичності належать марення, сонливість, галюцинації.

Паркінсонізм визначається як тремор, м'язова ригідність, акінезія (втрата / утруднений початок руху) чи брадикінезія (уповільнення руху), що з'являються впродовж декількох тижнів після початку чи підвищення дози АПЗ або зменшення дози засобів для лікування екстрапірамідних розладів (APA, 2013).

Індукована ліками гостра акатизія визначається як скарги на неспокій, які часто супроводжуються надмірними рухами (наприклад, рухами ніг, розгойдуванням із ноги на ногу, крокуванням, неможливістю всидіти чи встояти на місці), що з'являються впродовж декількох тижнів після початку терапії чи підвищення дози АПЗ або зменшення дози ліків для контролю екстрапірамідних симптомів (APA, 2013). Акатизію іноді складно відрізнити від психомоторного збудження, пов'язаного з психозом, що зумовлює збільшення дози АПЗ і подальше посилення акатизії. Для контролю симптомів рекомендовано бензодіазепіни (лоразепам, клоназепам), застосування котрих може асоціюватися з когнітивними розладами, сонливістю та порушенням координації, а також із пригніченням дихання за використання високих доз або поєднання з алкоголем, опіоїдами, седативними засобами. Альтернативно можна призначити β-адреноблокатор пропранолол; це потребує контролю артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, а також усвідомлення того, що одночасне вживання продуктів, збагачених білком, збільшує біодоступність пропранололу на 50%.

Пізня дискінезія – це мимовільні хореоатетоїдні рухи язика, нижньої частини обличчя, щелепи чи кінцівок (зрідка – м'язів глотки, діафрагми чи тулуба) тривалістю щонайменше декілька тижнів (APA, 2013). Уперше для контролю цього порушення рекомендовано призначення зворотних інгібіторів везикулярного моноамінового транспортера-2 (VMAT2), які продемонстрували хороші результати. Дейтетрабеназин або валбеназин мають переваги над тетрабеназином через меншу частоту побічних ефектів і надійнішу доказову базу. Тетрабеназин і дейтетрабеназин протипоказані при порушеннях функції печінки. Валбеназин не бажано призначати за тяжкої ниркової недостатності.

Настанови включають докладні характеристики АПЗ, щоб допомогти клініцистам індивідуалізувати й оптимізувати вибір терапії (табл. 3-5).

Нещодавні докази вказують на переваги скоординованих спеціальних програм догляду за особами, котрі переживають перший епізод психозу (рекомендація 15). Хворим на шизофренію рекомендовано когнітивно-поведінкову терапію для психозу, освітні програми, підтримку служб працевлаштування й соціальні заходи (рекомендації 16-19), що зменшує ризик рецидиву та госпіталізації. Запропоновано також низку інших втручань (рекомендації 20-24), які потребують достатнього фінансування, урядової та соціальної підтримки; їх можуть проводити громадські діячі, центри психічного здоров'я, психологи та соціальні працівники за умови тісної співпраці з психіатром, попередньої підготовки та тренувань для отримання спеціальних навичок і вмінь.

Психосоціальні втручання для пацієнтів із шизофренією

Рекомендовано:

15) лікування у фахово скоординованій програмі допомоги для пацієнтів, які переживають перший епізод психозу (1В);

16) проведення когнітивно-поведінкової терапії для психозу (1В);

17) освітні програми (1В);

18) отримання послуг щодо відповідного працевлаштування (1В);

19) отримання позитивного лікування в громаді за наявності анамнезу недостатньої взаємодії із соціальними службами, що спричиняло часті рецидиви чи соціальні розлади, як-от безпритульність або юридичні труднощі, включаючи ув'язнення (1В)

Запропоновано:

20) сімейні втручання для пацієнтів, які постійно контактують із родиною (2В);

21) орієнтовані на пацієнта втручання для розвитку навичок самостійного ведення та сприяння відновленню/одужанню (2С);

22) проведення терапії для покращення когнітивних функцій (2С);

23) формування соціальних навичок у пацієнтів із терапевтичною метою підвищення соціального функціонування (2С);

24) проведення підтримувальної психотерапії (2С)

Отже, нові настанови сформовано за сучасною методологією з урахуванням не лише думки експертів, а й найновіших доказових даних. Основні акценти зроблено на первинній оцінці з використанням кількісних показників, що допомагає відстежити подальшу ефективність лікування. Наголошено на важливості спільного прийняття рішень з огляду на вподобання пацієнта при розробленні комплексного індивідуального плану лікування, що включає фармакотерапію та психосоціальні втручання. Запропоновано чіткий типовий алгоритм лікування від першого епізоду до випадків резистентності. Зазначено основні прояви побічної дії АПЗ і можливості їх контролю.

Підготувала ***Ольга Королюк***

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ ВООЗ

Останні відомості про ситуацію з COVID-19: непростий початок 2021 року, нові варіанти вірусу та багатообіцяльні успіхи щодо вакцин

У 2020 році в Європейському регіоні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) зареєстровано >26 млн підтверджених випадків коронавірусної хвороби (COVID-19), а також >580 тис. випадків смерті, зумовлених вірусом. Протягом 2020 року у 27 країнах, які беруть участь у моніторингу показників смертності від усіх причин у рамках мережі EuroMOMO, зареєстровано майже 313 тис. надлишкових смертей. Отже, показники надлишкової смертності зросли втричі порівняно з 2018 роком і майже вп'ятеро порівняно з 2019 роком.

На початку 2021 року >230 млн мешканців Європейського регіону живуть в умовах повного загальнонаціонального карантину; на наступному тижні введення карантинних заходів планують іще більше країн. У регіоні (як і раніше) спостерігаються дуже високі показники поширення інфекції. Станом на 6 січня практично в половині країн і територій у регіоні показники захворюваності за 7-денний період перевищують 150 нових випадків на 100 тис. населення, а в ¼ країн і територій показники захворюваності за останні 2 тиж зросли більш ніж на 10%. У понад ¼ усіх держав-членів і територій у Європейському регіоні спостерігаються дуже висока захворюваність і величезне навантаження на системи охорони здоров'я.

У 2021 році відкриваються нові можливості, з'являться нові інструменти (наприклад, вакцини). Водночас нові складнощі створює й сам вірус. Як і будь-які віруси (в міру своєї циркуляції), вірус, який зумовлює COVID-19, згодом змінюється. Новий варіант SARS-CoV-2 вже виявлено у 22 країнах у Європейському регіоні ВООЗ; його підвищена здатність до передачі дійсно викликає занепокоєння. Наразі вважаємо, що цей варіант не чинить впливу на ступінь тяжкості захворювання, тобто за його наявності COVID-19 не перебігає тяжче; він поширюється в усіх вікових групах (дітям, за наявними даними, не загрожує підвищений ризик). За прогнозами, цей варіант із часом може витіснити інші циркулювальні лінії вірусу, що вже спостерігається в Сполученому Королівстві та (дедалі більше) в Данії.

З огляду на підвищену здатність до передачі при незмінному ступені тяжкості захворювання цей варіант вірусу спричиняє тривогу: за відсутності інтенсивніших заходів контролю, котрі зможуть уповільнити його поширення, він значно збільшить навантаження на й без того перевантажені установи охорони здоров'я.

Щоби зменшити поширення вірусу, зняти навантаження з установ охорони здоров'я та врятувати чимало життів, потрібно дотримуватися елементарних і добре відомих заходів: загальне використання масок, обмеження масових заходів, фізичне дистанціювання, гігієна рук, ефективна робота систем тестування й відстеження контактів, належна підтримка для карантинних заходів та ізоляції, розширення вакцинації.

Початок вакцинації проти COVID-19 у декількох країнах у Європейському регіоні ВООЗ заклав фундамент для того, щоб вакцина стала одним з інструментів протидії пандемії.

Минулого тижня ВООЗ включила вакцину Pfizer/BioNTech до переліку продуктів для використання в надзвичайних ситуаціях. Стратегічна консультативна група експертів з імунізації провела нараду, де обговорювалися стратегічні рекомендації щодо застосування цієї вакцини. Ми взяли до уваги рекомендацію про те, що проміжок між першою та другою дозою вакцини має варіюватися більшою мірою, ніж було спочатку запропоновано її виробником. Важливо розуміти, що таке рішення є безпечним компромісом в умовах обмеженого виробничого потенціалу; перед країнами постає завдання захистити якомога більше людей і водночас мінімізувати наслідки всіх подальших хвиль захворюваності для систем охорони здоров'я.

Десятиліття здорового старіння (2021-2030 роки)

Організація Об'єднаних Націй оголосила 2021-2030 роки Десятиліттям здорового старіння; ВООЗ має провідну роль в організації міжнародних ініціатив, спрямованих на підвищення якості життя людей старшого віку, їхніх сімей і спільнот.

У рамках Десятиліття різні зацікавлені сторони докладатимуть зусиль, щоб:

- змінити наше мислення, ставлення та дії, що стосуються старості та старіння;
- сприяти створенню таких спільнот, які розвиватимуть потенціал людей старшого віку;
- надавати орієнтовану на людину й інтегровану допомогу (включаючи первинну медико-санітарну) з урахуванням особливих потреб людей старшого віку;
- забезпечувати для людей старшого віку доступ до необхідної їм довготривалої допомоги.

Ініціативи в рамках Десятиліття проходитимуть із повноцінною участю людей старшого віку, котрим приділятиметься центральна роль у такій багатосторонній взаємодії.

Незважаючи на те що ризик інфікування COVID-19 поширюється на всі вікові групи, в літніх людей велика ймовірність розвитку тяжкої форми захворювання у зв'язку з віковими фізіологічними змінами та супутніми порушеннями здоров'я.

Люди середнього та старшого віку несуть на собі основний тягар пандемії COVID-19, яка наочно демонструє недоліки та слабкі місця різних систем, у т. ч. охорони здоров'я, довгострокової допомоги та підтримки, соціального захисту, фінансів і поширення інформації.

Десятиліття здорового старіння відкриває можливість для узгоджених і безперервних дій, інвестицій та інших ініціатив, спрямованих на підтримку здорового старіння та вплив на фактори, що зачіпають здоров'я людей старшого віку й підвищують їхню сприйнятливість до серйозних захворювань.

Десятиліття здорового старіння є нагадуванням про необхідність брати до уваги особливі потреби людей старшого віку та про можливості, котрі відкриває старший вік, під час розроблення різних заходів у рамках Європейської програми роботи:

- забезпечення загального охоплення послугами охорони здоров'я потребує врахування аспектів старіння й особливих потреб людей старшого віку;
- забезпечення оптимальнішого захисту при надзвичайних ситуаціях у галузі охорони здоров'я вимагає, щоб люди старшого віку (так само як й інші потенційно вразливі категорії людей) не були залишені без уваги;
- проведення заходів громадської охорони здоров'я, що забезпечують здорове життя та добробут для кожної людини в будь-якому віці, котрі є високоефективними навіть щодо найстарших груп населення.

ВООЗ матиме провідну роль в ініціативах у рамках Десятиліття, діючи в тісній співпраці з Департаментом ООН з економічних і соціальних питань і його регіональними комісіями, Фондом ООН у галузі народонаселення, Управлінням Верховного комісара ООН із прав людини, Програмою розвитку ООН, програмою ООН – Хабітат, програмою ООН – Жінки, Світовим банком та іншими організаціями на національному, міжнародному й регіональному рівнях.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

Підготувала ***Ольга Татаренко***

Персоналізоване лікування різних фенотипів депресії: роль тразодону в терапії депресії з безсонням

Великий депресивний розлад (ВДР) – надзвичайно поліморфна за клінічними проявами патологія, що обов'язково слід ураховувати під час лікування. Цей огляд присвячено використанню тразодону (Триттіко / Триттіко XR) при ВДР із безсонням, у т. ч. доказовій базі препарату, місцю в клінічних настановах і реальному досвіду лікарів.

Фенотипи депресії

Номенклатура DSM-5 дозволяє діагностувати ВДР, якщо пацієнт протягом щонайменше 2 тиж майже щодня та протягом більшої частини дня відчував ≥5 характерних симптомів, обов'язковим з яких є пригнічений настрій та/або зниження зацікавленості. Важливо зазначити, що всі критерії DSM-5 (за винятком пригніченого настрою) включають щонайменше два субсимптоми. Це означає, що у двох людей, у яких діагностовано ВДР, узагалі може не бути жодного спільного симптому. Якщо враховувати тільки 9 критеріїв, перелічених у DSM-5, можливі 227 різних клінічних профілів ВДР, а якщо взяти до уваги всі субсимптоми – 16 400. Fried і співавт. [2] оцінили профілі ВДР у 3703 амбулаторних пацієнтів і з'ясували, що найпоширеніший мав частоту лише 1,8%. Суттєва мінливість клінічної картини ставить під сумнів статус ВДР як когерентного та специфічного синдрому, а також пропонує потенційне пояснення складності обрання ефективного лікування. Проте цікаво, що в зазначеному дослідженні всі 10 найпоширеніших клінічних профілів включали безсоння. У цьому огляді розглянуто клінічну ефективність тразодону саме при депресії з безсонням.

ДОВІДКА «ЗУ»

Діагностичні критерії ВДР згідно з DSM-5

Діагноз установлюється за наявності щонайменше 5 таких симптомів (зокрема, ≥1 із 2 перших), які спостерігаються майже щодня та більшу частину доби протягом як мінімум 2 тиж:

1) пригнічений настрій;
2) зниження зацікавленості щодо майже всіх видів діяльності та/або зменшення чи втрата відчуття задоволення від них (ангедонія);
3) посилення/ослаблення апетиту чи значне зменшення (не пов'язане з дієтою) чи збільшення маси тіла (≥5% упродовж 1 міс);
4) безсоння / надмірна сонливість;
5) психомоторне збудження / загальмованість;
6) відчуття втоми чи втрати енергії;
7) почуття власної нікчемності чи безпідставне відчуття провини;
8) зниження гостроти мислення, труднощі з концентрацією уваги чи прийняттям рішення;
9) повторювані думки про смерть, повторювані суїцидальні думки без окресленого плану та спроби самогубства чи наявність плану його вчинення.

Фармакологічні властивості тразодону

Тразодон – це антагоніст 5-НТ2А-серотонінових та α_1-адренергічних рецепторів, а також інгібітор зворотного захоплення серотоніну. Крім того, препарат діє як антагоніст 5-НТ2В6-серотонінових рецепторів, які віднедавна розглядають як нову мішень для лікування депресії, а також як антагоніст / зворотний агоніст гістамінових H_1-рецепторів. Тразодон є антагоністом більшості рецепторів, з якими він зв'язується, за винятком 5-НТ1А-серотонінових рецепторів, щодо яких він діє як частковий агоніст (тобто як буспірон і тандоспірон), але з порівняно більшою внутрішньою активністю. Водночас тразодон не має клінічно значущої спорідненості до мускаринових ацетилхолінових рецепторів, тому в нього відсутні такі побічні ефекти, як затримка сечі, закреп, сухість у роті, загострення закритокутової глаукоми тощо.

Інгібування зворотного захоплення серотоніну, а отже, клінічно значущий антидепресивний ефект спостерігаються в разі прийому помірних і високих доз тразодону (в дорослих починаючи зі 150 мг/добу), тоді як менші дози препарату ефективні для лікування безсоння при депресії. Оскільки безсоння є одним із найпоширеніших активних або залишкових симптомів депресії на тлі лікування селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), тразодон часто застосовується в поєднанні з цими антидепресантами. α_1-адренергічна блокада в синергії з антагонізмом 5-НТ2А-серотонінових і H_1-гістамінових рецепторів може чинити седативний ефект, що корисно для пацієнтів із супутнім збудженням.

Нещодавно Європейською колегією нейропсихофармакології було розроблено нову класифікацію психотропних препаратів (Neuroscience-based Nomenclature, NbN), яка базується на механізмі дії. У цій системі фармакодинамічний профіль тразодону був визначений як мультимодальний, оскільки препарат взаємодіє з ≥2 фармакологічними мішенями та характеризується ≥2 механізмами дії. Особливістю класифікації NbN є те, що вона постійно оновлюється на основі нових знань про нейробіологію. Так, за останні 5 років відбулася серйозна еволюція в розумінні патогенезу депресії – від першої моноамінергічної гіпотези до її інтеграції з нейротрофічною гіпотезою, виявлення ролі активації мікроглії та нейрозапалення. Своєю чергою, останні доклінічні дослідження щодо тразодону доводять, що він діє як на нейрональному, так і на гліальному рівні, зменшуючи вивільнення прозапальних цитокінів (IL-6) і сприяючи вивільненню нейротрофічних факторів. Нещодавно виявлені нейропротекторні властивості тразодону можуть бути особливо актуальні при лікуванні депресії в людей похилого віку.

Що стосується фармакокінетики, то тразодон добре засвоюється після перорального прийому. Кращий фармакокінетичний профіль демонструє препарат пролонгованого вивільнення, котрий можна приймати лише 1 р/добу дозою 150 мг або 2 р/день за добової дози 300 мг. Дослідження продемонстрували, що прийом таблетки тразодону пролонгованого вивільнення 150 мг 1 р/добу забезпечує фармакокінетичний профіль, еквівалентний триразовому прийому таблеток негайного вивільнення по 50 мг.

Найновішою є лікарська форма тразодону Contramid®, яка забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини протягом 24 год. Площа під кривою після прийому тразодону контрольованого вивільнення еквівалентна відповідному показнику за прийому тразодону негайного вивільнення 100 мг 3 р/день. Контрольоване вивільнення скорочує ризик системних побічних ефектів завдяки зменшенню пікової концентрації та варіабельності рівня препарату в крові. Крім того, таблетки Contramid® покращують шлунково-кишкову переносимість. Таблетки тразодону Contramid® зберігають свої властивості при розділенні, що дає змогу титрувати дозу (за необхідності розпочинати із 75 мг із подальшим збільшенням за потреби). Препарат бажано приймати перед сном.

Тразодон метаболізується в печінці системою цитохрому Р450, тому варто зважати на можливість лікарської взаємодії. Приблизно 60-70% препарату виводиться із сечею протягом 2 днів і 9-29% – із калом протягом 60-100 год.

Роль тразодону в лікуванні депресії з безсонням

У дослідженні Park і співавт. (2013) серед 944 пацієнтів із депресивними розладами 93% мали щонайменше 1 симптом безсоння, а 64,1% – усі ознаки (труднощі із засинанням, поганий сон, раннє пробудження). Водночас у пацієнтів із безсонням вираженішими були симптоми депресії та тривоги, соматичні симптоми й суїцидальні думки. Інші дослідження підтверджують високу поширеність безсоння серед пацієнтів із депресією (приблизно 65% серед амбулаторних пацієнтів і 90% серед госпіталізованих щодо ВДР). Ефективність тразодону в пацієнтів із ВДР і безсонням була доведена за допомогою багатьох досліджень. Наприклад, у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні Mashiko та співавт. (1999) 75 пацієнтів отримували тразодон 50 мг/добу протягом 2 тиж, після чого їх рандомізували для отримання 50, 75 або 100 мг/добу протягом іще 4 тиж. У цьому випробуванні всі дози препарату зменшували ступінь порушень сну згідно зі шкалою оцінки депресії Гамільтона (HDRS), але оптимальний результат був досягнутий за дози тразодону 100 мг/добу.

У 2003 році Saletu-Zyhlarz і співавт. провели дослідження за участю 549 пацієнтів, які отримували тразодон із пролонгованим вивільненням добовою дозою 50-300 мг. Автори повідомили про значне покращення показників тривожності та безсоння за шкалою HDRS через 6 тиж лікування.

У плацебо-контрольованому дослідженні Sheehan і співавт. (2009) 206 пацієнтів із ВДР було рандомізовано для прийому тразодону від 150 до 375 мг/добу; продемонстровано значне поліпшення якості сну та зменшення раннього пробудження при лікуванні цим препаратом.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні Beasley та співавт. (1991) порівнювали тразодон із негайним вивільненням дозою 50-400 мг/добу та флуоксетин 20-40 мг/добу в пацієнтів із ВДР. Автори доповіли про загалом зіставне поліпшення для обох препаратів, але показник порушень сну за шкалою HDRS покращився значно більше в пацієнтів, які отримували тразодон (порівняно з групою флуоксетину).

Два інші рандомізовані подвійні сліпі дослідження в пацієнтів із ВДР порівнювали тразодон пролонгованого вивільнення з пароксетином (Kasper et al., 2005) і сертраліном (Munizza et al., 2006). Тразодон довів таку саму ефективність, як пароксетин і сертралін у зменшенні симптомів депресії, вимірюваних за шкалами HDRS і Монтгомері-Асберг (MADRS), але мав конкретні переваги в пацієнтів із супутніми порушеннями сну.

Під час іще одного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження оцінювали ефективність тразодону негайного вивільнення (діапазон доз 150-400 мг/добу після титрування) та венлафаксину у вибірці з 225 пацієнтів із ВДР (Cunningham et al., 1994). Обидва препарати перевершували плацебо в зменшенні симптомів депресії, але за порівняння між собою тразодон демонстрував більший вплив на порушення сну, а венлафаксин – на когнітивні функції та психомоторну загальмованість.

Під час проведення подвійного сліпого рандомізованого 6-тижневого дослідження за участю пацієнтів із помірним або тяжким ВДР не було виявлено різниці в показниках шкали HDRS і шкали загального клінічного враження (CGI-S) між тразодоном і бупропіоном наприкінці випробування, але дослідники зауважили, що пацієнти групи тразодону продемонстрували значно більше покращення за показниками HDRS і CGI-S на 7-й день порівняно з пацієнтами в групі бупропіону через сприятливий вплив тразодону на сон (Weisler et al., 1994).

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефективність і безпеку тразодону контрольованого вивільнення 1 р/день (Sheehan et al., 2009). До випробування було залучено 412 пацієнтів із ВДР, які протягом 6 тиж отримували тразодон контрольованого вивільнення дозою 150-375 мг/добу чи плацебо (середня максимальна добова доза становила 310 мг). Поліпшення показників HDRS було значно більшим у групі тразодону контрольованого вивільнення порівняно з плацебо, при цьому статистично значуща різниця спостерігалася вже після 1-го тижня лікування й потім зберігалася протягом усього випробування. Крім того, досліджуваний препарат продемонстрував більшу частку респондентів відповідно до критеріїв HDRS і суттєвіше зменшення від вихідного рівня показника депресивного настрою за шкалою HDRS, загальних показників CGI-S і MADRS. Найбільше покращення за шкалою HDRS спостерігалося за такими симптомами, як безсоння, почуття провини та пригнічений настрій. За шкалою MADRS найбільше покращувалися показники порушень сну, внутрішнього напруження, пригніченого настрою та суїцидальних думок. Антидепресивна ефективність тразодону не залежала від вихідної тяжкості безсоння та його подальшого поліпшення, а отже, препарат добре працює як у лікуванні безсоння, пов'язаного з депресією, так і безпосередньо в лікуванні депресії. Переносимість тразодону контрольованого вивільнення була оцінена як хороша. Найчастішими побічними ефектами були головний біль і сонливість, які з часом зазвичай зменшувалися. Під час дослідження не спостерігалося жодних серйозних побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, клінічно значущих відхилень на ЕКГ або в лабораторних аналізах.

У нещодавньому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Fagiolini та співавт. (2020) порівнювали ефективність і безпеку тразодону контрольованого вивільнення 300 мг/добу (n=166) та венлафаксину XR 75-225 мг/добу (n=158) при лікуванні пацієнтів із ВДР. Обидва препарати продемонстрували високу ефективність щодо зменшення загального показника за шкалою HAMD-17 на 56-й день лікування; водночас істотніше покращення сну спостерігалося в групі тразодону починаючи із 7-го дня лікування.

Три дослідження довели ефективність тразодону при безсонні, індукованому іншими препаратами, зокрема інгібіторами моноамінооксидази чи СІЗЗС, у пацієнтів із ВДР (Haffmans et al., 1999; Nierenberg et al., 1994; Jacobsen et al., 1990). Однак необхідна максимальна обережність при поєднанні тразодону з інгібіторами моноамінооксидази.

Giannaccini та співавт. (2016) довели ефективність тразодону в нормалізації рівня мелатоніну в 17 пацієнтів із безсонням і розладами настрою.

У деяких дослідженнях використовувалася об'єктивна оцінка за допомогою полісомнографії, що підтвердила здатність тразодону покращувати глибокий сон, не впливаючи на нормальну архітектуру сну (Blacker et al., 1988; Yamadera et al., 1999; Ware et al., 1990).

Клінічні випадки

Випадок 1

Пацієнтка, 41 рік, із раніше діагностованим ВДР і безсонням так описує свій стан: «Лікарю, я більше не можу цього терпіти. Увечері я засинаю, але прокидаюся через 2 або 3 год, а потім – рано-вранці (о 03:00-04:00 год) і більше вже не можу заснути. Я спробувала приймати мелатонін, але він не працює. Вранці відчуваю страшенне пригнічення, а коли спрацьовує будильник, для мене це справжня трагедія. Я просто не можу пережити день і постійно плачу. Я неспокійна, весь час їм, не можу зосередитися та ясно мислити. Мені нічого не подобається, навіть те, що раніше приносило радість. Я завжди втомлена та почуваюся нікчемною. Лікар загальної практики призначив мені антидепресант, але сон не покращився. Він дав мені ще одні ліки, але вони змусили мене почуватися ще менш зосередженою. Потім він призначив інший препарат, але за 3 тиж я набрала 5 кг».

Спочатку пацієнтку лікували СІЗЗС, згодом – комбінацією СІЗЗС і бензодіазепіну, далі – міртазапіном. За допомогою СІЗЗС депресію було покращено, але поліпшення сну не відповідало потребам хворої. Бензодіазепін зміг покращити сон, але спричинив загальмованість і труднощі з концентрацією уваги. Міртазапін зменшував депресію та порушення сну, але зумовлював швидке збільшення маси тіла.

Було вирішено призначити пацієнтці тразодон контрольованого вивільнення 1 р/добу починаючи зі 150 мг увечері з подальшим підвищенням дози до 225 мг і згодом – до 300 мг. Препарат покращив сон, зменшив неспокій протягом дня й поступово повністю усунув симптоми депресії.

Випадок 2

Пацієнт, 32 роки, вперше звертається до лікаря й має такі скарги: «Докторе, я знесилений, уже 2 міс погано сплю. Я лягаю спати та сподіваюся заснути, але не виходить. Для засинання мені потрібно щонайменше 2 год, але через 1-2 год я знову прокидаюся. Зрештою засинаю о 03:00 год і не хочу прокидатися вранці. Я завжди приїжджаю на роботу із запізненням і не маю сил ефективно працювати. Я втомлений, хочу спати весь день. Мені сумно, немає ніякого інтересу. Всі запитують мене, що сталося. Кажуть, що я маю сумне та втомлене обличчя. Моє життя змінилося…».

Під час збирання анамнезу контрполярних епізодів виявлено не було. У пацієнта діагностовано ВДР із супутнім безсонням; йому призначено тразодон із пролонгованим вивільненням починаючи із 75 мг увечері (перед сном). Сон покращився з першого дня лікування. Через 1 тиж було вирішено збільшити дозу до 150 мг (також увечері перед сном), щоби краще контролювати інші депресивні симптоми. Симптоми депресії повністю зникли протягом місяця.

Випадок 3

Госпіталізована пацієнтка, 72 роки, котра нещодавно перенесла операцію щодо перелому стегнової кістки та пневмонію, має такі скарги: «Я нормально не спала вже 10 днів, почала прокидатися о 03:00 год, після чого вже не могла заснути. Я навіть спокійно розповідати про це не можу, мені хочеться плакати. Після виписки з лікарні я стану для свого чоловіка та дітей тягарем. І це повністю моя провина, я мала бути обережною, щоб не спіткнутися. Лікарі кажуть, що я одужую, але я перебуваю в лікарні понад 1 міс і більше не можу цього терпіти. Я вже не знаю, як витратити час. Я більше не дивлюся телевізор, не хочу читати книги, весь день неспокійна та засмучена, а потім не сплю вночі».

Ретельний збір анамнезу виявив іще один великий депресивний епізод 15 років тому після виявлення онкологічного захворювання, що на сьогодні перебуває в стані ремісії. Контрполярних епізодів не було. У пацієнтки діагностовано ВДР із безсонням; їй призначено тразодон контрольованого вивільнення починаючи із 75 мг увечері. Безсоння швидко зменшилося. Через 1 тиж з'явилася потреба в підвищенні дози до 150 мг, але з огляду на вік пацієнтки та той факт, що за 1 тиж вона продемонструвала чітке поліпшення інших симптомів депресії, було вирішено відтермінувати збільшення дози. Уже через 5 тиж симптоми депресії повністю зникли. В інших випадках (з урахуванням переносимості й ефективності) доцільно поступово збільшувати дозу навіть у пацієнтів літнього віку.

Тразодон (Триттіко / Триттіко XR) має мультимодальну дію; є ефективним не лише при депресії, а й за розладів сну. У низьких дозах діє переважно як заспокійливий і снодійний засіб, а після збільшення дози проявляє антидепресивний ефект. У деяких випадках тразодон також можна застосовувати в поєднанні з іншими антидепресантами, наприклад, у разі ВДР із частковою відповіддю на антидепресант, який не може виправити безсоння.

На відміну від СІЗЗС тразодон характеризується значно меншим ризиком безсоння, сексуальної дисфункції та тривоги. Низький ризик антихолінергічних ефектів (наприклад, закрепу, затримки сечі, сухості в роті) в поєднанні з хорошою шлунково-кишковою переносимістю робить тразодон особливо корисним для людей похилого віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд статті: Incalzi R.A. et al. Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним триазолопіридину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Піноккіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. S.Stahl, University of California, San Diego, Debbi Ann Morrissette Neuroscience Education Institute «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM», Article in CNS spectrums • December 2014.
2. A. Fagiolini et al. «Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice» Riv Psichiatr 2019; 54(4): 137-149.
3. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R. et al. Extendedrelease Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2009. —6. — 20-33.
4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6 .August 2017.
5. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.
6. Saletu-Zyhlarz G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer P. et al., Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.
7. Gałecki P., Florkowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merkur. Lekarski. 2010; 29(169): 66-9.
8. Ede Frecska. Trazodone--its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec;12(4):477-82.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

DileO FARMA

04119, м. Київ, вул. Ю. Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

ANGELINI

Берліприл®

еналаприлу малеат гідрохлортіазид

плюс 10/25

Раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика[1]

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25[2]

Склад:
діюча речовина: 1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг та гідрохлортіазиду 25 мг;

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Ессенціальна гіпертензія.
Берліприл® плюс 10/25 показаний тоді, коли зниження артеріального тиску недостатнє при застосуванні монотерапії еналаприлом малеатом.

Протипоказання.
- підвищена чутливість до еналаприлу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретичних засобів групи тіазидів, засобів групи сульфонамідів/препаратів сульфонілсечовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини лікарського засобу;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібітору АПФ;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та лікування методом гемодіалізу, анурія;
- стеноз ниркових артерій та інші;

Спосіб застосування та дози.
Стандартна добова доза препарату становить 1 таблетка на добу. Таблетку приймають незалежно від вживання їжі.

Побічні реакції.
Анемія, у тому числі апластична та гемолітична, астенія, діарея, біль у животі, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, кашель та інші.

[1]*Bryan Williams et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018, 39. 3021-3104.*
[2]*Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25 №134 від 26.01.2021.*

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. ***Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.***

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»

м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. ***За повною інформацією (повний перелік протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®плюс 10/25 №134 від 26.01.2021. Р. П. МОЗ України № UA/5853/01/01.***

Берліприл® плюс 10/25
еналаприлу малеат гідрохлортіазид

раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика[1]

UA_BeP-01-2021_V1_press. Затверджено до друку 26.02.2021 р.